

616.36

T31

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU"

Eugen Teaciu

MODIFICĂRILE HEMODYNAMICE ÎN CIROZA HEPATICĂ



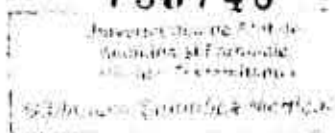
7-31

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU"

Eugen TCACIUC

MODIFICĂRILE
HEMODINAMICE
ÎN CIROZA HEPATICĂ
MONOGRAFIE

735748



22

Chișinău, 2016

CZU 616.36-004-02:616.9+616.12-008

T 31

Aprobat de Consiliul Științific al Universității de Stat
de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"
(Proces verbal nr. 1/10 din 28 ianuarie 2016)

Autor: *Eugen Tcaciuc*, doctor în științe medicale, conferențiar
universitar

Recenzenți: *Aurel Danilov*, doctor habilitat în științe medicale, profesor
universitar

Grigore Bivol, doctor în științe medicale, profesor
universitar

Redactor: Svetlana Sîrbu

Coperta, machetare computerizată: Veaceslav Popovschi

Tcaciuc, Eugen.

Modificările hemodinamice în ciroza hepatică: Monografie / Eugen Tcaciuc; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". - Chișinău: S. n., 2016 (E.E.-P. "Tipografia Centrală"). - 264 p.

Bibliogr.: p. 189-262 (681 tit.). - 100 ex.

ISBN 978-9975-53-668-4.

616.3-004-02:616.9+616.12-008

T.31

© Eugen Tcaciuc, 2016

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR.....	5
INTRODUCERE.....	7
1. MODIFICĂRILE HEMODINAMICII CENTRALE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ	9
1.1. Circulația hiperdinamică sistemică.....	9
1.2. Tulburările de reglare a circulației sanguine în ciroza hepatică....	18
1.3. Disfuncția cardiacă în ciroza hepatică	21
1.4. Dereglările electromecanice în ciroza hepatică.....	26
1.5. Concluzii	28
2. MODIFICĂRILE HEMODINAMICII PULMONARE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ	30
2.1. Sindromul hepatopulmonar	30
2.2. Hipertensiunea portopulmonară.....	49
3. MODIFICĂRILE HEMODINAMICII HEPATICE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ	57
3.1 Hemodinamica portală în ciroza hepatică	57
3.1.1. Hemodinamica portală în condiții fiziologice	57
3.1.2. Hemodinamica portală în condiții patologice.....	60
3.1.3. Reglarea fluxului sanguin splanhnic și hepatic.....	63
3.2 Tratamentul hipertensiunii portale	75
3.2.1. Istoria conferințelor de consens dedicate tratamentului hipertensiunii portale.....	75
3.2.2. Tratamentul standard al hipertensiunii portale la adulți.....	77
3.2.3. Tratamentul standard al hipertensiunii portale la copii	87
3.2.4. Perspective în tratamentul hipertensiunii portale.....	88
3.3. Concluzii.....	104
4. MODIFICĂRILE HEMODINAMICII RENALE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ.....	106
4.1. Sindromul hepatorenal.....	106
4.2. Concluzii.....	121

5. MODIFICĂRILE HEMODINAMICII CENTRALE ȘI PERIFERICE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ (DATE PROPRII)	122
5.1. Caracteristica materialului clinic și a metodelor de cercetare	122
5.2. Modificările parametrilor hemodinamicii centrale la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală B, C și D, clasa Child-Pugh A, B și C.....	132
5.3. Dereglările indicilor hemodinamicii portale la pacienții cu ciroză 1 hepatică de etiologie virală B, C și D, clasa Child-Pugh A, B și C.....	139
5.4. Evaluarea efectului tratamentului comparativ cu propranolol, enalapril și losartan asupra parametrilor hemodinamicii centrale la pacienții cu ciroză hepatică.....	143
5.5. Evaluarea efectului tratamentului comparativ cu propranolol, enalapril și losartan asupra indicilor hemodinamicii hepatice la pacienții cu ciroză hepatică.....	157
5.6. Dinamica indicilor sistemului renină-angiotenzină-aldosteron la pacienții cu ciroză hepatică în urma tratamentului cu propranolol, enalapril și losartan.....	164
5.7. Corelația dintre indicii principali ai hemodinamicii centrale, ai hemodinamicii periferice și ai indicilor biochimici ai sindroamelor patologice hepatice esențiale la pacienții cu ciroză hepatică.....	169
5.8. Încheiere.....	178
BIBLIOGRAFIE.....	189

LISTA ABREVIERILOR

- Adenozin monofosfat ciclic – AMPc
Artera hepatică – AH
Atriu drept – AD
Atriu stâng – AS
Ciclooxigenaza – COX
Enzima de conversie a angiotensinei – ACE
Enzima 2 de conversie a angiotensinei – ACE2
Factorul de creștere al endoteliului vascular – FCEV
Factorul de creștere derivat din plachete – FCDP
Factorul de necroză tumorală- α – TNF- α
Factorul nuclear kappa B – NF-kB
Factorul- β de transformare a creșterii – TGF- β
Frația de ejecție – FE
Frecvența contracțiilor cardiace – FCC
Gradientul de presiune alveolo-arterial – PA-aO₂
Gradientul presiunii venoase hepatice – GPVH
Guanilil monofosfat ciclic – GMPc
Hem-oxigenaza – HO
Hipertensiunea portală – HTP
Hipertensiunea portopulmonară – HTPP
Indexul cardiac – IC
Inhibitorul tisular al metaloproteinazei-1 – TIMP-1
Interleukina-1 – IL-1
Interleukina-6 – IL-6
MARS – Molecular Adsorbent Recirculating System
Monoxidul de azot – NO
Monoxidul de carbon – CO
NG-nitro-L-arginină metil ester – L-NAME
NO-sintetaza – NOS
NO-sintetaza endotelială – eNOS
NO-sintetaza inductibilă – iNOS

- Polipeptida intestinală vasoactivă – VIP
- Precursorul peptidei cerebrale natriuretice – TN-ProBNP
- Presiune medie în artera pulmonară – PAPm
- Prostaglandina I₂ – PGI₂
- Rezistența vasculară periferică – RVP
- Sindromul hepatopulmonar – SHP
- Sindromul hepatorenal – SHR
- Sistemul nervos simpatic – SNS
- Sistemul renină-angiotensină-aldosteron – SRAA
- Șuntare porto-sistemică intrahepatică transjugulară – TIPS
- Tensiunea arterială diastolică – TAD
- Tensiunea arterială medie – TAM
- Tensiunea arterială sistolică – TAS
- Timpul accelerării fluxului pulmonar – TAFP
- Timpul efectuării exercițiului fizic – TEEF
- Timpul relaxării isovolumetrice – TRIV
- Toleranța la efort fizic – TEF
- Trunchiul venei porte – TVP
- Vena cavă inferioară – VCI
- Vena splenică – VSp
- Ventriculul drept – VD
- Ventriculul stâng – VS
- Virusul hepatitei B – VHB
- Virusul hepatitei C – VHC
- Viteza maximă a contracției atriale – VmaxA
- Viteza maximă a umplerii rapide al ventriculului stâng – VmaxE
- Viteza medie a fluxului sanguin – VmeanFS
- Volumul telediastolic – VTD
- Volumul telesistolic – VTS
- Volumul fluxului sanguin – VoFS

INTRODUCERE

Ciroza hepatică este o boală cronică a ficatului care se dezvoltă în urma unor procese inflamatorii sau distructive cronice și se caracterizează prin fibroză hepatică extinsă, formare de noduli de regenerare și restructurare a arhitectonicii vasculare normale a ficatului. Giroza hepatică este stadiul final al tuturor bolilor hepatice cronice și, de regulă, este o boală progresivă. Gravitatea stării funcționale a ficatului în ciroza hepatică este analogică cu cea în caz de rinichi ratatinați în patologia renală sau cu cea din insuficiența cardiacă globală severă în boala cordului.

Factorii etiologici principali în ciroza hepatică sunt virusurile hepatice și consumul abuziv de alcool. Alți factori importanți în cirogeneză sunt cei metabolici (hemocromatoza, boala Wilson, deficitul de α -1-antitripsină), obstrucția căilor biliare de durată (ciroza biliară primară și secundară, colangita sclerozantă primară), obstrucții vasculare (boala veno-ocluzivă, sindromul Budd-Chiari), bolile autoimune hepatice, steatohepatitele, medicamentele hepatotoxice. Tabloul clinic al cirozei hepatice este determinat, în cea mai mare măsură, de insuficiența hepatocelulară și de complicațiile sindromului de hipertensiune portală (HTP). În ciroza hepatică apar modificări ale hemodinamicii centrale și regionale importante, a căror progresare induce deteriorarea funcției cardiace, pulmonare și renale, care, în cele din urmă, agravează și mai mult evoluția cirozei, formându-se un cerc vicios.

Modificări ale hemodinamicii centrale și periferice sunt depistate nu numai în ciroza hepatică, dar și în HTP necirotică. S-a constatat că nu atât ciroza hepatică, cât HTP este cauza principală a modificărilor circulatorii. Este important de menționat faptul că la baza patogenezei complicațiilor principale ale cirozei hepatice și ale HTP se află modificările hemodinamicii centrale și periferice. Este vorba de ascită, sindromul hepatorenal (SHR), hemoragia variceală, circulația hiperdinamică sistemică, sindromul hepatopulmonar (SHP), hipertensiunea portopulmonară (HTPP), encefalopatia hepatică portosistemică și chiar peritonita bacteriană spontană. Detectarea precoce a acestor perturbări și corecția lor prin diverse căi de tratament permit de a

restabili echilibrul hemodinamic și de a lichida perturbările hemodinamicii centrale, pulmonare, renale și hepatice care au loc în ciroza hepatică. Acest obiectiv poate fi realizat utilizând metode farmacologice, endoscopice, chirurgicale și radiologia intervențională.

Tratamentul farmacologic constă în administrarea medicamentelor care influențează pozitiv hemodinamica centrală și regională, totodată ameliorând sindromul de HTP. Țintele tratamentului hipotensor portal ideal vizează atât hemodinamica hepatică, cât și hemodinamica centrală, pulmonară și renală. Pentru ameliorarea hemodinamicii centrale și regionale la pacienții cu ciroză hepatică au fost propuse mai multe grupe de medicamente: β -blocantele neselective, nitrații, inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (ACE), antagoniștii receptorilor AT_1 ai angiotensinei II, pentoxifilina, statinele și alte.

1. MODIFICĂRILE HEMODINAMICII CENTRALE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

1.1. CIRCULAȚIA HIPERDINAMICĂ SISTEMICĂ

Ciroza hepatică este asociată cu o gamă largă de modificări ale hemodinamicii centrale și periferice. Încă în secolul XIX a fost observat că la pacienții icterici se determină atenuarea zgomotelor cardiace, sufluri sistolice, iar în unele cazuri chiar și dereglări de ritm [340, 681]. Cu adevărat revoluționară și de importanță istorică a fost publicația lui *Kowalski* și *Abelmann* apărută în anul 1953, unde este descrisă circulația hiperdinamică la pacienții cu ciroză hepatică [307]. Ei au demonstrat că perturbările hemodinamice în ciroza hepatică se manifestă prin debit cardiac crescut și rezistență vasculară periferică micșorată.

Complicațiile cardiovasculare în ciroza hepatică include, pe de o parte, disfuncția cardiacă, iar, pe de altă parte, modificări ale hemodinamicii centrale, splanhnice și periferice.

La pacienții cu ciroză hepatică debitul cardiac poate crește din cauza întoarcerii venoase majorate (presarcinii), frecvenței cardiace sporite și contractilității majorate ale miocardului, care sunt controlate de sistemul nervos autonom. Vasodilatarea (rezistența vasculară sistemică scăzută), prezența comunicărilor arteriovenoase, volumul sanguin crescut și sporirea activității sistemului nervos simpatic duc la creșterea debitului cardiac. Majoritatea acestor mecanisme patofiziologice sunt exprimate, îndeosebi, în ciroza hepatică avansată [527]. În stadiile precoce ale cirozei circulația hiperdinamică este puțin exprimată. Însă, odată cu progresarea patologiei hepatice cronice, există o corelație pozitivă între severitatea cirozei și gradul de exprimare a circulației hiperdinamice. Mai multe studii cu referință la cercetarea hemodinamicii centrale în ciroza hepatică au arătat că modificările circulatorii sunt mai manifeste în clinostatism [112]. În cirozele hepatice avansate, volumul sanguin este crescut, însă distribuția lui între aria centrală și cea periferică este inegală [459]. Utilizându-se diferite tehnici instrumentale, a fost constatat că în ciroza hepatică volumul de sânge central (cord, pulmoni, sângele din arterele mari) este redus, pe când volumul de

sânge periferic, în special volumul de sânge din teritoriul splanhnic, este crescut [198]. Volumul de sânge arterial efectiv este mult scăzut și a fost găsită o corelație pozitivă între acest indice și supraviețuirea pacienților cu ciroze avansate [286].

Complianța vasculară totală, ca și complianța vasculară arterială, crește în ciroza hepatică odată cu progresarea decompensării bolii [415]. Modificările statice și dinamice caracteristice pentru peretele vaselor mari sunt strâns asociate cu dereglările circulatorii și homeostatice [640]. Complianța arterială depinde de proprietățile de elasticitate și de stratul muscular al peretelui vascular arterial și este factorul cel mai important în relația dintre cord și sistemul arterial, îndeosebi în ceea ce privește relocarea volumului intravascular [570]. Un element important al complianței arteriale crescute în ciroza hepatică reprezintă reducerea volumului sanguin arterial și a tensiunii arteriale [211]. Complianța arterială se exprimă prin volum-bătăie raportată la tensiunea pulsatilă și este direct legată de severitatea cirozei. Totuși, în contrast rezistenței vasculare sistemice, complianța arterială poate fi determinată, independent de flux și presiune, după viteza undei pulsatile.

Conform datelor obținute de unii autori, circulația hiperdinamică este cauzată în cea mai mare măsură de dereglările circulatorii în teritoriul splanhnic [643]. Astfel, vasodilatarea arteriolară poate fi un eveniment preponderent localizat, în timp ce creșterea complianței arteriale poate avea un caracter mai mult sistemic [83]. Complianța arterială poate fi, prin urmare, o variabilă integrală pentru răspunsul vascular împreună cu rezistența vasculară sistemică.

Modificările hemocirculației în diferite paturi vasculare în ciroza hepatică:

Circulația sistemică

- Volumul plasmatic ↑
- Volumul total sanguin ↑
- Volumul sanguin periferic ↑
- Volumul sanguin central și arterial ↓ (→)
- Tensiunea arterială ↓ (→)
- Rezistența vasculară sistemică ↓

Circulația cutană și a musculaturii scheletare

- Fluxul sanguin al musculaturii scheletice $\uparrow \rightarrow \downarrow$
- Fluxul sanguin cutan $\uparrow \rightarrow \downarrow$

Cordul

- FCC \uparrow
- Debitul cardiac \uparrow
- Volumul atrului stâng \uparrow
- Volumul ventriculului stâng $\rightarrow (\uparrow)$
- Volumul atrului drept $\rightarrow \uparrow \downarrow$
- Presiunea în atrul drept $\rightarrow \uparrow$
- Presiunea telediastolică a ventriculului drept \rightarrow
- Presiunea în artera pulmonară $\rightarrow \uparrow$
- Presiunea capilară pulmonară \rightarrow
- Presiunea telediastolică a ventriculului stâng \rightarrow
- Complianța vasculară totală \uparrow
- Complianța arterială \uparrow

Circulația hepatică și splanhnică

- Volumul fluxului sanguin hepatic $\downarrow \rightarrow (\uparrow)$
- Gradientul presiunii venoase hepatice \uparrow
- Rezistența postsinusoidală \uparrow

Circulația renală

- Volumul fluxului sanguin renal \downarrow
- Filtrația glomerulară $(\uparrow) \downarrow \rightarrow$

Circulația cerebrală

- Volumul fluxului sanguin cerebral $\downarrow \rightarrow$

Circulația pulmonară

- Volumul fluxului sanguin pulmonar \uparrow
- Rezistența vasculară pulmonară $\downarrow (\uparrow)$

*Legendă: simbolurile $\uparrow \rightarrow \downarrow$ denotă, respectiv: crescut, nemodificat și descrescut.
Săgețile luate în paranteze subînțeleg modificări mai puțin tipice.*

Patofiziologia vasodilatației arteriolare splanhnice

Vasodilatația arteriolară în ciroza hepatică și HTP pot fi provocate de mai mulți factori care duc la creșterea concentrației plasmatice a substanțelor cu efect vasodilatator: supraproducția de vasodilatatori circulanți (atât de proveniență intestinală, cât și sistemică), vasodilatatori nedegradați de ficatul compromis sau care au șuntat colateralele portosistemice. De asemenea, vasodilatația arteriolară în ciroza hepatică depinde mult de reducerea sensibilității față de vasoconstrictoare și creșterea sensibilității față de vasodilatatoare [273, 407]. Ipoteza vasodilatației arteriolare, care explică instalarea circulației hiperdinamice în ciroza hepatică, este bazată pe următoarele mecanisme patofiziologice: vasodilatația arteriolară splanhnică duce la reducerea rezistenței vasculare sistemice, la subumplerea arterială centrală și, respectiv, la apariția hipovolemiei efective, care ulterior contribuie la activarea sistemelor vasoconstrictoare, așa ca sistemul nervos simpatic, sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), implicarea în procesul patologic a vasopresinei, endotelinelor, neuropeptidei Y și, prin urmare, la dezvoltarea statutului circulator hiperdinamic [418, 645]. Vasodilatația predominant splanhnică precede creșterii debitului cardiac și a FCC. A fost demonstrat că chiar o majorare neînsemnată a presiunii portale dereglează echilibrul NO-sintetazei endoteliale (eNOS), ținând cont de faptul că oxidul nitric (NO) deține un rol important în modificările hemodinamice la pacienții cu ciroză hepatică și HTP. Odată cu progresarea bolii hepatice, vasodilatația splanhnică devine mai pronunțată și circulația hiperdinamică nu mai poate contribui la corectarea hipovolemiei efective [5]. Tensiunea arterială este menținută în cea mai mare măsură de vasoconstricția în patul vascular renal, cerebral și hepatic, unde se pare că celulele endoteliale eliberează o cantitate redusă de NO [223].

Cu scop de a explica fenomenul vasodilatației care are loc în circulația sistemică la bolnavii cu ciroză hepatică, cercetările din ultimul deceniu au fost focusate în special asupra unor așa substanțe ca: NO, adrenomedulina, peptidele natriuretice, interleukinele, hidrogenul sulfurat (H₂S), endotelinele (în special endotelina-3) și endocanabinoizii. Blocarea sintezei de NO la animalele experimentale și la pacienții cu ciroză hepatică a crescut semnificativ tensiunea arterială și a descrescut volumul plasmatic și retenția

de sodiu [167, 323]. A fost dovedit că sinteza NO este crescută în ciroza hepatică și ea precede dezvoltarea circulației hiperdinamice, jucând un rol mare în vasodilatarea arteriolară și sistemică și în hiperactivitatea vasculară [643]. În plus, factorul de creștere al endoteliului vascular (FCEV) se pare că stimulează angiogeneza și dezvoltarea colateralelor portosistemice, iar experimental a fost demonstrat că blocarea receptorilor-2 ai FCEV inhibă acest proces și, respectiv, presiunea portală și circulația hiperdinamică revin la starea inițială [5, 173, 436]. Rezultatele unor studii au sugerat ideea că hemoxigenaza (HO) și monoxidul de carbon (CO) mediază hiporeactivitatea față de phenilephrină în vasele splanhnice [70, 517, 674]. Adrenomedulina reprezintă un peptid vasodilatator puternic, care este elevat în ciroza hepatică, în special la pacienții cu ciroză hepatică și SHR. Hidrogenul sulfurat, de asemenea, fiind o substanță cu proprietăți vasodilatatoare, este implicat în dereglările vasculare din ciroză [141]. Astfel, excesul vasodilatatoarelor, în combinație cu un răspuns hemodinamic inadecvat la vasoconstrictoare, poate explica statutul vasodilatator și hiperreactivitatea vasculară în ciroza hepatică [52, 184].

Vasodilatatori și vasoconstrictori implicați în dereglările hemodinamice în ciroza hepatică

Vasodilatatori:

- Adenosina
- Adrenomedulina
- Peptida natriuretică atrială (PNA)
- Bradikinina
- Peptida natriuretică cerebrală (PNC)
- Peptida legată de gena calcitoninei
- CO
- Endocanabinoizii
- Endotelina-3
- Endotoxina
- Glucagonul

- Histamina
- Hidrogenul sulfurat
- Interleukinele
- Peptida natriuretică de tip C (PN-c)
- Oxidul nitric
- Prostaciclina
- Substanța P
- Tumor necrosis factor- α (TNF- α)
- Polipeptida intestinală vasoactivă (VIP)

Vasoconstrictori

- Angiotensina II
- Adrenalina și noradrenalina
- Sistemul nervos simpatic (SNS)
- Endotelina-1
- Neuropeptida Y
- SRAA
- Vasopresina

Mecanismele patofiziologice, care stau în spatele circulației hiperdinamice în ciroza hepatică, sunt variate. Componentele patofiziologice ale circulației hiperdinamice și disfuncției cardiace în ciroza hepatică pot fi explicate în felul următor:

Vasodilatarea arterială periferică și splanhnică → creșterea FCC indusă de baroreceptori.

Disfuncția autonomă → creșterea activității nervoase simpatice și diminuarea influenței vagale.

Alterarea sarcinii precardiace → sporirea șuntării portosistemice, creșterea volumului sanguin, micșorarea vâscozității sângelui.

Alterarea schimbului de gaze → anemie, hipoxemie, SHP, HTPP.

Circulația hepatică și circulația hiperdinamică sistemică

Din punct de vedere hemodinamic, rezistența vasculară intrahepatică și afluxul portal determină nivelul presiunii portale. Factorii care determină rezistența vasculară intrahepatică include atât componenta structurală, cât și cea

hemodinamică. Componentele structurale sunt reprezentate în primul rând de modificările histologice: steatoză, fibroză și regenerare nodulară. Componentele dinamice sunt legate de celulele ficatului care posedă proprietăți contractile: celulele hepatice stelate, miofibroblastele și celulele musculaturii netede [498]. Afluxul venos portal este în mare măsură determinat de gradul vasodilatației splanhnice. La subiecții sănătoși fluxul portal este egal cu fluxul sanguin splanhnic, însă la pacienții cu HTP afluxul mezenterial este crescut, iar o bună parte din sânge părăsește sistemul portal prin colateralele portosistemice deschise [579]. Astfel, o mare parte a debitului cardiac crescut este reintors în circuitul sistemic prin colateralele portocave. Fluxul sanguin prin vena azygos este de o importanță majoră, deoarece prin acest vas are loc drenarea sângelui din varicele esofagiene, iar sporirea volumului fluxului prin vena azygos este asociată cu creșterea riscului de hemoragie variceală [402]. β -blocantele, nitrații, octreotidul, terlipresina etc. reduc volumul sângelui splanhnic, iar infuzia acestor preparate la pacienții cu ciroză hepatică parțial reduc statutul hiperkinetic al circulației mezenterice. Cercetările asupra substanțelor vasoactive endogene (endotelinei-1, angiotensinei II, catecolaminelor și leucotrienelor) denotă că rolul predominant și primordial în dezvoltarea HTP îi revine constricției sinusoidale [498].

Distribuirea volumului și disfuncția circulatorie

În ciroza hepatică dezechilibrul dintre vasodilatație și vasoconstricție contribuie la instalarea unei disbalanțe a rezistenței vasculare și a distribuiri volumului și fluxului sanguin. Debitul cardiac crescut, care reflectă vasodilatația substanțială în ciroza hepatică, acoperă atât hiperperfuzia, normoperfuzia, cât și hipoperfuzia patului vascular în diferite țesuturi și organe [413]. Astfel, în rinichi prevalează vasoconstricția, care, la rândul ei, joacă un rol axial pe parcursul decompensării cirozei. Disfuncția hepatică, hipovolemia centrală, hipotensiunea arterială și activarea neuroumorală sunt de o importanță majoră. În particular, are loc activarea SRAA și SNS care provoacă vasoconstricție renală ulterioară [390, 464]. Este considerat că majorarea volumului plasmatic în ciroza hepatică este un fenomen secundar, care apare în urma activării neuroumorale, ca o consecință a vasodilatației

splanhnice, hipotensiunii arteriale și reducerii volumului sanguin central și arterial [211].

Este cert faptul că hipovolemia centrală și hipotensiunea arterială pot fi ameliorate prin infuzie de substituenți de plasmă. *Brinch, Møller și alții* au arătat că pe parcursul administrării terapiei de substituere a volumului plasmatic majoritatea pacienților cu ciroză hepatică răspund cu o continuă reducere a rezistenței vasculare sistemice, iar tensiunea arterială crește într-o măsură mai mică [83, 257, 403]. Infuzia de soluții hiperosmolare sau de albumină la pacienții cu ciroză hepatică, inițial, induce o translocare a lichidului din spațiul interstițial în plasmă. Ulterior, volumul sanguin majorat induce o creștere a volumului-bătaie și a debitului cardiac. În cirozele hepatice neavansate are loc o distribuire proporțională a volumului plasmatic atât în partea centrală, cât și în cea periferică a circuitului sanguin, în timp ce în cirozele decompensate expansiunea sanguină este în mare măsură repartizată periferic, cu o creștere destul de mică a debitului cardiac, probabil cauzată de disfuncția cardiacă sau de afectarea complianței vasculare [71, 343, 405, 412].

Efectuarea paracentezei în ciroza decompensată fără de a administra paralel substituenți plasmatici, aproximativ în 75% de cazuri va dezvolta o complicație denumită "disfuncție circulatorie indusă de paracenteză". Aseastă complicație se caracterizează printr-o activare pronunțată a SRAA și SNS și, respectiv, a apariției hipovolemiei centrale, care, la rândul ei, este cauzată în cea mai mare măsură de vasodilatație arteriolară splanhnică indusă de paracenteză și care dezvoltă în continuare reducerea rezistenței vasculare sistemice [146, 554]. A fost dovedit faptul că perfuziile intravenoase de albumină pot preveni complicațiile cauzate de disfuncțiile circulatorii, insuficiența renală și progresarea rapidă a ascitei, îmbunătățind prin aceasta supraviețuirea [204, 272, 542]. Mai multe cercetări au arătat că administrarea vasoconstrictoarelor (terlipresina sau noradrenalina) este eficace în monoterapie, dar în special în terapia combinată cu albumină [238, 421]. Deci, "disfuncția circulatorie indusă de paracenteză" reprezintă un exemplu elocvent cu ajutorul căruia s-a demonstrat următorul fapt: complicațiile hemodinamice care apar în urma reducerii volumului sanguin efectiv pot fi prevenite printr-o expansiune specifică de volum [555].

Deteriorarea funcției hepatice este urmată de descreșterea fluxului sanguin renal și de reducerea filtrației glomerulare, de majorarea reabsorbției sodiului și a apei, care ulterior poate progresa în SHR – insuficiență renală funcțională și reversibilă care se dezvoltă în formele severe ale bolii de bază. Însă, la o parte din pacienți cu ciroză hepatică preascitică nu s-a depistat o reducere a filtrației glomerulare, dar invers – a fost descrisă o hiperfiltrare glomerulară [653]. La baza noului concept care explică mecanismele patofiziologice ale disfuncției renale stă insuficiența debitului cardiac care duce la hipovolemie efectivă [39, 522]. Acest concept este susținut de datele unui studiu efectuat pe un lot de pacienți cu ciroză hepatică non-azotemică care sugerează faptul că disfuncția circulatorie reprezentată printr-un debit cardiac scăzut în combinație cu vasodilatarea arterială splanhnică și activarea SRAA contribuie la dezvoltarea disfuncției renale și instalarea SHR [39]. Angiotensina II posedă acțiune manifestă asupra arteriolelor aferente, iar administrarea dozelor mici de inhibitori ai ACE induce o reducere semnificativă a filtrației glomerulare și o reducere ulterioară a excreției de sodiu, chiar și în absența modificărilor tensiunii arteriale. Acest fapt sugerează ideea că integritatea SRAA este importantă pentru menținerea funcției renale la pacienții cu ciroză hepatică. Tratamentul SHR este îndreptat spre îmbunătățirea funcției hepatice (tratamentul radical este transplantul de ficat), ameliorarea hipotensiunii arteriale și hipovolemiei centrale, reducerea vasoconstricției renale, de exemplu prin utilizarea combinată a vasoconstrictoarelor splanhnice (cum ar fi terlipresina) și a substituenților de plasmă (cum ar fi albumina).

Circulația la extremități

Circulația cutană și musculară la pacienții cu ciroză hepatică poate fi sporită. Eritemul palmar, teleangioectaziile hepatice sunt semne clinice de hiperperfuzie cutană. Aceste tipuri de anomalii circulatorii reprezentate prin hiperperfuzie capilară se datorează prezenței unor fistule arteriovenoase la nivel cutan.

Hemocirculația musculară în ciroza hepatică a fost găsită normală, crescută sau chiar redusă [357, 375]. Evaluarea fluxului sanguin în arterele brahiale și femorale, utilizându-se tehnicile Doppler color, nu a reușit să definească clar prezența unei perfuzii hiperdinamice la membre [357, 375]. Însă blocarea

735748

735748

735748

735748

735748

NOS la pacienții cu ciroză hepatică a cauzat o vasoconstricție periferică a antebrațului și în urma acestui fapt s-a constatat că fenomenul dat are legătură directă cu reglarea tonusului vascular periferic și cu dezvoltarea statutului hiperdinamic [167]. Estimările fluxului sanguin cutan prin tehnicile medicinei nucleare în ciroza hepatică au arătat existența unui flux sanguin capilar cutan normal [89].

Este necesar de menționat faptul că tehnicile care au fost utilizate pentru aprecierea circulației sanguine la nivel cutan au impedimentele sale. Distribuția exactă a debitului cardiac majorat către diferite organe, țesuturi și vase sanguine rămâne a fi clarificată.

1.2. TULBURĂRILE DE REGLARE A CIRCULAȚIEI SANGUINE ÎN CIROZA HEPATICĂ

Disfuncția autonomă

Ciroza hepatică este asociată frecvent cu neuropatia autonomă. Acest fapt a devenit evident după publicarea rezultatelor studiilor unde a fost cercetat răspunsul hemodinamic la testele standarde ale reflexelor cardiovasculare, cum ar fi variabilitatea FCC și exercițiul izometric [2, 247]. Majoritatea studiilor cu referire la acest capitol indică asupra unei prevalențe înalte a disfuncției autonome în ciroză, care corelează cu disfuncția hepatică și supraviețuirea pacienților [43]. Disfuncția autonomă poate fi temporară, apare ca o consecință a deteriorării funcției hepatice și pare a fi reversibilă după transplant de ficat. Marea majoritate a studiilor au fost focusate pe defectele SNS, dar, totodată, a fost menționată importanța deteriorării vagale pentru retenția de sodiu și apă [417, 445, 556]. Există deja o claritate în ceea ce privește afectarea răspunsului simpatic în urma exercițiului fizic [149, 229, 588]. De asemenea, este afectat și răspunsul fluctuației tensiunii arteriale în ortostatism, probabil din cauza afectării funcției baroreflexelor în cirozele avansate [623]. La pacienții cu ciroză hepatică, răspunsul cardiovascular la acțiunea vasoconstrictoarelor este modificat și există dovezi experimentale, după cum s-a menționat și mai sus, precum că HO mediază hiporeactivitatea față de phenylephrină în vasele mezenterice la șobolanii cu ciroză și ascită [70]. Administrarea captoprilului parțial corectează disfuncția parasimpatică în ciroza hepatică, ceea ce indică asupra faptului că componenta vagală este

într-o anumită măsură cauzată de neuromodularea prin intermediul angiotensinei II. Administrarea la bolnavii cu ciroză hepatică compensată a antagoniștilor aldosteronei (spironolactona, cancreona) contribuie la normalizarea răspunsului cardiac [623]. *Ferlitsch* și colegii săi au observat că administrarea de antioxidante, cum ar fi vitamina C, joacă un rol important în hiporeactivitatea vasculară și că terapia antioxidantă poate avea un efect manifest asupra corectării acestor complicații ale cirozei hepatice [168].

Substratul patofiziologic care stă la baza disfuncțiilor autonome în ciroza hepatică nu este pe deplin cunoscut. Cele expuse mai sus permit de a afirma că există o corelație între severitatea patologiei hepatice versus producerea crescută de NO și reducerea sensibilității față de vasoconstrictoare. În același context putem afirma că în perioada posttransplant hepatic nivelul crescut al NO și hiporeactivitatea vasculară se ameliorează.

Tensiunea arterială și funcția baroreceptorilor în ciroza hepatică

Conform legii lui Ohm din mecanica fluidelor, presiunea în orice sistem vascular depinde direct proporțional de 2 factori importanți: de volumul fluxului de lichid și de rezistența opusă acestui flux. Tensiunea arterială depinde în mare măsură de debitul cardiac și de rezistența vasculară sistemică. În ciroza hepatică tensiunea arterială este menținută la un nivel normal-scăzut de un compromis hemodinamic între vasodilatație și vasoconstricție, care este afectată de dereglări ale rezistenței vasculare și complianței arteriale. Există o corelație între gradul hipotensiunii arteriale și severitatea cirozei hepatice, semnele de decompensare și supraviețuire. SNS, SRAA, vasopresina și endotelina-1 – toate aceste sisteme vasoconstrictoare importante sunt implicate în menținerea tensiunii arteriale în ciroza hepatică.

Fiecare substanță cu efect vasodilator are rolul său în patofiziologia hemodinamicii centrale și periferice la pacienții cu ciroză hepatică. A fost dovedit că blocarea NOS cauzează creșterea tensiunii arteriale la șobolanii cu ciroză și reduce fluxul sanguin în antebrățe la pacienții cu ciroză hepatică [267]. Inhibarea receptorilor CB₁ a endocanabinoizilor crește tensiunea arterială și mărește contractilitatea cardiacă în cirozele experimentale, iar anandamina, care este un neurotransmițător endogen cannabinoid, crește diametrul vaselor splanhnice, debitul cardiac și, în cele din urmă, contribuie

la dezvoltarea statutului hiperkinetic și hipotensiunii arteriale la această categorie de pacienți [49, 197, 365, 366, 367, 382]. Tensiunea arterială posedă o variație circadiană. În ciroza hepatică tensiunea arterială este redusă pe parcursul zilei, în timp ce pe perioada nocturnă are valori normale. Acest fenomen indică asupra unor disfuncții ale reglării normale a tensiunii arteriale.

Componentele patofiziologice potențiale ale circulației hiperdinamice sistemice și ale disfuncțiilor cardiovasculare

Vasodilatație periferică și arterială splanhnică

- Creșterea FCC indusă de baroreceptori

Disfuncția autonomă

- Sporirea activității simpatice
- Afectare vagală

Alterarea presarcinii cardiace

- Intensificarea șuntării portosistemice
- Majorarea volumului sanguin
- Efectele de poziție a corpului
- Descreșterea vâscozității sângelui

Alterarea schimbului de gaze

- Anemia
- Hipoxemia
- SHP
- HTPP

În timp ce sensibilitatea baroreflexelor poate fi normală în ciroza hepatică compensată, a fost demonstrat că ea este afectată în ciroza avansată [325, 408]. *Moller și alții* au descris existența unei corelații între reducerea sensibilității baroreflexelor și factorii determinanți ai hemodinamicii centrale și ai SRAA. Ei au monitorizat tensiunea arterială și FCC pe parcursul a 24 de ore și au ajuns la concluzia că sensibilitatea redusă a baroreflexelor contribuie la dereglarea tensiunii arteriale, deși mecanismul exact al acestui fenomen încă nu este cunoscut [411].

1.3. DISFUNCȚIA CARDIACĂ ÎN CIROZA HEPATICĂ

Volumul de sânge majorat în ciroza hepatică avansată contribuie la creșterea persistentă a debitului cardiac, care poate suprasolicita cordul [410]. În alte circumstanțe, debitul cardiac crescut și funcția suprasolicitată a inimii cauzează insuficiență cardiacă, dar din cauza postsarcinii scăzute, care este condiționată de rezistența vasculară redusă și de complianța arterială crescută, insuficiența ventriculară stângă în ciroza hepatică nu este manifestă și are un caracter latent [254, 406]. Insuficiența cardiacă poate deveni manifestă sub acțiunea vasoconstrictoarelor sau în cazul tratamentului cu medicamente cu efect vasoconstrictor. Acest tip de disfuncție cardiacă a fost denumit "cardiomiopatie cirotică" și pentru mulți ani a fost atribuită eronat cardiomiopatiei alcoolice. Punctul esențial în definiția **cardiomiopatiei cirotice** este deținut de prezența disfuncției cardiace cronice la pacienții cu ciroze hepatice, caracterizate printr-un răspuns contractil lent față de stres și/sau alterarea relaxării diastolice cu dereglări electrofiziologice în absența altor patologii cardiace [310, 509, 526]. Elementele principale care caracterizează cardiomiopatia cirotică sunt următoarele: afectarea contractilității cardiace cu disfuncție diastolică și dereglări electrofiziologice cu prelungirea intervalului Q-T [658]. Au fost sugerate mai multe mecanisme electrofiziologice pentru a explica dereglările de conductibilitate, care includ modificări ale membranei cardiomiocitelor cu creșterea raportului colesterol/fosfolipide, atenuarea funcției de conductibilitate a sistemului β -adrenergic și activarea crescută a sistemelor de inhibare. Unii cercetători și-au concentrat activitatea asupra studierii efectului inotropic negativ al CO, canabinoizilor endogeni, acizilor biliari, endotoxinelor și altor substanțe [369]. Canabinoizii reprezintă ligande endogene, de exemplu anandamida care se leagă de receptorii canabinoizi CB₁ și CB₂. Producția lor poate crește ca răspuns la stres cum ar fi tahicardia și suprasolicitarea [456]. A fost demonstrat că administrarea anandamidei la șobolanii cu ciroză a indus efect inotropic negativ, ceea ce demonstrează că acest sistem este implicat în cardiomiopatia cirotică [196]. Sistemul HO-CO de asemenea joacă un rol important în patogeneza dereglărilor contractilității cardiace în cardiomiopatia cirotică.

Disfuncția sistolică

În cardiomiopia cirotică, odată cu îndeplinirea exercițiului fizic, presiunea telediastolică din ventriculul stâng se mărește, însă presupusa creștere a indexului cardiac și a FE a VS este absentă sau doar crește ușor, ceea ce vorbește despre un răspuns ventricular inadecvat la o creștere a presiunii ventriculare de umplere. A fost constatat că creșterea postsarcinii ventriculului stâng cu 30%, indusă de vasoconstrictoare, rezultă cu o dublare a presiunii capilare pulmonare, însă fără nicio schimbare a debitului cardiac [405]. *Krag, Bendtsen, Henriksen și alții* au utilizat metode imagistice de apreciere a perfuziei miocardului și au demonstrat că infuzia de terlipresină suprimă funcția miocardică, în timp ce perfuzia miocardului rămâne neafectată [308]. Acest tip de răspuns poate fi utilizat în diagnosticarea cardiomiopatiei cirotice. Un model similar este observat după instalarea șuntului intrahepatic portosistemic (TIPS), însă disfuncția cardiacă are tendință de a reveni la normă doar cu timpul [271, 392]. O parte din acești pacienți (12%) pot dezvolta manifestări ale insuficienței cardiace asociate instalării TIPS-ului [206]. Efecte similare au fost observate după infuzia substituenților de plasmă. Infuzia preparatelor proteice mărește debitul cardiac, precum și presiunea în atriu drept, tensiunea arterială pulmonară și presiunea capilară pulmonară, în timp ce transfuzia de masă eritrocitară nu produce careva modificări ale acestor variabile [407].

FE a VS reflectă funcția sistolică, chiar dacă aceasta este foarte mult influențată de presarcină și postsarcină. Cercetările efectuate de *Wong și alții*, precum și de *Pozzi și alții*, au arătat că FE a VS în ciroza hepatică în repaus rămâne a fi normală, iar într-un studiu efectuat la un grup de pacienți cu ciroză hepatică decompensată și ascită ea a fost depistată redusă [483, 652]. După efectuarea exercițiului fizic FE a VS crește puțin comparativ cu creșterea ei la subiecții sănătoși. Reducerea capacității funcționale a sistemului cardiovascular și a toleranței la efort fizic poate fi cauzată de combinarea a mai multor factori: răspunsul anormal al FCC la exercițiu, reducerea rezervelor miocardului și pierderea masei musculare scheletale asociată cu utilizarea insuficientă a oxigenului [149, 229, 588].

Mai mulți autori au ajuns la concluzia că, la pacienții cu ciroză hepatică avansată și vasodilatație severă, factorii determinanți pentru dezvoltarea SHR

par a fi următorii: activarea SRAA, dereglarea funcției renale și reducerea funcției sistolice (descreșterea debitului cardiac) [443, 511, 513]. Este bine cunoscut faptul că peritonita bacteriană spontană reprezintă un factor de risc pentru SHR, dar chiar și după lichidarea factorului infecțios suprimarea funcției sistolice este mai pronunțată la pacienții care au dezvoltat insuficiență renală. Astfel, menținerea contractilității cardiace se prezintă ca un factor important în prevenirea insuficienței renale [287, 512].

Disfuncția diastolică

Mulți pacienți cu ciroză hepatică prezintă diverse grade de disfuncție diastolică, ceea ce implică modificări ale proprietăților miocardice care afectează umplerea ventriculară stângă. Disfuncția diastolică poate progresa până la instalarea disfuncției sistolice [485, 514]. Conform părerilor mai multor cercetători, rigiditatea crescută a ventriculului stâng pare a fi cauzată de hipertrofia cardiacă, de fibroza neuniformă și de edemul subendotelial [164, 371]. Factorii determinanți ai disfuncției diastolice apreciați prin ecocardiografia Doppler sunt descreșterea raportului E/A (raportul dintre faza umplerii rapide și faza umplerii tardive (atriale) a VS) și întârzierea umplerii diastolice transmitrale cu prelungirea timpului decelerării și a timpului relaxării isovolumetrică. Într-o serie de studii publicate la această temă a fost determinat că la pacienții cu ciroză hepatică viteza undelor A și E și decelarea timpului sunt mult crescute, iar raportul E/A este scăzut. Aceste modificări, în special, sunt mai vădite la cei cu ascită [174, 287, 441]. Analizând datele științifice cu referire la umplerea ventriculară diastolică, s-a stabilit că la pacienții cu ciroza hepatică există o patologie miocardică subclinică cu disfuncție diastolică, dar care se ameliorează după efectuarea paracentezei și poate să se agraveze după instalarea TIPS-ului. *Pozzi* și colegii săi au presupus că la pacienții cu ciroze decompensate efectuarea paracentezei pare să amelioreze funcția diastolică, dar nu și cea sistolică [483]. *Cazzaniga* și alții încă în anul 2007 au observat că la pacienții cu TIPS și raportul E/A < 1 rata supraviețuirii e mai joasă decât la pacienții fără semne de disfuncție diastolică [97]. După efectuarea transplantului de ficat dispar toate modificările cardiace, incluzând chiar și disfuncția diastolică [602]. În bolile cardiace neavansate disfuncția diastolică precede disfuncția sistolică și tratamentul antialdosteronic îmbunătățește funcția cardiacă. Cercetărilor efectuate de *Pozzi* și alții au arătat că tratamentul

antialdosteronic cu K-Canrenoat la pacienții cu ciroză hepatică ameliorează starea cordului prin reducerea grosimii pereților și a volumului ventriculului stâng, însă nu s-a obținut un efect pozitiv asupra funcției sistolice și diastolice [484]. *Bos* și colegii lui sunt de părerea că tratamentul antialdosteronic poate avea efecte benefice asupra fibrozei cardiace induse de catecolamine, așa cum este descris în insuficiența cardiacă [73].

Semnificația clinică a disfuncției diastolice și importanța ei în cardiomiopatia cirotică sunt permanent puse în discuție. Deseori se presupunea că semnificația clinică a insuficienței cardiace în ciroză nu este importantă. Totuși, au fost publicate câteva lucrări științifice în care au fost analizate mai multe decese subite cauzate de insuficiență cardiacă în urma transplantului hepatic, șuntului portocav chirurgical sau TIPS-ului [206, 437]. Aceste intervenții implică o creștere rapidă a presarcinii cardiace. În cazul unui cord mai puțin compliant, adică compromis, disfuncția diastolică preexistentă este suficientă pentru a cauza edem pulmonar și insuficiență cardiacă. Acest lucru este în concordanță cu concluziile lui *Huonker*, care a raportat o creștere a presiunii arteriale pulmonare, presarcinii și disfuncției diastolice după TIPS [271]. *Huonker* a descris prezența disfuncției diastolice ventriculare drepte izolate la pacienții cu SHR și la copiii cu hepatită cronică, care joacă un rol important în funcția cardiacă pe dreapta și în evoluția bolii la acești pacienți [271].

Așadar, atât disfuncția diastolică dreaptă, cât și cea stângă reprezintă o parte componentă a disfuncției cardiace în cardiomiopatia cirotică.

Metodele de diagnostic pentru estimarea disfuncției sistolice și diastolice:

Funcția sistolică

- Ecocardiografia/RMN:
 - Volumul
 - Scurtarea fracțională
 - Viteza scurtării fracționale
 - FE a VS
 - Răspunsul la stres farmacologic (dobutamină)
 - Starea pereților (mișcarea pereților)
- Testul ECG de efort:
 - Toleranța la efort fizic

- Consumul de oxigen
- Produsul dintre presiune și FCC
- Angiografia radionucleidă
 - Frația de ejecție a ventriculului stâng
 - Volumele cardiace
 - *Pattern*-ul contractilității
- Perfuzia miocardică imagistică cu sincronizare ECG
 - Perfuzia miocardică regională
 - Volumele cardiace
 - FE a VS
 - Mișcarea și grosimea pereților

Funcția diastolică

- Ecocardiografia/RMN/Angiografia radionucleidă
 - Raportul E/A
 - Undele A și E
 - Timpul relaxării

Criteriile de diagnosticare a cardiomiopatiei cirotice sunt următoarele:

Disfuncția sistolică:

- Creștere insuficientă a debitului cardiac sub acțiunea exercițiului fizic, expansiunii plasmaticice sau stresului farmacologic.
- Frația de ejecție în repaus <55%.

Disfuncția diastolică:

- Raportul E/A < 1,0
- Prelungirea timpului de decelerare (>200 ms)
- Prelungirea timpului relaxării isovolumetrice (>80 ms)

Criteriile de susținere a diagnosticului de cardiomiopatie cirotică sunt următoarele:

- Perturbări electrofiziologice
- Răspuns cronotropic anormal
- Decuplarea electromecanică

- Prelungirea intervalului Q-T
- Dilatarea atriului stâng
- Majorarea masei cordului
- Elevarea peptidei natriuretice cerebrale
- Creșterea nivelului troponinei I

În concluzie, **cardiomiopatia cirotică** reprezintă o disfuncție cardiacă la pacienții cu ciroză hepatică care se caracterizează printr-un răspuns contractil afectat la stres farmacologic sau exercițiu fizic și/sau alterarea relaxării diastolice cu perturbări electrofiziologice în absența altor patologii cardiace preexistente.

1.4. DEREGLĂRILE ELECTROMECHANICE ÎN CIROZA HEPATICĂ

Mai mulți cercetători au observat că în ciroza hepatică se înregistrează dereglări electrofiziologice, care se caracterizează prin prelungirea timpului de repolarizare și creșterea dispersiei intervalului de timp electromecanic [252, 664]. Activitatea SNS influențează FCC și procesele electromecanice prin câteva mecanisme: conjugarea noradrenalinei de β -receptori, interacțiunea cu receptorii proteinei G care duce la stimularea adenilatciclazei, activarea fosfokinazei A dependente de AMP-c și ale canalelor de fosforilare. În ciroza hepatică au fost depistate mai multe defecte atât la nivelul receptorilor β -adrenergici, cât și la nivelul postreceptor, cu reducerea densității și sensibilității β -receptorilor, alterarea proteinei G și a funcționalității canalelor de calciu [667]. Toate aceste dereglări pot explica atât afectarea răspunsului cronotropic, cât și decuplarea electromecanică. Legătura dintre contracțiile cardiace și sistemul arterial este de o importanță majoră pentru volumul de lucru efectuat de miocardul ventriculului stâng și, prin aceasta, pentru efortul asupra cordului [65, 433]. În plus, *Ward și alții* au demonstrat că există o descreștere a fluxului de ioni de K^+ în cardiomiocitele ventriculare la șobolanii cu ciroză hepatică, care duce la prelungirea intervalului Q-T [636]. Timpul prelungit de repolarizare este reflectat electrocardiografic prin prelungirea intervalului Q-T și are loc la un număr substanțial de pacienți cu ciroză, care poate duce la aritmii ventriculare și moarte subită de cauză cardiacă. Însă, cu regret, studii științifice care dovedesc influența dereglărilor electrofiziologice asupra mortalității pacienților cu ciroză hepatică au fost efectuate puține. La pacienții cu ciroză hepatică, intervalul Q-T prelungit este semnificativ legat de gradul de severitate a bolii ficatului, de

gradul de avansare a HTP, de prezența șunturilor portosistemice, de nivelul crescut al peptidei natriuretice de tip-creier (brain-type natriuretic peptide (BNP)) și a noradrenalinei plasmatică și, de asemenea, de supraviețuirea redusă a pacienților [251, 253]. Conform rezultatelor studiilor efectuate de *Mohamed și alții*, precum și de *Henriksen și alții*, după efectuarea transplantului hepatic și pe perioada administrării tratamentului cu β -blocante intervalul Q-T se ameliorează [105, 251, 297, 400]. Deci, prelungirea intervalului Q-T în ciroza hepatică este considerată ca element caracteristic al cardiomiopatiei cirotice și poate fi folosit în calitate de indice potențial pentru identificarea pacienților cu risc de supraviețuire redusă.

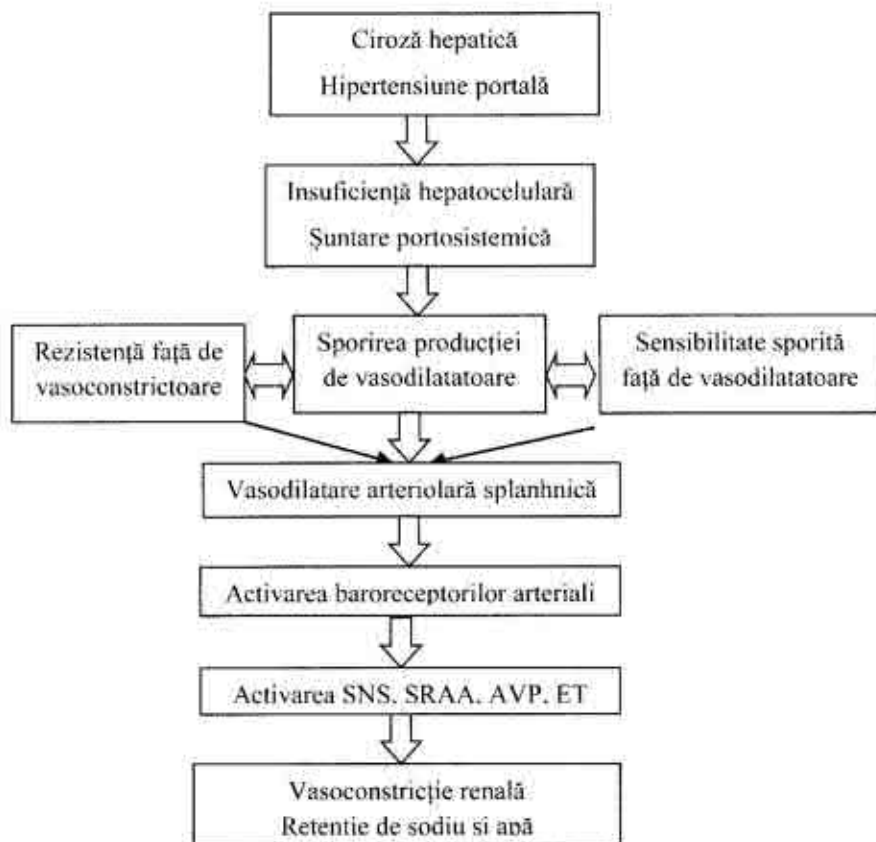


Figura 1. Mecanismul dezvoltării modificărilor hemodinamice în ciroza hepatică

1.5. CONCLUZII

La baza mecanismelor patofiziologice ale complicațiilor cardiovasculare în ciroza hepatică se află modificările umorale, nervoase și hemodinamice. Cardiomiopatia cirotică se asociază cu disfuncție sistolică și diastolică, precum și cu perturbări electrofiziologice. Ea este diferită de patologia mușchiului cardiac de genăză alcoolică, fiind demascată de procedee care induc stare de stres cardiovascular, cum ar fi vasoconstricția farmacologică, exercițiul fizic sau instalarea TIPS-ului. Investigațiile primare principale pentru diagnosticarea cardiomiopatiei cirotice sunt ecocardiografia și ECG. Complicațiile cardiovasculare în ciroza hepatică și cardiomiopatia cirotică reprezintă un sindrom multiorganic, care include modificări hemodinamice în diverse organe și care afectează prognosticul pacientului [404, 414]. Nu există metode specifice de tratament, care în mare parte sunt empirice și de susținere. Efectuarea procedeeleor, așa cum ar fi paracenteza cu evacuarea unui volum mare de lichid ascitic fără expansiunea volumului adecvat de plasmă, instalarea TIPS-ului, a șuntului peritoneovenos și a celor chirurgicale necesită a fi efectuate cu precauție. Insuficiența cardiacă reprezintă o cauză majoră a mortalității posttransplant, dar, pe de altă parte, transplantul hepatic a dus la reversibilitatea disfuncției sistolice și diastolice și a intervalului Q-T prelungit. Deci, cu toate că mecanismele fiziopatologice post-transplant sunt complexe, transplantul de ficat pare a fi eficient în lichidarea complicațiilor cardiovasculare ale cirozei.

Îmbunătățirea contractilității ventriculului stâng prin administrarea inhibitorilor ACE trebuie să se facă cu grijă, deoarece acest lucru poate provoca hipotensiune arterială severă. S-a dovedit a fi că β -blocantele reduc eficient intervalul Q-T, care inițial era prelungit și, probabil, în plus, exercită efecte cardioprotectoare utile. Cu toate acestea, atât efectele negative ale modificărilor cardiovasculare în ciroza hepatică, cât și influența tratamentului cu β -blocante asupra morbidității și mortalității pacienților cu ciroză hepatică rămân a fi cercetate și analizate în studii ulterioare.

Momentele-cheie ale cardiomiopatiei cirotice:

1. Prezența circulației hiperkinetice cu disfuncție sistolică și diastolică combinată în paralel cu dereglări electrofiziologice.

2. Patologie diferită de afectare alcoolică a mușchiului cardiac.
3. Disfuncția sistolică e demascată de exercițiul fizic sau de stres farmacologic.
4. Disfuncția diastolică poate fi detectată ecocardiografic apreciind raportul E/A.
5. Intervalul Q-T prelungit este evaluat electrocardiografic.

Tratamentul este nespecific și îndreptat spre corecția insuficienței cardiace ventriculare stângi.

2. MODIFICĂRILE HEMODINAMICII PULMONARE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Tulburările hemodinamicii pulmonare în ciroza hepatică sunt exprimate prin două tipuri de dereglări vasculare contrar opuse atât după mecanismele patofiziologice de apariție, cât și după modificările anatomice: SHP și HTPP [480, 488].

2.1. SINDROMUL HEPATOPULMONAR

SHP este cea mai frecvent întâlnită dereglare hemodinamică pulmonară în ciroza hepatică și se definește printr-o triadă, care cuprinde:

- Afecțiune hepatică;
- Dereglarea schimburilor gazoase cu hipoxemie;
- Prezența dilatărilor vasculare intrapulmonare.

SHP este atribuit, de regulă, cirozei hepatice, dar se întâlnește și în HTP necirogenă [130, 364, 468, 502]. A fost descrisă existența SHP în sindromul Budd-Chiari, în hepatitele acute virale fulminante și în HTP prehepatică [117, 364]. Pentru mulți ani a fost dificil de a se pronunța referitor la prevalența SHP din cauza lipsei unor criterii definite de diagnosticare. Rezultatele cercetărilor efectuate în ultimii ani indică o prevalență a SHP în ciroza hepatică de la 4% la 32% la adulți [613] și de 9% la 20% la copii [532]. În același timp, studiile efectuate la pacienții cu ciroze hepatice avansate care se aflau în curs de evaluare pentru transplant de ficat, prevalența SHP variază de la 16% la 33% [161, 220, 338]. Datele statistice ale unor studii au constatat că prevalența SHP la pacienții cu diferite stadii evolutive ale cirozei hepatice este de cel puțin 10 – 17% [409]. Deci, SHP reprezintă o complicație pulmonară importantă și destul de frecventă a cirozei hepatice și a HTP.

Patofiziologie

Prima observație de patologie pulmonară în boala hepatică a fost publicată de *Flückiger* în anul 1884 la o pacientă cu ciroză hepatică, cianoză și degete

în "băț de tobă" [178]. Ulterior mai mulți cercetători au descris prezența unor modificări vasculare în pulmoni la pacienții cu ciroză hepatică, iar *Berthelot* în anul 1966 documentează morfologic existența dilatărilor vasculare pulmonare răspândite, care cuprinde patul precapilarelor pulmonare și ale capilarelor alveolare [66]. Vasodilatația intrapulmonară este responsabilă pentru mecanismele patofiziologice principale care contribuie la dereglarea schimbului de gaze în SHP la pacienții cu ciroză hepatică. Hipoxemia arterială în SHP este cauzată de apariția șunturilor funcționale arteriovenoase intrapulmonare, de dezechilibrul în procesul de ventilație-perfuzie și de limitarea difuziunii oxigenului. Elementul principal al hipoxemiei severe este considerat formarea de șunturi funcționale arteriovenoase intrapulmonare. Dezechilibrul funcțiilor ventilație-perfuzie apare ca urmare a supraperfuziei patului capilar alveolar, în special în ariile pulmonare inferioare bine ventilate și este agravat de răspunsul vasoconstrictor anormal la hipoxie. Dilatarea vaselor pulmonare de calibrul mic duce la mărirea distanței care trebuie să o parcurgă oxigenul de la suprafața de contact a alveolei până la eritrocitele din centrul capilarelor alveolare, creând o barieră de difuzie funcțională pentru schimbul de oxigen. Această barieră de difuzie este agravată de tranzitul sanguin rapid, care este cauzat de circulația hiperdinamică [292]. Pacienții cu ciroză hepatică pot avea, de asemenea, șunturi anatomice cu comunicări directe arteriovenoase, care permit sângelui să ocolească alveolele. Ca rezultat, în venele pulmonare pătrunde sânge venos mixt.

Mecanismele responsabile pentru schimbările vasculare din SHP nu sunt pe deplin înțelese. Cu toate acestea, există unii indici clinici importanți care pretind a explica geneza modificărilor vasculare. A fost observat că, deși majoritatea cazurilor de SHP apar la pacienții cu ciroză hepatică asociată cu insuficiența funcției de sinteză a ficatului și cu HTP, paralel au fost, de asemenea, raportate cazuri de SHP la pacienții fără modificările sus-numite, de exemplu, în hepatita cronică virală fără HTP sau în HTP fără ciroză [46]. Această observație indică asupra faptului că nici dereglările de sinteză ale ficatului și nici prezența HTP nu sunt suficiente pentru dezvoltarea acestui sindrom.

Cercetările experimentale care vizau apariția SHP în cea mai mare măsură au fost efectuate pe șobolani la care pentru inducerea cirozei hepatice se līgatura ductul biliar comun. Aceste animale experimentale dezvoltau cirozā, HTP și SHP la a 4-a – 5-a săptămānā dupā intervenția chirurgicalā. Majoritatea cercetārilor care au fost efectuate cu scop de a elucida mecanismele fiziopatologice care stau la baza dezvoltării SHP au fost concentrate pe rolul substanțelor vasoactive așā cum ar fi NO, CO, endotelina-1 și TNF- α .

Rolul principal în patofiziologia vasodilației sistemice și splanhnice este deținut de NO, care este sintetizat din L-argininā sub acțiunea NOS. Sunt cunoscute trei forme isomere ale acestei enzime: NOS inductibilā (iNOS), eNOS și NOS neuronalā. Fiind eliberat de celulele endoteliale, NO prin difuzie pātrunde în musculatura netedā ale vaselor sanguine, unde stimuleazā producerea de guanilil monofosfat ciclic (GMPc) solubil, care, la rāndul sāu, activeazā kinazele dependente de GMPc și, ulterior, are loc activarea catenelor scurte de miozinā. Prin cascada acestor mecanisme complexe se obține vasodilația.

Existā mai multe dovezi care sugereazā cā NO joacā un rol important în patogeneza SHP. Nivelurile de NO expirat sunt crescute la pacienții cu cirozā hepaticā și SHP, comparativ cu lotul martor de pacienți cu cirozā hepaticā fārā prezența SHP și aceste niveluri corelează cu PaO₂ [25, 166, 503, 649]. A fost constatat cā sinteza și metabolizarea în plāmāni atāt a iNOS, cāt și a eNOS sunt perturbate la animalele cu cirozā hepaticā și SHP. Mai mult decāt atāt, inhibarea NOS cu metilester de NG-nitro-L-argininā (L-NAME) îmbunātāțește oxigenarea la animalele cu cirozā [450, 675].

iNOS, endotoxemia și TNF- α

Cercetările experimentale au constatat cā iNOS este detectatā în cea mai mare parte în musculatura netedā a circulației sistemice și, probabil, cā ea nu participā într-o măsurā importantā în vasodilația regionalā în ciroza hepaticā [302]. Cu toate acestea, *Nunes și alții* au arātat cā la șobolani experimentali cu cirozā hepaticā și SHP, iNOS este localizatā în macrofagele intravasculare din plāmāni [450]. Sub acțiunea endotoxinelor are loc activarea acestor macrofage care produc citokine pro-inflamatorii, una din cea mai importantā fiind TNF- α , care, la rāndul lui, influențează sinteza iNOS. Rolul TNF- α în SHP a fost dovedit experimental. *Liu și alții* au observat cā administrarea

anticorpilor monoclonali anti-TNF- α îmbunătățește oxigenarea în ciroza hepatică [350], iar pentoxifilina, care este un inhibitor al fosfodiesterazei nespecifice și care blochează sinteza de TNF- α , previne dezvoltarea SHP la animalele experimentale cu ciroză hepatică obținută în urma ligaturării ductului biliar [575]. *Kianifar*, împreună cu colegii săi, au administrat pentoxifilină în doză de 20 mg/kg/zi la copii cu ciroză hepatică pe o durată de 3 luni. Ei au cercetat presiunea parțială a oxigenului, saturația cu oxigen și gradientul alveolar-arterial al oxigenului inițial și la finele tratamentului și au ajuns la concluzia că administrarea pentoxifilinei ameliorează acești indici, îndeosebi în stadiile precoce ale SHP [295].

Prin urmare, a fost presupus că endotoxemia pulmonară cauzată de translocarea bacteriană din intestine este responsabilă de creșterea nivelurilor de TNF- α . Translocarea bacteriană este un fenomen caracteristic pentru ciroza hepatică care are loc la 70% din animalele cercetate experimental și aproximativ la 30% de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C [269, 487]. Fagocitoza intravasculară pulmonară în ciroze hepatice este crescută, iar absorbția lipopolizaharidelor este de 5 ori mai mare comparativ cu grupul de control [100, 107]. Aceste rezultate susțin ideea precum că endotoxemia pulmonară joacă un rol central în evoluția SHP, iar decontaminarea intestinală cu norfloxacina normalizează expresia iNOS și ameliorează evoluția SHP în ciroza hepatică.

eNOS și endotelina-1. Endotelina-1 este eliberată de celulele endoteliale și poate cauza atât vasoconstricție, cât și vasodilatație. Este bine cunoscut că receptorii ET_A și ET_B de pe celulele musculaturii netede ale vaselor sanguine mediază vasoconstricția, însă activarea receptorilor ET_B de pe celulele endoteliale cauzează vasodilatație mediată de NO [115, 533]. Activarea receptorilor endoteliali ET_B în circulația pulmonară, probabil, joacă un rol important în patogeniza SHP. Rezultatele studiilor mai multor cercetători au dovedit că în ciroze hepatice nivelurile plasmatice ale endotelinei-1 sunt elevate, iar la pacienții la care se depistează vasodilatări intrapulmonare ele sunt și mai înalte [42, 301, 358]. De asemenea, a fost constatat faptul că după efectuarea ligaturării ductului biliar, dar până la etapa de dezvoltare a cirozei, celulele hepatice stelate și colangiocitele devin surse importante de

endotelina-1 [360, 496]. Mai mult decât atât, perfuzarea endotelinei-1 în circulația periferică la subiecții sănătoși provoacă vasoconstricție, dar la pacienții cu ciroză avansată dimpotrivă – vasodilatație [616]. De asemenea, a fost constatat că în ciroza hepatică și în HTP expresia receptorilor ET_B în vasele pulmonare este crescută, ceea ce nu are loc și în circulația sistemică [359]. Astfel, endotelina-1, care este produsă pe fundalul unui ficat afectat, provoacă activarea receptorilor ET_B din plămâni, rezultând vasodilatație mediată de NO prin intermediul eNOS pulmonare [673]. În acord cu această constatare, blocarea selectivă a receptorilor ET_B inhibă activarea eNOS pulmonare și ameliorează evoluția SHP la șobolanii experimentali cu ligaturarea ductului biliar [348, 670]. Cu toate acestea, majoritatea cercetătorilor concluzionează că sunt necesare studii clinice suplimentare în care ar fi cercetată eficacitatea administrării medicamentelor cu scop de a bloca receptorii ET_B la bolnavii cu SHP cirogen.

Monooxidul de carbon. CO mediază vasodilatația într-un mod similar cu NO prin stimularea producției de GMPc în celulele musculare netede ale vaselor. Nivelurile arteriale de carboxihemoglobină sunt ridicate la pacienții cu SHP, sugerând că CO ar putea contribui la dezvoltarea vasodilatației la această categorie de pacienți [37]. CO este produs în cea mai mare măsură din degradarea hemului prin intermediul HO care reprezintă o enzimă existentă în două forme: inductibilă și constitutivă. La persoanele sănătoase, valorile enzimei HO-inductibile nu au fost depistate elevate nici în celule endoteliale pulmonare, nici în macrofagele intravasculare pulmonare, pe când în ciroza hepatică experimentală expresia HO-inductibile în plămâni este crescută [90, 324]. Mai mult decât atât, inhibarea HO poate îmbunătăți schimbul de gaze și gradul vasodilatației intrapulmonare în SHP obținut experimental.

Angiogeneza pulmonară

Există suficiente dovezi care indică asupra faptului că dilatarea vasculară pulmonară nu este singurul mecanism care cauzează tulburări gazoase în SHP. Sporirea angiogenezei splanhnice și pulmonare a fost observată în ciroza hepatică experimentală și HTP [569, 671]. Hipoxia și capacitatea de difuziune nu se îmbunătățesc semnificativ la pacienții după transplant de ficat, iar acest lucru poate fi atribuit prezenței proliferării capilare pulmonare, care a fost documentată în studii la pacienții cu SHP post-mortem [58, 378]. Mai multe

studii recente au sugerat ideea precum că angiogeneza pulmonară în SHP obținut experimental poate fi un rezultat al acumulării monocitelor pulmonare intravasculare, ceea ce duce la activarea factorului endotelial vascular dependent de creștere, iar inhibarea acestui mecanism îmbunătățește schimbul gazos [596, 672]. Acumularea sporită de monocite poate fi cauzată de nivelul crescut de TNF- α datorită translocării bacteriene și/sau modificărilor expresiei genetice ale citokinelor. Deși nu există nicio dovadă directă că aceste anomalii se răsfrâng asupra declanșării și evoluției SHP, a fost identificată implicarea a mai multor gene în reglarea angiogenezei, sprijinind ideea că pacienții cu risc genetic crescut al angiogenezei ar putea dezvolta SHP. *Chang și alții* au cercetat acțiunea rosuvastatinei (inhibitor ai 3-hidroxi-metilglutamil coenzima A reductazei) asupra SHP la șobolanii cu ciroză hepatică indusă de ligaturarea ductului biliar comun [99]. Au fost evaluați în dinamică parametrii hemodinamicii pulmonare, gazele sanguine, testele biochimice hepatice, TNF- α și FCEV. De asemenea, au fost efectuate cercetări histopatologice ale ficatului și plămânilor animalelor experimentale. Parametrii hemodinamici și testele biochimice hepatice nu s-au modificat în urma tratamentului cu rosuvastatină, însă gradientul de presiune alveolo-arterial al oxigenului (PA-aO₂) s-a îmbunătățit, ceea ce presupune ameliorarea SHP la șobolanii incluși în grupul de tratament cu rosuvastatină. În plus, tratamentul cu rosuvastatină a redus gradul de exprimare al șunturilor intrapulmonare și concentrația plasmatică a FCEV și a TNF- α . Mai mult decât atât, expresia proteinei intrapulmonare a factorului nuclear kappa B (NF-kB), ai receptorilor FCEV VEGFR-1,2 și ai kinazei A Rho-asociate a scăzut semnificativ și, respectiv, angiogeneza intrapulmonară a fost ameliorată. Autorii studiului au ajuns la concluzia că rosuvastatina ameliorează SHP blocând angiogeneza inflamatorie pulmonară prin intermediul TNF- α , NF-kB, FCEV și kinazei A Rho-asociate.

Liu și alții au efectuat cercetări asupra celulelor endoteliale microvasculare pulmonare în SHP și au stabilit că proliferarea și diferențierea miogenică ale celulelor endoteliale microvasculare pulmonare joacă un rol cheie în dezvoltarea vasodilatației intrapulmonare [349]. Cu toate acestea, mecanismul molecular care stă la baza relației dintre vasodilatația intrapulmonară și

diferențierea miogenică rămâne necunoscut. În plus, s-a demonstrat că proteina osoasa morfogenică-2, prin intermediul controlului exprimării proteinei, poate reglementa diferențierea celulelor, inclusiv diferențierea cardiomiocitelor, diferențierea neuronală și diferențierea odontoblastică. Autorii acestui studiu au observat că ligarea ductului biliar comun la șobolanii experimentali induce creșterea expresiei a mai multor proteine miogene (SM- α -actina, calponina, SM-MHC) și creșterea expresiei mRNA a proteinei osoase morfogenice-2 și a nivelurilor acestei proteine în celulele endoteliale microvasculare pulmonare. De asemenea, a fost observat că, în urma ligaturii ductului biliar comun la șobolanii experimentali, atât nivelurile de expresie a Smad1/5, cât și activarea Smad1/5 fosforilată au fost semnificativ crescute în celulele endoteliale microvasculare pulmonare. Blocarea căilor de semnalizare a BMP2/Smad inhibă diferențierea miogenică a celulelor endoteliale microvasculare pulmonare, un proces care a fost asociat cu un nivel relativ scăzut de exprimare atât a SM- α -actinei, cât și a calponinei la șobolanii cu ductul biliar comun ligaturat, deși expresia SM-MHC nu a fost afectată. Aceste constatări sugerează că proteina osoasa morfogenică-2/Smad este implicat în diferențierea miogenică a celulelor endoteliale microvasculare pulmonare. În concluzie, datele acestui studiu subliniază rolul central al proteinei osoase morfogenice-2 la șobolanii cu ductul biliar comun ligaturat în diferențierea miogenică a celulelor endoteliale microvasculare pulmonare prin activarea atât a Smad1, cât și a și Smad5, care poate reprezenta o terapie potențială pentru SHP, acționându-se prin intermediul remodelării vasculare pulmonare.

Analizând patogeneza SHP, se poate de conchis că vasodilatația pulmonară în SHP este mediată de mai multe substanțe vasoactive endogene, cele mai valoroase fiind endotelina-1 și NO. Ficatul lezat contribuie la stimularea eliberării endotelinei-1, care, la rândul ei, crește expresia receptorilor ET_B în celulele endoteliale pulmonare. Activarea receptorilor ET_B implică enzima eNOS, după care producția de NO sporește. Ulterior are loc difuzia NO în mușchii netezi ai vaselor sanguine, care cauzează vasodilatația. În plus, intensificarea fagocitozei endotoxinelor bacteriene mărește activitatea iNOS, ceea ce contribuie, de asemenea, la creșterea producției de NO. Pe de altă parte, translocarea bacteriană și acumularea ulterioară de monocite pot

stimula, de asemenea, angiogeneza pulmonară în SHP, care poate fi controlată în parte de factori genetici. Cele expuse mai sus indică asupra faptului că la etapa actuală este necesară efectuarea unor studii noi, cu utilizarea medicamentelor care ar acționa asupra mecanismelor dezvoltării SHP.

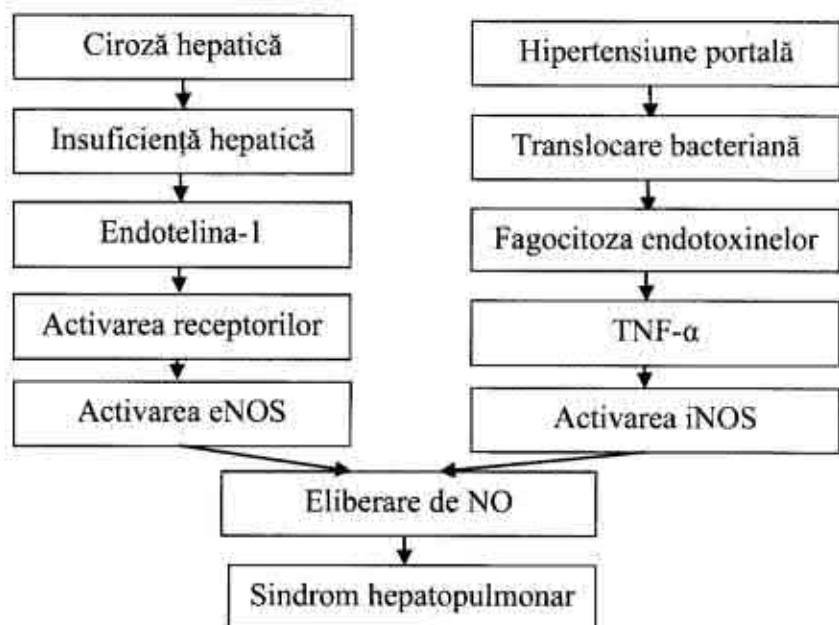


Figura 2. Mecanismele patofiziologice de dezvoltare a SHP

Diagnosticarea SHP

Suspecția de SHP este atunci, când la un pacient cu patologie hepatică avansată apare dispnee, care este prezentă în 50% de bolnavi cu SHP. Când PaO_2 are valori peste 70 mmHg, pacienții cu SHP nu prezintă dispnee marcată, iar în formele manifeste și severe se evidențiază stigmatul hipoxemiei cronice: dispnee, cianoză de tip central, degete hipocratice. Pentru SHP sunt caracteristice două semne patognomonice: platipneea și ortodeoxia. Platipneea reprezintă dispnea apărută sau agravată la trecerea pacientului din clinostatism în ortostatism, iar ortodeoxia se definește ca desaturarea în

oxigen cu minimum 10% din inițial în aceleași condiții. Modificările respiratorii sunt determinate la 80% de pacienți cu SHP. Platipneea și ortodeoxia se explică prin faptul că dilatățile vasculare pulmonare sunt localizate preponderent la bazele pulmonare, unde, sub efectul presiunii hidrostatice, tind să se dilate suplimentar în ortostatism, determinând creșterea și încetinirea circulației sângelui la acest nivel – în așa fel se agravează hipoxemia [559]. Degetele hipocratice sunt frecvent întâlnite în SHP. Într-un studiu a fost arătat că aproape 50% din bolnavii cu SHP au degete hipocratice, pe când la pacienții cu ciroză hepatică fără SHP ele se întâlnesc numai în 2% de cazuri [160]. Această diferență uimitoare indică asupra faptului că SHP trebuie suspectat de fiecare dată când la un pacient cu ciroză hepatică se depistează degetele hipocratice. Teleangioectaziile hepatice sunt frecvent întâlnite în SHP, dar nu a fost găsită o diferență semnificativă între pacienții cu ciroză hepatică cu sau fără SHP [161]. Diagnosticul de SHP poate fi confirmat în cazul în care a fost demonstrat că afectarea schimbului de gaze la un pacient cu boala hepatică se datorează dilatării vasculare pulmonare. În cele mai multe cazuri, rezultatele gazelor sanguine și utilizarea unei metode instrumentale de detectare a șunturilor intrapulmonare sunt suficiente pentru a confirma diagnosticul, în lipsa altei boli cardio-respiratorii primare.

Determinarea hipoxemiei. Pulsoximetria poate fi un instrument util de monitorizare a SHP în condiții de ambulator și a fost propus ca o metodă de screening pentru SHP la pacienții cu ciroză hepatică, cu o valoare normală peste 97%, oferind o sensibilitate mare și specificitate moderată pentru o presiune parțială arterială a oxigenului (PaO_2) mai mică de 70 mmHg, dar este mai puțin sensibilă în formele ușoare de SHP [11, 303]. Cu toate acestea, în scopul de a confirma diagnosticul, este necesar de a efectua manevrele statice speciale pentru a aprecia prezența ortodeoxiei. Nu a fost clarificat până la sfârșit care este nivelul modificărilor schimbului de gaze de la care poate fi considerat SHP. Cel mai sensibil marker este considerat creșterea PA-aO_2 . Valorile de referință recomandate pentru diagnosticul de SHP sunt următoarele: pentru $\text{PaO}_2 \leq 80$ mmHg, iar pentru $\text{PA-aO}_2 \geq 15$ mmHg [220]. Conform criteriilor *ERS Task Force*, gradul afectării schimburilor gazoase la nivel pulmonar prin determinarea PaO_2 este cuantificat astfel [502]:

- grad ușor: $\text{PaO}_2 > 80$ mmHg;

- grad mediu: $\text{PaO}_2 < 80$ până la ≥ 60 mmHg;
- grad sever: $\text{PaO}_2 < 60$ până la ≥ 50 mmHg;
- grad foarte sever: $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg.

Pentru a evita calcule complexe de corectare a PA-aO_2 care necesită a fi efectuate odată cu vârsta, la pacienții care au împlinit vârsta de 64 de ani trebuie luate în considerație următoarele valori de referință: pentru $\text{PaO}_2 \leq 70$ mmHg, iar pentru $\text{PA-aO}_2 \geq 20$ mmHg [502].

Metodele de diagnosticare a vasodilatației pulmonare

Cele mai valoroase metode de detectare a dilatațiilor vasculare intrapulmonare sunt ecocardiografia cu contrast (EcoCGC), scintigrafia pulmonară de perfuzie cu albumină marcată cu Tc^{99} și arteriografia pulmonară.

EcoCGC este cea mai utilizată metodă de diagnosticare a SHP și constă în injectarea în vena cubitală a unei substanțe de contrast care anterior este bine agitată pentru a obține microbule, în timp ce camerele cardiace sunt vizualizate printr-o abordare ecocardiografică transtoracică. În mod normal aceste bule, care au în diametru $> 25 \mu\text{m}$, sunt prinse în patul capilar al alveolelor, atunci când vasele pulmonare au un diametru de $5 - 8 \mu\text{m}$. Prin urmare, apariția lor în atriul stâng după administrarea intravenoasă sugerează că vasodilatația pulmonară le-a permis acestor microbule de a traversa patul capilar, ajungând în partea stângă a inimii. În cazul în care există șunturi dreapta-stânga, opacifierea părții stângi a cordului apare precoce, adică în primele 3 cicluri, iar în cazul șunturilor intrapulmonare – tardiv [10, 338, 618].

Este de menționat următorul fapt: calitatea imaginii cordului este mai bună și sensibilitatea este mai mare la utilizarea ecocardiografiei transesofagiene cu contrast. Însă aplicarea acestei metode nu poate fi efectuată la pacienții cu varice esofagiene din cauza riscului de hemoragie.

EcoCGC are și unele dezavantaje: imposibilitatea evaluării severității modificărilor vasculare pulmonare, rezultatele fals pozitive, lipsa posibilității de diferențiere între vasodilatație și șunturile intrapulmonare.

Scintigrafia pulmonară de perfuzie se realizează prin injectarea intravenoasă a macroagregatelor de albumină marcate cu Tc^{99} cu diametru de $10 - 90 \mu\text{m}$ pentru a fi reținute la nivelul capilarelor pulmonare normale.

Astfel, detectarea unei cantități semnificative de radioactivități în creier sau rinichi sugerează vasodilatație intrapulmonară sau șunturi intracardiace. Scintigrafia pulmonară de perfuzie pare a fi o metodă foarte specifică, dar mai puțin sensibilă decât EcoCGC pentru a detecta dilatarea intrapulmonară în cadrul SHP [125, 314, 676].

Radiografia toracelui poate fi normală sau poate prezenta desen vascular intensificat în ariile pulmonare inferioare. Tomografia computerizată de înaltă rezoluție este de ajutor pentru excluderea bolilor pulmonare infiltrative, însă lipsa de anomalii vasculare nu exclude definitiv diagnosticul de SHP. Angiografia pulmonară poate fi normală în SHP și este rareori necesară. Ea este utilă la pacienții la care este suspectat un șunt arterio-venos larg, de exemplu, la pacienții care nu răspund bine la terapia cu oxigen ($\text{PaO}_2 < 300$ mmHg la inhalarea a 100% de O_2). Acești pacienți, uneori, beneficiază de embolizarea radiologică a șuntului [103, 316].

Tratamentul SHP

În prezent nu există metode eficiente de tratament medicamentos pentru SHP [613]. Mai mult ca atât, anterior SHP a fost considerat ca o contraindicație pentru transplantul hepatic din cauza complicațiilor grave intraoperatorii și postoperatorii. Însă, actualmente transplantul hepatic este recunoscut ca singura opțiune eficientă de tratament pentru pacienții cu SHP de origine cirogenă [163, 266, 463, 659].

Deși au fost efectuate mai multe investigații, nici un tratament medical nu s-a dovedit a fi pe deplin eficient. Terapia medicamentoasă a fost direcționată spre blocarea producerii sau eliberării de endotelină la nivel hepatic, modularea producției de NO, în special la nivel pulmonar și contracararea producției excesive și a efectelor nedorite ale TNF- α . Au fost făcute mai multe încercări pentru a inhiba dezvoltarea SHP prin administrarea metilesterului de NG-nitro-L-arginină, care este un inhibitor al sintezei de NO, utilizarea albastrului de metilen, care este un inhibitor al guanilatciclazei [535], aspirinei [557], somatostatinei [401, 521], almitrinei [312], N-acetilcisteinei [621], indometacinei [361], usturoiului (*Allium sativum*) [9, 530], micofenolatului mofetil (un inhibitor al angiogenezei și al producției de NO) [425], pentoxifilinei [295, 582], utilizarea TIPS-ului pentru descreșterea presiunii

portale [328, 377, 461] și administrarea antibioterapiei pentru a reduce translocarea bacteriană din intestin [487].

Pentoxifilină este un inhibitor al fosfodiesterazei nespecifice care inhiba nespecific TNF- α [295, 661]. Ea posedă, de asemenea, și alte proprietăți antiinflamatorii, cum ar fi: inhibarea proteinei-1 monocitare chemoattractive, proteinei-1 macrofagane inhibitoare, interleukinei-6 (IL-6) și interleukinei-8, scăderea expresiei moleculelor de adeziune și scăderea activității și proliferării neutrofilelor [103, 444, 482, 601]. Pentoxifilina a fost utilizată pe scară largă în bolile vasculare periferice cum ar fi claudicația intermitentă [525] și în demența vasculară [546]. În ultimele decenii a avut loc renașterea pentoxifilinei în tratamentul bolilor interne și, îndeosebi, în patologia hepatică: în asociere cu corticosteroizi se administrează în hepatopatia alcoolică grație acțiunii ei asupra TNF- α [237, 280, 639], iar în ciroza hepatică se utilizează pentru tratamentul SHP. Administrarea pentoxifilinei în SHP este justificată datorită acțiunii ei asupra TNF- α , grație efectului inhibitor asupra iNOS care conduce la scăderea ulterioară a sintezei NO. Pe de altă parte, a fost constatat că pentoxifilina participă în reglarea angiogenezei și administrarea ei împiedică dezvoltarea SHP [22, 603]. *Sztrymf și alții* au efectuat un studiu experimental pe șobolanii cu ciroze hepatice induse de ligaturarea ductului biliar comun [575]. În acest studiu șobolanii tratați cu pentoxifilină au fost protejați de dezvoltarea SHP. A fost constatat că la șobolanii tratați cu pentoxifilină concentrația în sânge a TNF- α și exprimarea iNOS au fost semnificativ reduse comparativ cu șobolanii cirolici care nu au administrat pentoxifilina. Un alt studiu experimental a demonstrat că administrarea pentoxifilinei timp de 2 săptămâni la șobolanii cu ciroză hepatică după ligaturarea ductului biliar comun a îmbunătățit SHP și schimbul de gaze [669]. La șobolanii tratați cu pentoxifilină a fost diminuată activitatea NOS, a scăzut expresia receptorilor ET_B în pulmoni și parțial a descrescut concentrația serică a TNF- α . *Zhang*, împreună cu colaboratorii săi, au demonstrat rolul esențial al angiogenezei microvasculare pulmonare în patogeneza SHP prin activarea FCEV-A. Tratamentul cu pentoxifilină a redus microvascularizarea pulmonară sporită în SHP, a diminuat infiltrația monocitară și a contribuit la ameliorarea reglării activității FCEV-A [671].

Într-un studiu clinic nerandomizat de administrare a pentoxifilinei timp de 3 luni (400 mg de 3 ori pe zi) la 9 pacienți cu ciroză hepatică și SHP s-a obținut efect benefic al acestui medicament în ameliorarea dispneei, eritemului palmar și a cianozei. Terapia cu pentoxifilină, de asemenea, s-a asociat cu o ameliorare semnificativă a PaO_2 și a scăzut nivelul mediu al $TNF-\alpha$, fără reacții adverse semnificative [234]. Aceste rezultate au fost confirmate într-un alt studiu care a arătat că terapia de 3 luni cu pentoxifilină (20 mg/kg pe zi) duce la creșterea PaO_2 , îmbunătățirea saturației cu oxigen și $PA-aO_2$ la copii și adolescenți cu ciroză hepatică, deși administrarea pentoxifilinei nu a reușit să amelioreze dispneea și cianoza [295]. După întreruperea terapiei cu pentoxifilină a scăzut PaO_2 , iar gradientul de presiune alveolo-arterial a crescut semnificativ. În pofida cercetărilor care arată că administrarea pentoxifilinei are efect benefic asupra evoluției SHP la animalele experimentale, mai multe studii efectuate la pacienții cu ciroză hepatică și SHP au dat dovadă de rezultate contradictorii. *Tanikella și alții* nu au putut găsi nicio ameliorare clinică a pacienților cu ciroză hepatică și SHP după terapia cu pentoxifilină (400 mg o dată pe zi, pe cale orală, timp de 7 zile, urmată de 400 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile și apoi 400 mg de trei ori pe zi, timp de 42 de zile). Nivelul sanguin al $TNF-\alpha$ nu a fost modificat semnificativ atât înainte, cât și după tratamentul cu pentoxifilină. Ei au presupus că rezultatele dorite nu s-au obținut, probabil, din cauza toleranței scăzute a pentoxifilinei și apariției efectelor adverse care au impus scăderea dozei de administrare a medicamentului [582].

În ciuda acestor rezultate relativ favorabile, la ora actuală nu există studii randomizate, placebo-controlate cu referire la utilizarea pentoxifilinei la pacienții cu SHP.

Albastru de metilen a fost folosit în medicină în calitate de agent de contrast cu scop de diagnostic, cum ar fi cromoendoscopia [578], pentru tratamentul methemoglobinemiei [80] și, recent, pentru șoc septic, datorită efectului său inhibitor asupra vasodilatației induse de NO [457]. Efectul vasoconstrictor al albastrului de metilen rezultă din inhibarea activării de către NO a guanilatciclazei [374]. Un studiu efectuat pe animale a arătat că albastru de metilen îmbunătățește PaO_2 și gradientul de presiune alveolo-arterial la șobolanii cu ductul biliar comun ligaturat. Acest studiu a demonstrat că terapia

cu albastru de metilen reduce proliferarea capilarelor alveolare și angiogeneza în patologia hepatică avansată [398]. Prima comunicare de aplicare clinică cu succes a albastrului de metilen în tratamentul SHP la un pacient cu ciroză alcoolică a fost susținută în anul 1994 [504]. PaO_2 și SaO_2 s-au îmbunătățit în mod semnificativ după administrarea în bolus intravenos a albastrului de metilen (3 mg/kg). Ulterior, *Schenk și colegii* au administrat i/v albastru de metilen (de asemenea 3 mg/kg) la 7 pacienți cu SHP și a fost raportat un efect benefic asupra schimbului de gaze [535]. Cercetările lor au arătat că, sub acțiunea albastrului de metilen, s-a redus debitul cardiac, a descrescut presiunea în artera pulmonară și au crescut atât rezistența vasculară sistemică, cât și rezistența vasculară pulmonară. Ameliorarea SHP după administrarea i/v a albastrului de metilen în doze mai mari a fost raportată la un pacient cu ciroză alcoolică [283].

A fost raportat un caz de utilizare a albastrului de metilen la un pacient cu ciroză hepatică și SHP în perioada de după transplant de ficat cu scop de îmbunătățire a schimbului de gaze pulmonare și de sistare a ventilației mecanice. Ei au concluzionat că albastru de metilen poate fi utilizat pentru a îmbunătăți hipoxemia și pentru a reduce complicațiile posttransplant [505]. Ameliorarea SHP pe fundalul administrării albastrului de metilen poate fi atribuită efectului său inhibitor asupra activității NOS și reducerea ulterioară a NO, care este un vasodilatator puternic al vascularizației pulmonare. Mai mult ca atât, administrarea albastrului de metilen ameliorează angiogeneza care reprezintă un alt mecanism principal în dezvoltarea SHP, eventual, acționând prin inhibarea FCEV și a factorului de creștere derivat din plachete (FCDP) [79, 398, 662]. Ca și în cazul administrării pentoxifilinei, deocamdată nu a fost efectuat nici un studiu placebo-controlat pentru a investiga utilizarea albastrului de metilen la pacienții cu SHP.

Norfloxacină. Translocarea bacteriană din intestin în organismul uman este un fenomen bine cunoscut în ciroza hepatică care are loc ca urmare a perturbării barierei mucoasei intestinale în asociere cu tulburări de apărare ale gazdei [641]. A fost presupus că translocarea bacteriană poate afecta plămânii și are potențial de a contribui la dezvoltarea SHP. În condițiile unui ficat normal, endotoxinele bacteriene sunt filtrate și detoxificate de celulele

Kupffer din ficat, pe când în cazul ficatului compromis, de exemplu în ciroza hepatică, ele pot pătrunde în plămâni [396]. Macrofagele activate ale sistemului pulmonar încearcă să compenseze activitatea insuficientă a celulelor hepatice și încep să secrete mai multe citokine și NO [460]. De fapt, a fost dovedit că sinteza NO este crescută în teritoriul vascular pulmonar la șobolani cu ciroză hepatică care apare secundar supraexpresiei de NOS în macrofagele pulmonare [450]. De aici a apărut ideea precum că tratamentul administrat împotriva suprapopulării bacteriene din intestin ar preveni translocarea bacteriană și ar diminua exprimarea SHP prin supresia sintezei de NO. Norfloxacină, fiind un medicament antibacterian din grupa chinolonelor, este activ împotriva bacteriilor gram-negative și a fost propus pentru prevenirea translocării bacteriene [205]. A fost constatat că administrarea norfloxacinii la șobolani cu ciroză hepatică obținută în urma ligaturării ductului biliar comun reduce translocarea bacteriană către plămâni, scade activitatea macrofagelor pulmonare, precum și diminuează activitatea NOS [185, 388, 487]. Mai mulți cercetători au ajuns la concluzia că terapia cu norfloxacină poate ameliora severitatea SHP. *Anel* și *Sheagren* au raportat o îmbunătățire a SHP la bolnavii cu ciroză hepatică după administrarea orală de norfloxacină (400 mg de 2 ori pe zi) [27]. Un studiu clinic pilot randomizat încrucișat, unde a fost administrată norfloxacină în doză de 400 mg de patru ori pe zi timp de 1 lună, nu a demonstrat nicio îmbunătățire a SHP la pacienții cu ciroză hepatică. Autorii acestui studiu au ajuns la concluzia că modificările patofiziologice în SHP pot fi prevenite prin administrarea norfloxacinii, așa cum a fost arătat pe modelele animalelor experimentale, dar în studiile umane efectuate la pacienții cu ciroză hepatică reversibilitatea SHP deocamdată nu este încă pe deplin dovedită [235].

Usturoiul (*Allium sativum*) este un remediu naturistic folosit încă din antichitate, care este frecvent utilizat în produsele alimentare de zi cu zi în toată lumea. Chiar dacă inițial nu exista o explicație a mecanismului de acțiune, usturoiul a fost utilizat la pacienții cu SHP. Prima comunicare cu referire la utilizarea usturoiului în SHP a fost prezentată în anul 1992. La o femeie în vârstă de 60 de ani cu ciroză hepatică a fost administrat câte 4 lingurițe de praf de usturoi de două ori pe zi și s-a obținut o îmbunătățire semnificativă a cianozei și a saturației de oxigen [85]. De asemenea a fost

observată o îmbunătățire a SHP la 15 pacienți cu ciroză hepatică în urma utilizării cu scop terapeutic a usturoiului timp de 6 luni. La finele curei de tratament s-a ameliorat semnificativ oxigenarea arterială și a fost constatată o scădere subiectivă a simptomelor clinice [9]. *Sani și alții* au administrat usturoi sub formă de capsule la copii și adolescenți cu SHP pe parcursul a 5 luni și au obținut o îmbunătățire ulterioară a PaO_2 și So_2 [530]. Un alt studiu clinic randomizat efectuat de *De și alții* au confirmat efectele benefice ale capsulelor de usturoi în ameliorarea evoluției SHP [116]. Conform rezultatelor acestei cercetări, utilizarea usturoiului timp de 18 luni la pacienții cu ciroză hepatică și SHP a dus la o îmbunătățire a PaO_2 , a $PA-aO_2$ și a regresiei SHP la două treimi de pacienți.

În pofida obținerii unor rezultate favorabile, mecanismele care stau la baza eficacității terapiei cu usturoi în SHP încă nu au fost elucidate pe deplin. În mod paradoxal s-a constatat că usturoiul provoacă o creștere a sintezei de NO [440] și induce vasodilație pulmonară și, prin urmare, este de așteptat ca SHP să se agraveze [319]. Însă *Abrams și Fallon* au ajuns la concluzia că terapia cu usturoi duce la redistribuirea fluxului sanguin pulmonar în porțiunile medii și apicale ale plămânilor și, ca urmare, apare o vasodilație intrapulmonară uniformă [9]. Acest fenomen induce o îmbunătățire a raportului ventilație/perfuzie și ameliorare a SHP. Pe de altă parte, în unele studii a fost demonstrat că usturoiul acționează asupra angiogenezei și, prin acest mecanism, ameliorează SHP [381, 432].

Inhibarea sintezei NO. După cum a fost menționat mai sus, nivelul crescut de NO joacă un rol important în patogeneza vasodilației pulmonare în SHP. Prin urmare, s-a presupus că acțiunea asupra sintezei de NO ar fi o opțiune terapeutică de perspectivă în tratamentul SHP. *Nunes și alții*, pentru prevenirea SHP la șobolanii cu ciroză hepatică, au administrat NG-nitro-L-arginină metil ester (L-NAME), care reprezintă un inhibitor al activității NOS și au obținut o reducere a sintezei NO, urmată de prevenirea dezvoltării SHP [450]. Cu toate acestea, inhalarea de L-NAME la pacienții cu ciroză hepatică, chiar în ciuda faptului că a scăzut sinteza de NO, nu a ameliorat evoluția SHP. *Gómez și alții* au cercetat L-NAME pe un lot de 10 pacienți cu ciroză hepatică și SHP și nu a fost observată o careva ameliorare a oxigenării arteriale,

ventilației și perfuziei [212]. Pe de altă parte, *Diao și alții*, administrând L-NAME la șobolanii cu ciroză hepatică, au obținut o ameliorare a SHP [131].

Quercetina (3,5,7,3-4-flavone) este unul din cei mai importanți flavonoizi și are mai multe efecte benefice asupra sănătății umane [72]. Flavonoizii se găsesc în fructe, legume, ceai, vin și ei posedă efecte antioxidante [262]. După cum s-a menționat și mai sus, NF-kB este implicat în patogeneza SHP, la baza mecanismului căruia stă migrarea NF-kB către nucleu și, ca urmare, are loc modificarea ulterioară a expresiei NOS și a HO-1 [668]. Quercetina a fost administrată la șobolani cu ciroză hepatică și a fost determinată o eficacitate sporită în ameliorarea stresului oxidativ, translocării nucleare a NF-kB, expresiei NOS, a HO-1 și ai receptorilor ET_B, care, în cele din urmă, duce la ameliorarea SHP [598]. Quercetina, de asemenea, a redus expresia endotelinei-1, care ulterior a contribuit la ameliorarea NOS și a SHP. Un alt studiu efectuat pe animale a confirmat efectul protector al Quercetinei în dezvoltarea SHP prin inducerea activității superoxid dismutazei [599].

Micophenolat mofetil este un agent imunosupresor care este frecvent utilizat în perioada posttransplant și în alte boli la baza patogeniei cărora stau mecanisme autoimune. Micophenolatul mofetil inhibă producția de NO prin blocarea TNF- α și a interferonului- γ în celulele endoteliale, prin acest mecanism contribuind la ameliorarea SHP [393]. Mai mult decât atât, micophenolatul mofetil ameliorează evoluția SHP prin reducerea endotelinei-1, care, la rândul ei, inhibă activitatea NOS [628]. Trebuie de remarcat faptul că micophenolatul mofetil poate inhiba angiogeneza prin efectul său inhibitor marcat asupra celulelor endoteliale și asupra proliferării fibroblastelor [137]. În literatura de specialitate există un studiu în care este menționată ameliorarea SHP după utilizarea micophenolatului mofetil în doză de 500 mg de două ori pe zi [425]. Micophenolatul mofetil îmbunătățește semnificativ semnele clinice, inclusiv cianoza și teleangiectaziile hepatice. Este considerat că cercetările asupra micophenolatului mofetil în SHP sunt de perspectivă, însă nu este binevenit efectul imunosupresor al acestui medicament în patologia hepatică de etiologie virală.

Sorafenibul este un inhibitor kinazic cu țintă multiplă, demonstrând proprietăți atât antiproliferative, cât și antiangiogenice *in vitro* și *in vivo*. Sorafenib inhibă creșterea tumorală la un spectru larg de tumori umane,

urmată de o scădere a angiogenezei tumorale. Sorafenib inhibă activitatea țintelor tumorale intracelulare (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT și FLT-3) și a celor prezente în vascularizația tumorală cum ar fi receptorii 2 și 3 ai FCEV (FCEV R-2, FCEV R-3) și receptorii β ai FCDP. Kinazele RAF sunt serin/treonin kinaze, iar c-KIT, FLT-3, (FCEV R-2, FCEV R-3 și FCDP R-β sunt receptori tirozin kinazici [276]. În prezent el este utilizat ca agent antiangiogenic la pacienții cu carcinom hepatocelular și alte tumori solide. Sorafenibul a fost folosit cu succes la șobolanii cu ciroză hepatică pentru prevenirea SHP și a fost demonstrată o reducere a PA-aO₂ și o micșorare a gradului de șuntare intrapulmonară. Aceste modificări benefice au fost de asemenea însoțite de reducerea angiogenezei intrapulmonare prin reducerea nivelului plasmatic de FCEV și atenuarea expresiei mRNA FCEV și a receptorilor-2 a FCEV [98]. *Theysohn și alții* au cercetat pacienții cu carcinom hepatocelular avansat complicat cu SHP și au confirmat efectele benefice ale sorafenibului în reducerea șuntării intrapulmonare [597].

Iloprostul este un analog sintetic al prostaciclina (numită și prostaglandina I₂ (PGI₂)), care este folosit frecvent în tratamentul hipertensiunii pulmonare fiind administrat intavenos [317]. PGI₂ este sintetizată și eliberată de celulele endoteliale pulmonare și contribuie la creșterea concentrației intracelulare de adenin monofosfat ciclic (AMPC) cauzând vasodilatație în circulația pulmonară și sistemică prin relaxarea musculaturii netede și prevenirea agregării plachetare [210]. În tratamentul HTP este aprobată utilizarea iloprostului pe cale inhalatorie. *Krug și alții* au administrat iloprost pe cale inhalatorie în tratamentul SHP în perioada post-transplant și a fost constatată ameliorarea simptomelor clinice și a hipoxemiei [318].

Vercelino și colegii săi au utilizat **N-acetilcisteina** la șobolanii cu ciroză hepatică și SHP și au observat că administrarea acestui preparat ameliorează hipoxemia și reduce vasodilatația pulmonară [621]. În acest studiu a fost arătat că administrarea intraperitoneală a N-acetilcisteinei la șobolanii cu ciroză hepatică cauzată de ligarea ductului biliar a fost însoțită de inhibarea producției de nitrați comparativ cu grupul de control. Mai mult ca atât, activitatea superoxid-dismutazei, care reprezintă un marker al stresului

oxidativ, a fost redusă la șobolanii cu ciroză hepatică, iar administrarea N-acetilcisteinei restabilește activitatea acestui ferment.

Analogii somatostatinei. O analiză retrospectivă a 22 de pacienți cu SHP cirogen nu a demonstrat nicio îmbunătățire a oxigenării arteriale și a simptomelor clinice după administrarea subcutanată a unui analog de somatostatină [313].

Esterul fenetil al acidului cafeinic este un antioxidant cu efect antiinflamator care reduce sinteza de NO și inhiba fibroza pulmonară [455, 558]. *Tekin* și colaboratorii săi au demonstrat efectul benefic al esterului fenetil al acidului cafeinic în administrare intraperitoneală: s-a redus nivelul plasmatic al NO, s-a ameliorat simptomatologia SHP și mortalitatea șobolanilor cu ciroză hepatică incluși în studiu [592].

Wang și alții recent au publicat rezultatele unei cercetări țintite asupra celulelor endoteliale microvasculare pulmonare [635]. Este cunoscut faptul că microARN reglează gena care ține de expresia proliferării acestor celule. Pentru a investiga mecanismul care stă la baza proliferării celulelor endoteliale microvasculare pulmonare în SHR, aceste celule au fost izolate din modele de șobolan cu SHR. A fost demonstrat că IL-6 ar putea stimula *Janus kinaza 2*, care, în cele din urmă, promovează proliferarea celulelor endoteliale microvasculare pulmonare. *Janus kinaza 2* reprezintă o genă a microRNA-101. A fost demonstrat că microRNA-101 poate inhiba proliferarea celulelor endoteliale microvasculare pulmonare blocând IL-6 prin intermediul *Janus kinazei 2*.

Concluzii

În ciuda rezultatelor promițătoare ale tratamentului SHP cu mai multe medicamente, nu a fost posibil de a face unele generalizări din cauza lipsei unor studii clinice randomizate. Medicamente de perspectivă sunt considerate *pentoxifilina, albastru de metilen și micophenolatul mofetil*. Este necesar ca în studiile ulterioare care vor viza tratamentul medicamentos al SHP să fie luate în considerație modificările fiziopatologice care stau la baza acestui sindrom. În prezent cea mai eficientă metodă de tratament este transplantul hepatic.

2.2. HIPERTENSIUNEA PORTOPULMONARĂ

După cum s-a menționat în capitolele precedente, modificările hemodinamice în ciroza hepatică au o importanță majoră în evoluția ulterioară a acestei maladii. Dereglările hemodinamicii hepatice apar inițial în ciroza hepatică din cauza fibrozei difuze și formarea de noduli de regenerare în ficat cu dezvoltarea HTP sinusoidale, iar ulterior se asociază efectele hemodinamice cauzate de modificările metabolismului mai multor substanțe vasoactive (NO, endotelina-1 etc.). Ca rezultat al creșterii presiunii, în sistemul portal se deschid șunturile portocave, însă, paradoxal, urmare acestui fenomen nu are loc micșorarea presiunii portale, ci invers – ea avansează, producând hemoragii din varicele eso-gastrice, ascită, encefalopatie portosistemică etc. De rând cu avansarea procesului cirotic în ficat, progresarea HTP este favorizată pe de o parte, de creșterea debitului cardiac, iar, pe de altă parte, de vasodilatația periferică. Vasodilatația arteriolară splanhnică contribuie esențial la creșterea debitului portal și, respectiv, a presiunii portale. Paralel, apare o tendință către hipotensiune arterială, care induce activizarea SRAA și SNS, eliberarea factorului natriuretic atrial, noradrenalinei, endotelinei-1 [104].

După cum s-a menționat mai sus, modificările hemodinamice pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică și HTP cel mai frecvent se manifestă sub două forme: SHP și HTPP.

HTPP reprezintă asocierea dintre hipertensiunea arterială pulmonară și HTP, cu sau fără afectare hepatică. Nu atât disfuncția hepatică în sine, cât însuși HTP pare să fie factorul determinant pentru dezvoltarea HTPP [91, 559].

Hipertensiunea arterială pulmonară se definește printr-o presiune medie în artera pulmonară (PAPm) >25 mmHg în repaus sau >30 mmHg la efort, apreciată prin cateterism cardiac drept și creșterea rezistenței vasculare pulmonare >120 dyn.s.cm⁻⁵. Ultimii ani nu mai este acceptată definirea hipertensiunii arteriale pulmonare în funcție de PAPm după efort, deoarece s-a observat că la multe persoane după 50 de ani nivelul presiunii în artera pulmonară la efort depășește, de regulă, valoarea de 30 mmHg.

Hipertensiunea pulmonară este un sindrom sau, mai bine zis, o etapă evolutivă a mai multor boli, care la un moment dat duc la creșterea presiunii în circulația pulmonară. Cauzele hipertensiunii pulmonare sunt bine elucidate în clasificarea Dana Point (2008), reactualizată în decembrie 2009 [186, 428]:

Grupul 1. Hipertensiunea pulmonară arterială:

1.1. Idiopatică

1.2. Ereditară:

1.2.1. *BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor 2 gene)*

1.2.2. *ALK1 (activin receptor-like kinase type-1 gene)*, endoglin
(cu sau fără telangiectazie hemoragică ereditară)

1.2.3. Fără un factor clar cunoscut

1.3. Indusă de medicamente și substanțe toxice

1.4. Asociată cu:

1.4.1. Boli de țesut conjunctiv

1.4.2. Infecție HIV

1.4.3. Hipertensiune portală

1.4.4. Șunturi congenitale sistemico-pulmonare

1.4.5. Schistosomiază

1.4.6. Anemie hemolitică cronică

1.5. Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului

Grupul 1. Hipertensiunea asociată cu afectare venoasă/capilară semnificativă:

➤ Maladia venoocluzivă pulmonară

➤ Hemangiomatoza capilară pulmonară

Grupul 2. Hipertensiunea pulmonară secundară bolilor cordului stâng:

➤ Disfuncție sistolică

➤ Disfuncția diastolică

➤ Valvulopatii

Grupul 3. Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu hipoxemie:

3.1. Boală pulmonară cronică obstructivă

3.2. Boală interstițială pulmonară

3.3. Alte boli pulmonare cu pattern mixt: restrictiv și obstructiv

3.4. Tulburări respiratorii în timpul somnului

3.5. Hipoventilație alveolară

3.6. Expunere cronică la altitudine înaltă

3.7. Anomalii de dezvoltare

Grupul 4. Hipertensiunea arterială pulmonară cronică postembolică:

- Obstrucția tromboembolică a arterelor pulmonare proximale
- Obstrucția tromboembolică a arterelor pulmonare distale
- Embolism pulmonar non-trombotic (tumori, paraziți, materiale străine)

Grupul 5. Hipertensiune pulmonară cu mecanism neclar/multifactorial:

5.1. Suferințe hematologice: boli mieloproliferative, splenectomia

5.2. Boli sistemice: sarcoidoza, histiocitoza X,

limfangioleiomiomatoza, neurofibromatoza, vasculite

5.3. Boli metabolice: glicogenoze, boala Gaucher, afecțiuni tiroidiene

5.4. Altele: compresia extrinsecă a vaselor pulmonare (adenopatii, tumori, mediastinită fibrozantă), insuficiența renală cronică cu dializă.

HTPP a fost descrisă inițial de *Mantz* și *Craige* în anul 1951 [372] la o pacientă de 53 de ani la care s-au depistat varice esofagiene, arteră pulmonară lărgită, care avea pulsații asemănătoare aortei. La autopsie s-au decelat șunturi portocave și vena portă stenozată. Examinarea microscopică a plămânilor a evidențiat embolizarea arterelor terminale și a arteriolelor, proliferare endotelială și îngroșarea intimei la nivelul arterelor pulmonare medii și largi. Această comunicare a stârnit numeroase dezbateri: asociația este cauzală sau e o simplă coincidență [258, 384]. Incidența hipertensiunii pulmonare la pacienții cu HTP este mult mai mare decât incidența estimată a hipertensiunii pulmonare idiopatice în populația generală. Cea mai frecventă cauză de HTP este ciroza hepatică și doar o mică parte din pacienți au o altă etiologie a HTP. Prevalența hipertensiunii arteriale pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică este de aproximativ 2 – 5 %, pe când în centrele de transplant hepatic este de 8,5%, iar la pacienții cu ascită este de 16,1%.

Morfopatologie

Este necesar de menționat că în HTP modificările histopatologice sunt aproape identice cu cele decelate în hipertensiunea arterială pulmonară

idiopatică: modificări la nivelul arterelor pulmonare distale cu proliferare intimală, hipertrofia mediei, leziuni plexiforme și tromboză *in situ* [362]. Au fost descrise trei subtipuri de arteriopatie pulmonară în HTP: hipertrofia mediei (o formă precoce și potențial reversibilă), arteriopatia pulmonară plexiformă (forma mai avansată și adesea ireversibilă) și arteriopatia pulmonară trombotică.

Patogeneză

Mecanismul prin care HTP favorizează dezvoltarea hipertensiunii arteriale pulmonare rămâne încă necunoscut. Rezistența la fluxul arterial este determinată, în primul rând, de proliferarea vasculară excesivă. Paralel se asociază scăderea producției prostaciclinelor, niveluri serice anormale ale substanțelor vasoconstrictoare (noradrenalină, SRAA) și vasodilatatoare (NO, glucagon, calcitonină, factor natriuretic atrial, VIP și substanța P). Aceste substanțe sunt găsite în concentrații elevate în HTP și datorită șunturilor porto-sistemice sau dereglărilor de metabolism a acestor substanțe din cauza insuficienței hepatocelulare – ajung în circulația pulmonară și determină leziuni vasculare [142].

Dereglarea capacității de fagocitare a ficatului determină pătrunderea bacteriilor circulante sau endotoxinelor din tractul digestiv în circulația pulmonară. Activarea macrofagilor sub acțiunea bacteriilor și endotoxinelor duce la aderarea lor la endoteliul pulmonar determinând eliberarea a multor citokine (TNF- β , factorul de creștere și NO). Se presupune că anume acest proces ar sta la baza HTP.

În HTP cresc nivelurile plasmatiche de serotonină și endotelină-1, care se datorează, pe de o parte, șuntării sângelui prin colateralele porto-sistemice, iar, pe de altă parte, din cauza alterării metabolismului acestor substanțe în ciroza hepatică. În așa fel acești neurohormoni ajung în concentrații mari la nivelul musculaturii netede ale arterelor pulmonare. De regulă, serotonină este stocată la nivelul trombocitului, însă, din cauza trombocitopeniei din hipersplenism are, loc acumularea suplimentară a acestui hormon atât în plasmă, cât și la nivelul musculaturii netede arteriale. În cele din urmă, afectarea vasculară va determina HTP.

De asemenea, există o predispoziție genetică către dezvoltarea HTP.

Aprecierea gradului de severitate a HTPP se face în funcție de valoarea PAPm: ușoară (25–35 mmHg), medie (35–45 mmHg) și severă (>45 mmHg).

Diagnostic

Simptomul de bază în HTPP este dispneea la efort sau chiar în repaus. Alte simptome, cum ar fi astenia, palpitații, sincope și dureri retrosternale, se întâlnesc mai rar. La examenul fizic se depistează accentuarea componentei pulmonare a zgomotului 2, suflu sistolic de regurgitare tricuspidiană, prezența jugularelor turgescențe, edeme periferice [385]. Nu a fost găsită o corelație între etiologia bolii hepatice, gradul HTP, stadiul evolutiv al cirozei hepatice Child-Pugh și severitatea HTPP [481, 488].

Diagnosticul HTPP se bazează pe metode invazive și neinvazive care au ca scop de a detecta presiunea elevată în artera pulmonară și rezistența vasculară pulmonară crescută la pacienții cu HTP în absența altor cauze care pot duce la hipertensiune pulmonară arterială.

Ecocardiografia Doppler transtoracică descoperă primele semne de HTPP relevând prezența regurgitării tricuspidiene, mișcarea paradoxală a septului interventricular, hipertrofie ventriculară dreaptă, presiune ventriculară dreaptă sistolică crescută.

Rezonanța magnetică nucleară reprezintă o metodă non-invazivă care poate fi utilizată pentru studierea patologiilor în care este implicată artera pulmonară. Rezonanța magnetică nucleară permite de a aprecia regurgitarea valvulara tricuspida și pulmonară, perfuzia pulmonară în hipertensiunea arterială pulmonară, complianța arterială pulmonară, volumul-bătaie al ventriculului drept, rezistența vasculară pulmonară etc. [129, 289, 439, 538, 572, 612].

Cateterismul inimii drepte este indicat în cazul în care diagnosticul de hipertensiune pulmonară arterială este dubios.

De asemenea, sunt utile metode adjuvante: măsurarea gazelor sanguine poate să releve hipoxie moderată, electrocardiografia prezintă semne de hipertrofie atrială și ventriculară dreaptă, deviație axială dreaptă.

Prognostic

Pacienții cu HTPP au o mortalitate perioperatorie înaltă și o supraviețuire de aproximativ 15 luni [21]. Deoarece dezvoltarea HTPP crește mortalitatea

perioperatorie, screening-ul ei este obligatoriu la pacienții din lista de așteptare pentru transplant hepatic.

Tratamentul HTPP

Pacienții cu grad ușor de HTPP nu necesită tratament, însă este nevoie de a-i supraveghea pentru a exclude progresarea bolii (inclusiv efectuarea ecocardiografiei Doppler 1 dată în an). HTPP de severitate moderată necesită tratament direcționat spre ameliorarea simptomatologiei, scăderea presiunii în artera pulmonară și a rezistenței vasculare pulmonare.

Terapia anticoagulantă este binevenită, îndeosebi administrarea pentoxifilinei, care posedă în plus și proprietăți anti-TNF, dar necesită a fi administrată cu mare atenție, având în vedere contraindicațiile ei în starea de hipocoagulare cauzată de trombocitopenie și insuficiență hepatocelulară [139].

Diureticele sunt indicate în HTP și HTPP, în special la pacienții cu ascită sau edeme periferice. Oxigenoterapia ameliorează hipoxemia.

Tratamentul hipotensor portal joacă un rol important, având în vedere faptul că HTP este cauza principală de apariție a HTPP. β -blocantele sunt utile în profilaxia hemoragiilor variceale. Utilizarea lor în HTPP este controversată, deoarece β -blocantele pot agrava semnificativ capacitatea de efectuare a exercițiului fizic la această categorie de pacienți. Inhibitorii ACE și antagoniștii receptorilor AT_1 ai angiotensinei II ameliorează atât sindromul de HTP, cât și HTPP.

Au fost utilizate multe preparate cu efect vasodilatator. Prostaciclina și analogii lui scad presiunea în artera pulmonară în HTPP (*epoprostenol*, *iloprost*). Blocantele receptorilor endotelinei (*bosentan*, *tesosentan*, *enasentan*) sunt utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, iar bosentanul este aprobat de FDA în tratamentul HTPP, datorită hepatotoxicității reduse [435]. Ambrisentanul a fost recent aprobat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare [26, 656].

Inhibitorii de 5-fosfodiesterază (*sildenafil*) selectiv inhibă fosfodiesteraza-5 și contracarează distrugerea GMPc, niveluri crescute ale cărui scad concentrația calciului și relaxează musculatura netedă. Sildenafilul crește debitul cardiac și micșorează presiunea în artera pulmonară și rezistența vasculară periferică fără reacții adverse serioase [177]. Tratamentul combinat

cu sildenafil și bosentan a dat dovadă de eficacitate superioară comparativ cu monoterapia cu sildenafil sau bosentan [518].

Spre deosebire de SHP, HTPP nu constituie o indicație pentru transplantul de ficat. Riscurile mortalității perioperatorie sunt crescute la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară moderată-severă ($mPAP > 35$ mmHg). Este necesară identificarea pacienților într-un stadiu precoce a HTPP pentru transplant hepatic [78, 304, 315, 383].

Deci prezența HTPP prezintă o importanță deosebită în cazul pacienților candidați la transplant hepatic. HTPP ușoară cu rezistență vasculară pulmonară normală sau aproape normală și asociată unei toleranțe bune a CO crescut tinde să regreseze post-transplant. HTPP este un factor de risc important pentru transplant hepatic. Într-o serie de cazuri din Clinica Mayo, rata de mortalitate a fost de 100% la pacienții cu $PAPm \geq 50$ mmHg și de 50% la cei cu $PAPm$ cuprinsă între 35 și 50 mmHg și $RVP \geq 250$ dyn.s.cm². Astfel în cazul pacienților candidați pentru transplant hepatic trebuie să se realizeze un screening pentru semne de HTPP chiar și în absența unor simptome clinice corespunzătoare. În trecut, HTPP semnificativă era considerată contraindicație absolută pentru transplant hepatic, dar unele raportări recente menționează că pretratarea acestor pacienți cu medicamente care ameliorează HTPP poate îmbunătăți prognosticul post-transplant hepatic. Încă nu există suficiente dovezi pentru a putea formula unele recomandări general valabile, astfel încât decizia de transplant trebuie luată de către o echipă multidisciplinară în centre specializate. În prezent există puține centre în care se pot realiza transplantate mixte ficat-pulmon sau cord-pulmon.

În concluzie, poate fi menționat următoarul fapt: HTPP constituie elementul determinant în apariția HTPP. Semnele și simptomele HTPP sunt similare sau identice cu majoritatea formelor de hipertensiune pulmonară arterială, dispneea de efort fiind cel mai des menționată. Tabloul clinic poate fi diminuat în funcție de prezența și severitatea bolii hepatice subiacente. Atitudinea diagnostică are la bază aceleași recomandări ca și cazul celorlalte forme de hipertensiune pulmonară arterială, și trebuie să țină cont de faptul că asocierea HTP cu hipertensiune pulmonară arterială nu semnifică neapărat HTPP. Este necesar un plan complet de investigații, inclusiv cateterism cardiac drept, pentru stabilirea diagnosticului, severității, profilului hemodinamic și a altor cauze potențial cauzatoare de hipertensiune pulmonară arterială, inclusiv boli pulmonare, bolile părții stângi ale cordului sau boli tromboembolice cronice. Ca și grup, pacienții cu HTPP tind să aibă un IC mai mare și o rezistență vasculară pulmonară mai redusă comparativ cu pacienții cu hipertensiune pulmonară arterială, dar există totodată și un grad de suprapunere.

Gradul moderat și sever al HTPP constituie o contraindicație pentru transplantul de ficat. Numai pacienții cu HTPP de grad ușor pot fi transplantați. Tratamentul farmacologic este îndreptat în două direcții: tratamentul hipotensor portal și tratamentul hipertensiunii pulmonare.

Momentele-cheie ale HTPP:

1. Evaluarea ecocardiografică a semnelor hipertensiunii pulmonare arteriale este recomandată în cazul pacienților simptomatici cu boală hepatică sau HTP și a tuturor candidaților pentru transplant hepatic.
2. Se recomandă ca toți pacienții cu hipertensiune pulmonară arterială asociată HTP să fie referiți unor centre specializate pentru managementul ambelor comorbidități.
3. Se recomandă ca algoritmul de tratament al pacienților cu alte forme de hipertensiune pulmonară arterială să fie aplicat și în cazul hipertensiune pulmonară arterială asociată HTP, luând în considerare și gradul de severitate a bolii hepatice.
4. Transplantul hepatic poate fi luat în considerare la pacienții atent selectați și care răspund la terapia hipertensiunii pulmonare arteriale. El este contraindicat în cazul pacienților cu HTPP severă sau necontrolată.

3. MODIFICĂRILE HEMODINAMICII HEPATICE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

3.1. HEMODINAMICA PORTALĂ ÎN CIROZA HEPATICĂ

3.1.1. Hemodinamica portală în condiții fiziologice

Alimentația cu sânge a ficatului este realizată prin intermediul a două surse (vena portă și artera hepatică) și îi revine 25% din debitul cardiac. La persoanele sănătoase 70% de sânge ajunge la ficat prin sistemul portal, iar 30% prin artera hepatică. Cu toate că afluxul de sânge prin artera hepatică e mult mai mic decât prin vena portă, sângele arterial asigură ficatul cu peste 50% din necesarul de oxigen. În ciroza hepatică ficatul este foarte mult dependent de perfuzia arterială, deoarece, odată cu avansarea procesului cirotic, scade contribuția volumului fluxului sanguin portal în perfuzia ficatului.

În condiții fiziologice volumul fluxului sanguin hepatic total este de 1200–1500 ml/min; dintre care debitului portal îi revine 800–1200 ml, iar celui din artera hepatică în jur de 400 ml. Afluxul sanguin hepatic prin sistemul venos și cel arterial este reglat prin mecanisme reflexe care asigură un debit sanguin constant. Viteza medie a fluxului sanguin în trunchiul venei porte este de 17–27 cm/s.

În orice sistem vascular, conform legii Ohm, presiunea (P) este direct proporțională cu volumul fluxului sanguin (V) și rezistența la acest flux (R):

$$P = V \times R.$$

Rezistența la fluxul sanguin poate fi exprimată prin legea *Poiseuille* din mecanica fluidelor:

$$R = 8nL/pr^4,$$

unde n este coeficient de vâscozitate, L – lungimea vasului, r – raza vasului, aceasta din urmă fiind cea mai importantă variabilă.

În condiții fiziologice, nivelul cel mai important al rezistenței la fluxul sanguin portal îl reprezintă ficatul. În condiții patologice, rezistența la flux

poate fi localizată oriunde în sistemul venos și anume prehepatic (vena splenică sau vena portă), intrahepatic (presinusoidal, sinusoidal și postsinusoidal) sau posthepatic.

Fluxul sanguin reprezintă, conform legii lui Ohm, cel de-al doilea factor potențial implicat în creșterea presiunii în sistemul portal.

Creșterea fluxului venos portal nu este o cauză obligatoriu comună cu HTP, deoarece rezistența hepatică la flux în condiții normale este practic nulă și, de aceea, creșterea fluxului trebuie să fie deosebit de mare înainte ca presiunea sinusoidală să crească semnificativ. Acest flux crescut poate contribui însă la severitatea HTP din ciroză hepatică.

Deci fluxul sanguin portal depinde de doi factori:

1. Debitul cardiac;
2. Rezistența arteriolară splanhnică.

Vasodilatația arteriolară poate fi evenimentul inițial care determină retenția de sodiu și expansiunea volumului plasmatic, având, ca rezultat final, scăderea rezistenței periferice cu creșterea debitului cardiac – trăsături ale unei circulații hiperdinamice.

Așadar, HTP se poate dezvolta:

- din cauza rezistenței crescute la flux prin obstrucție pe traiectul venei porte, intrahepatice sau la nivelul venelor hepatice;
- din cauza creșterii fluxului hepatic;
- prin ambele mecanisme.

Mecanismele HTP în cirozele hepatice au suscitat multe controverse, iar teoriile elaborate au constituit baza tratamentului medicamentos sau chirurgical.

Astfel, după *teoria backward flow*, sindromul de HTP este secundar dezvoltării nodurilor de regenerare, care comprimă venulele suprahepatice postsinusoidale. Ultimii ani atenție deosebită se acordă teoriei *forward flow*, conform căreia hipertensiunea portală posibilă la cirozici este generată, în cea mai mare măsură, de creșterea fluxului portal.

Ficatul cirotic își pierde elasticitatea și vena portă nu se mai poate dilata pentru a compensa creșterea presiunii prin hiperflux. Când presiunea din vena portă crește, ea nu se mai poate destinde și atunci se deschid colateralele portosistemice, pentru a recepta excesul. Astfel, va crește și fracția de sânge ce șuntează ficatul, accentuând hipoperfuzia.

Arhitectura microscopică a ficatului este dispusă în cordoane de celule hepatice radiate în vena centrală. Tractul portal constă dintr-o triadă care conține o ramură a venei porte, o arteriolă hepatică și un canalicul biliar [548]. Lobulul ficatului în cea mai mare măsură este format din hepatocite și colangiocite. Însă, în afară de aceste celule epiteliale care sunt foarte importante din punct de vedere funcțional și structural, ficatul conține și alte celule de o importanță tot atât de majoră: celulele endoteliale sinusoidale, celulele Kupffer și celulele hepatice stelate. Hepatocitele reprezintă aproximativ 80% din masa celulară totală a ficatului [376]. Hepatocitele exercită funcțiile fiziologice esențiale, cum ar fi reglarea metabolismului glucidic și lipidic, clearance-ul și inactivarea medicamentelor, etanolului, diverselor toxine, hormonilor și substanțelor vasoactive. Una din cele mai importante funcții ale hepatocitelor este cea de sinteză a proteinelor plasmatiche, inclusiv sinteza albuminei, proteinei C reactive, fibrinogenului, complementului și a factorilor de coagulare. La pacienții cu insuficiență hepatică acută sau cronică, apoptoza hepatocitelor joacă un rol important pentru insuficiența funcției metabolice [380]. În cazul în care ficatul este expus substanțelor hepatotoxice, cum ar fi medicamentele, alcoolul sau în cazul hepatitei virale B sau C, au loc activizarea fibrogenezei și inițierea procesului cirotic cu dezvoltarea ulterioară a nodulilor de regenerare și a insuficienței hepatocelulare [183, 500]. Alterarea funcției metabolice a ficatului se manifestă prin afectarea degradării diferitor substanțe vasoactive. Acest fenomen este foarte important pentru înțelegerea patofiziologiei hemodinamicii sistemice și splanhnice în ciroza hepatică.

Celulele Kupffer reprezintă macrofagele ficatului și constituie 80% din totalul de macrofage tisulare ale sistemului reticuloendotelial al corpului uman și circa 15% din totalul de celule hepatice [376]. Celulele Kupffer au o importanță mare pentru funcția imună a ficatului [47, 448]. În plus, celulele

Kupffer joacă un rol important în expresia citokinelor proinflamatorii, cum ar fi TNF- α , interleukina-1 (IL-1) și IL-6 [69]. Mai mult decât atât, ele joacă un rol important în clearance-ul de endotoxine, în apărarea de infecții microbiene și contribuie la producerea de NO care, după cum se știe, reprezintă o substanță vasoactivă cu efect vasodilatator [573].

Celulele hepatice stelate se află în spațiul Disse și sunt în strâns contact cu hepatocitele și celulele endoteliale sinusoidale. Ele sunt bogate în vitamina A și participă în depozitarea hepatică de esteri ai retinilului [182]. Celulele hepatice stelate sunt, de asemenea, implicate activ în fibrogeneză și în metabolism. Ele sunt implicate în degradarea matricei, iar inhibitorul tisular al metaloproteinazei-1 (TIMP-1) s-a dovedit a fi un factor important care contribuie esențial la supraviețuirea celulelor hepatice stelate. Contracarea acțiunii TIMP-1 poate fi o țintă pentru tratamentul antifibrogenic [181, 335]. Celulele hepatice stelate posedă proprietăți contractile importante și joacă un rol deosebit în reglarea presiunii portale [499]. Astfel, așa agenți vasoactivi cum ar fi endotelina-1, angiotensina II și trombina induc contracția celulelor hepatice stelate [335, 499]. Deci celulele hepatice stelate participă direct la reglarea fluxului portal și, în cele din urmă, a presiunii portale. Acest fenomen este asociat și cu NO și CO, care induc relaxarea celulelor hepatice stelate și, prin urmare, are loc reducerea presiunii portale [181, 335].

Celulele endoteliale sinusoidale posedă funcții fiziologice extrem de specializate, deoarece acestea servesc în calitate de sursă a mai multor substanțe bioactive [127]. Ele sunt implicate în reglementarea și producția de citokine proinflamatorii și peptide vasoactive hemodinamic importante, inclusiv NO, endotelinele, prostanoizii și prostaglandinele [81, 274].

3.1.2. Hemodinamica portală în condiții patologice

Cea mai frecventă cauză a sindromului de HTP este ciroza hepatică care reprezintă stadiul final al bolilor hepatice cronice. În ciroza hepatică, odată cu progresarea fibrozei și dezvoltarea nodulilor de regenerare, are loc modificarea arhitectonicii vasculare hepatice cu diminuarea patului vascular intrahepatic care determină creșterea presiunii venoase portale [227]. HTP este responsabilă pentru cele mai grave complicații ale cirozei hepatice: hemoragiile digestive variceale, ascita, encefalopatia portosistemică,

hipersplenismul, SHP, HTPP, gastropatia portal-hipertensivă, hipersplenismul, circulația hiperdinamică sistemică.

Sindromul de HTP se poate dezvolta în cazul în care hemodinamica portală este alterată din cauza afecțiunilor care pot deregla circulația sanguină la nivel prehepatic, intrahepatic sau posthepatic. După cum s-a menționat mai sus, HTP se întâlnește cel mai frecvent în ciroza hepatică (>90%), iar blocajul fluxului sanguin este predominant sinusoidal. Factorul primordial al dezvoltării HTP în ciroza hepatică este rezistența vasculară intrahepatică care crește odată cu diminuarea spațiului vascular în urma dereglării arhitecturii hepatice.

Având în vedere cele expuse mai sus, se poate concluziona că diferite tipuri de celule hepatice sunt profund implicate în modificările hemodinamice și în evoluția complicațiilor extrahepatice ale bolilor grave ale ficatului. Astfel, afectarea degradării de către hepatocite a substanțelor vasoactive, producția de vasodilatatoare în celulele hepatice stelate și în celulele endoteliale sinusoidale, precum și afectarea funcției imune și a clearance-ului legate de funcția celulelor Kupffer, induc producerea citokinelor proinflamatorii și a substanțelor care joacă un rol important în dezvoltarea HTP și care sunt direct implicate în fiziopatologia complicațiilor extrahepatice ale hemodinamicii. Pe de altă parte, creșterea presiunii portale duce la deschiderea șunturilor portosistemice. Prin circulația colaterală, substanțele vasodilatatoare ocolesc ficatul și, în așa fel, este evitat procesul de metabolizare și de degradare a lor.

Fibrogeneza

Procesul fibrotic duce la dezlocuirea parenchimului hepatic normal cu țesut conjunctiv și reprezintă cauza principală a insuficienței hepatice cronice. În ciroza hepatică ficatul este unul cicatricial în care fibroza avansată a bulverizat și a restructurat arhitectonica hepatică normală. În ciroză are loc denaturarea parenchimului hepatic și reducerea arhitecturii vasculare. Procesul fibrogenetic se prezintă ca un răspuns cicatrizant la leziunile hepatice cronice inflamatorii sau degenerative, unde apare un dezechilibru între formarea și degradarea țesutului fibrotic [335]. Matricea extracelulară se găsește în spațiul Disse și se compune din fibronectină, laminină, colagen de tip IV, VI, XIV și

XVIII și proteoglicanul heparan sulfat. La realizarea matricei extracelulare contribuie hepatocitele care produc laminină și colagen de tip XVIII, celulele endoteliale sinusoidale secretă fibronectină și colagenul de tip IV, celulele epitelului biliar produc glicoproteine (tenascină), iar celulele hepatice stelate produc toate componentele matricei: colagen, glicoproteine, proteoglicani. Procesele inflamatorii sau degenerative activează celulele hepatice stelate care posedă capacități contractile, proliferative și fibrogenice. Ele sunt situate în spațiul subendotelial între hepatocite, celulele Kupffer și celulele endoteliale sinusoidale, astfel încât acestea interacționează reciproc prin intermediul a numeroase procese celulare care se extind în spațiul Disse [499]. Activarea paracrină și autocrină a celulelor hepatice stelate prin intermediul factorului tumoral de creștere β_1 , care este considerată ca cea mai puternică citokină fibrogenică, inițiază procesul fibrotic în ficat [335]. În plus, celulele hepatice stelate participă în diverse funcții fiziologice, inclusiv activarea răspunsului imun, secreția de citokine și chiar sunt implicate în angiogeneză [182]. Paralel are loc activarea celulelor hepatice stelate în miofibroblaste. Constrațiile lor contribuie la reglarea fluxului sanguin sinusoidal și la procesul de angiogeneză în ficatul cirotic [499]. Astfel, celulele hepatice stelate contribuie la reglarea fluxului de sânge intrahepatic și, în cele din urmă, acțiunea lor influențează presiunea portală. De rând cu celulele endoteliale sinusoidale care exercită un efect paracrin prin intermediul sintetizării NO, celulele hepatice stelate reprezintă o componentă dinamică importantă a rezistenței hemodinamice la nivel sinusoidal în ciroza hepatică. Răspunsul inflamator joacă un rol important în fibrogeneză, deoarece inflamația precede întotdeauna fibroza. Activarea sistemului imun induce fibroza prin intermediul lipopolizaharidelor bacteriene [187]. Celulele Kupffer, de asemenea, activează celulele hepatice stelate prin creșterea secreției de citokine proinflamatorii, inclusiv de TNF- α și proteine monocitare chemoattractante [429, 563]. Dar celulele *natural killer* au un efect antifibrotic prin anihilarea activității celulelor hepatice stelate.

Deci celulele hepatice stelate participă activ în procesul de fibrogeneză într-un ficat afectat și au fost identificate mai multe ținte pentru terapii antifibrotice eficiente [181, 497].

3.1.3. Reglarea fluxului sanguin splanhnic și hepatic

Homeostaza fluxului sanguin hepatic joacă un rol deosebit în funcționalitatea organismului, deoarece în ficat, în primul rând, au loc procese biochimice foarte importante ce țin de sinteza substanțelor biologice active și de detoxifierea substanțelor toxice, metabolizarea medicamentelor și a hormonilor. După cum s-a menționat mai sus, ficatul primește 25% din debitul cardiac total în repaus prin intermediul a două căi: artera hepatică și vena portă, aceasta din urmă fiind responsabilă de 75% din debitul total sanguin hepatic [255]. Fluxul sanguin hepatic este egal cu raportul dintre gradientul presiunii în venele hepatice și rezistența postsinusoidală. În cazul sindromului de HTP, pe de o parte, are loc deschiderea colateralelor portosistemice, iar pe de altă parte, creșterea afluxului mesenterial. Fluxul sanguin hepatic poate fi măsurat prin aprecierea clearance-ului indocianinului verde. Metoda constă în măsurarea și compararea concentrației indocianinului verde în vena hepatică și într-o arteră periferică [256]. Pentru a menține funcția hepatică adecvată cererilor metabolice care sunt în permanentă schimbare, fluxul sanguin hepatic trebuie să fie reglabil pentru a acoperi necesitățile în oxigen. De exemplu, consumul regional crescut de oxigen este urmat de creșterea proporțională a fluxului de sânge în teritoriul splanhnic. Cu toate acestea, ficatul în sine nu este în stare să controleze fluxul portal. El în mare măsură depinde de fluxul sanguin din organele impare ale cavității abdominale care sunt drenate în vena portă. Prin urmare, sunt implicate diferite mecanisme de reglementare a homeostazei hemodinamice și metabolice.

Mecanisme de reglare extrinsecă

În mod normal, fluxul sanguin splanhnic crește după luarea mesei [363]. Mecanismele acestor fenomene sunt în mare parte necunoscute. Vasele sanguine splanhnice sunt bogat inervate de nervii simpatici ai ganglionilor simpatici prevertebrali. Conform datelor lui *Benoit*, sporirea activității nervoase simpatică, care, de rând cu acțiunea acizilor grași cu lanț lung și a glucozei, sunt parțial responsabile pentru creșterea inițială a debitului cardiac [62]. Controlul extrinsec neuronal al fluxului sanguin intestinal este predominant exercitat prin intermediul vasoconstricției simpatică mediată de

sistemul α -adrenergic. Activitatea simpatică reduce fluxul sanguin intestinal prin creșterea rezistenței vasculare a arteriolelor și venelor, iar administrarea beta-blocanților descrește fluxul sanguin hepatic și presiunea portală datorită acțiunii lor asupra receptorilor beta-adrenergici [259].

În condiții normale, complianța vasculară a ficatului este suficientă pentru a menține homeostaza presiunii, dar la pacienții cu ciroză hepatică, odată cu creșterea complianței vasculare sistemice și reducerea complianței vasculare hepatice și portale, cresc presiunea portală și gradul de deschidere a șunturilor porto-sistemice și, astfel, se mărește riscul de sângerare din varice esofagiene [19, 67]. Luarea mesei crește riscul sângerărilor variceale și mai mult din cauza amplificării afluxului hepatic [61].

A fost dovedit că modificările hemodinamicii splanhnice pot afecta funcția altor organe. De exemplu, mai multe studii experimentale și clinice au oferit dovezi în favoarea existenței unei legături directe între funcția ficatului și a rinichilor [333, 427]. În suportul acestei ipoteze poate fi menționat că în ciroza hepatică are loc reducerea fluxului sanguin renal ca urmare a creșterii presiunii portale și a elevării concomitente a nivelului endotelinei-1 în patul venos renal [279, 285]. A fost dovedit clinic și experimental că așa-zisul reflex hepatorenal depinde de fluxul sanguin hepatic și că anume acest moment stă la baza mecanismelor apariției disfuncției renale în bolile cronice avansate ale ficatului [281]. Conform datelor lui *Lautt*, reflexul hepatorenal este activat de adenzina din spațiul Mall și sinteza ei este strict legată de fluxul sanguin hepatic [333]. Este de menționat faptul că spațiul Mall ocupă un teritoriu mic de lichid care se află în zona portală și înconjoară arteriolele hepatice, venulele portale și ducturile biliare. Reducerea fluxului sanguin portal crește nivelul de adenzină și conduce la vasodilatarea arteriolară hepatică și, ulterior, activarea nervilor senzoriali.

După cum se știe, ficatul se alimentează cu sânge prin intermediul arterei hepatice și al venei porte. Din punct de vedere homeostatic, acest lucru este unic, deoarece asigură un flux sanguin constant către ficat printr-un sistem-tampon al circuitului hepatic arterial [232]. Conform ipotezei sistemului-tampon al circulației hepatice arteriale, reducerea fluxului de sânge portal va provoca o acumulare locală de adenzină care, aflându-se preponderent în zonele paravazale ale spațiului Mall, influențează rezistența arterială hepatică

și induce vasodilatație locală [680]. Mecanismele homeostatice metabolice mențin o livrare constantă de oxigen, în timp ce mecanismele homeostatice miogenice mențin o presiune intravasculară constantă [332]

Mecanisme locale de reglare

Un număr mare de substanțe cu efect vasoactiv, cum ar fi gastrina, polipeptida intestinală vasoactivă, colecistochinina, secretina și glucagonul, sunt implicate în reglarea hemodinamicii splanhnice și hepatice [413]. Așa cum s-a menționat anterior, celulele endoteliale sinusoidale și celulele hepatice stelate sunt implicate în reglarea fluxului sanguin sinusoidal, iar vasodilatatoarele potențiale, cum ar fi NO, endotelina-1 și tromboxanul-A₂, joacă un rol important în echilibrul vasodilatație/vasoconstricție și reprezintă o componentă importantă a patofiziologiei creșterii presiunii portale în ciroză [18, 275, 643, 679].

Deci, pentru menținerea fluxului necesar de sânge și a metabolismului normal într-un ficat sănătos, sunt implicate mai multe mecanisme homeostatice. Pe când, în timpul dezvoltării cirozei hepatice și a HTP, aceste mecanisme nu sunt în stare să răspundă adecvat cerințelor de modificare a hemodinamicii, ceea ce duce la agravarea insuficienței hepatice și a sindromului de HTP.

Rolul vasoconstrictoarelor în fiziopatologia HTP cirogene

Agoniștii adrenergici. A fost dovedit că nivelurile serice ale norepinefrinei, care posedă efect agonistic α -adrenergic, sunt, de obicei, elevate în ciroza hepatică decompensată și că ea contribuie la creșterea rezistenței vasculare intrahepatice. Administrarea de antagoniști α -adrenergici, cum ar fi prazosinul, duce la contracararea creșterii rezistenței intrahepatice. A fost demonstrat că tratamentul cu prazosin reduce semnificativ rezistența intrahepatică și presiunea portală la pacienții cu ciroză. Pe de altă parte, administrarea de agoniști β -adrenergici, cum ar fi isoproterenolul, reduce rezistența vasculară în ficatul cirotic. Aceste date au sugerat ideea că receptorii adrenergici pot fi implicați în reglarea rezistenței intrahepatice în ciroză și că blocantele receptorilor α -adrenergici ar putea reduce presiunea portală în ciroză [305, 346, 434, 531]. În plus, patul vascular

hepatic în ciroză prezintă un răspuns exagerat la metoxamină, care este un agonist α -adrenergic. Cuplarea diferitor agoniști de receptorii respectivi induce eliberarea acidului arahidonic din membrana plasmatică, facilitând metabolizarea lor în diferiți metaboliți vasoactivi, inclusiv în prostaglandine, tromboxani și leucotriene.

Tromboxanul. Ciclooxygenaza (COX) reprezintă enzima-cheie în biosinteza prostaglandinelor și tromboxanului din acid arahidonic. Răspunsul exagerat al ficatului cirotic la nivel vascular, în urma administrării vasoconstrictorului metoxamină, este asociat cu o supraproducție de izoenzima COX-1 a tromboxanului A_2 . Acest răspuns poate fi complet corectat prin administrarea fie a blocantelor neselective COX, fie a blocantelor selective COX-1 sau a antagoniștilor tromboxanului A_2 . Astfel, o creștere a producției de tromboxan A_2 îmbunătățește semnificativ răspunsul vasoconstrictor la metoxamină al patului vascular hepatic în ciroză.

Leucotrienele. Leucotrienele reprezintă un grup de substanțe cu efect vasoactiv foarte puternic, care sunt derivate din oxigenarea și deshidratarea acidului arahidonic prin intermediul 5-lipooxygenazei și care măresc rezistența vasculară intrahepatică atât în ficatul normal, cât și în ciroza hepatică [528]. Cu toate acestea, acest răspuns este semnificativ mai mare în cazul cirozei hepatice. În plus, în ciroza hepatică au fost observate următoarele: exprimare crescută a 5-lipooxygenazei și producție crescută de leucotriene. Inhibarea 5-lipooxygenazei produce o reducere semnificativă a presiunii portale în ciroza hepatică, ceea ce sugerează că 5-lipooxygenase, care a derivat din eicosanoizi, contribuie, de asemenea, la creșterea rezistenței vasculare intrahepatice în ciroză [226].

Endotelinele. Endotelinele reprezintă o familie de peptide vasoactive formate din 21 de aminoacizi (endotelina-1, endotelina-2 și endotelina-3), care modulează tonusul vascular hepatic în ciroză [30]. Proprietățile biologice ale endotelinelor sunt mediate în principal prin doi receptori majori de endotelină: receptorii endotelinei A (ET_A) și endotelinei B (ET_B). Receptorii ET_A prezintă o afinitate mare pentru endotelina-1, dar nu și pentru endotelina-3 și, la rândul lor, ei mediază constricția. Receptorii ET_B au afinitate egală atât pentru endotelina-1, cât și pentru endotelina-3. Activarea receptorilor ET_B care sunt situați în musculatura vasculară netedă induce vasoconstricție, în timp ce

activarea receptorilor ET_B care se află în celulele endoteliale provoacă vasodilatație, mediată, la rândul ei, de NO și prostaciclina sintetizate de celulele endoteliale.

La pacienții cu ciroză hepatică au fost depistate niveluri plasmatiche crescute ale endotelinei-1 și endotelinei-3 [274]. Endotelina-1 mărește presiunea portală de perfuzie prin creșterea rezistenței intrahepatice în ficatul persoanelor sănătoase și la pacienții cu ciroză hepatică [638].

În timp ce unele studii experimentale au raportat o ușoară reducere a presiunii portale la animalele experimentale cu ciroză hepatică după administrarea de antagoniști ai endotelinei [132, 277, 595, 634], acest lucru nu a fost confirmat de alte studii [478]. Astfel, rolul endotelinelor în creșterea tonusului vascular în ciroză rămâne nedefinitiv.

Angiotensina II este un vasoconstrictor puternic care crește rezistența hepatică. Creșterea nivelului plasmatic al AT-II este rezultatul activării SRAA, care este frecvent observată la pacienții cu ciroză hepatică. Activarea SRAA contribuie la sporirea procesului de fibrogenză în ficat, care duce la agravarea evoluției cirozei hepatice și a sindromului de HTP. Cele de mai sus sugerează ideea că prevenirea activării SRAA poate avea efecte benefice asupra scăderii presiunii portale în ciroza hepatică. A fost dovedit că blocarea angiotensinei II reduce presiunea portală [584, 586, 587, 591], dar ea poate provoca hipotensiune sistemică ceea ce reduce potențialul său în calitate de strategie terapeutică pentru HTP [218].

Endocannabinoidele. Canabinoidele endogene (sau endocanabinoidele) reprezintă o clasă nouă de ligandine lipoide de proveniență endogenă, inclusiv anandamida (arachidonil etanolamida). În funcție de concentrația sa, precum și de spațiul vascular în care se află, anandamida poate induce atât vasodilatație, cât și vasoconstricție. Cercetările efectuate în domeniul dat sugerează că anandamida ar putea fi implicată în fiziopatologia rezistenței crescute în ciroza hepatică prin intermediul hiperproducției de tromboxan A_2 [657].

Disfuncția endotelială în ciroza hepatică

În condiții fiziologice, endoteliul este capabil să genereze sinteza de stimuli vasodilatatori ca răspuns la creșterea volumului de sânge, tensiunii arteriale sau agenților vasoconstrictori circulanți, în încercarea de a preveni sau de a atenua creșterea concomitentă a presiunii. În mai multe stări patologice există o deteriorare a vasodilatației dependente de endoteliu, care a fost numită ca "disfuncție endotelială".

Disfuncția endotelială este considerată una dintre principalele mecanisme patologice implicate în patologii care decurg cu multiple tulburări vasculare și tonus vascular crescut, cum ar fi hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și hipercolesterolemia. Disfuncției endoteliale a fost atribuită o biodisponibilitate diminuată a NO și o mărire a capacității de producție a factorilor de proveniență endotelială care provoacă contracție, cum ar fi prostaglandina H₂, tromboxanul A₂, endotelinele sau anionul superoxid. Patul vascular hepatic în ciroză, de asemenea, prezintă disfuncții endoteliale. Într-adevăr, spre deosebire de ceea ce se întâmplă în ficatul normal, ficatul cirotic nu poate recepționa un flux de sânge portal crescut, cauzat de hiperemia postprandială, care, în cele din urmă, determină o creștere postalimentară marcată a presiunii portale.

După cum s-a menționat mai sus, în ciroza hepatică disfuncția endotelială este caracterizată prin biodisponibilitate redusă a NO și prin creșterea prostanoizilor cu efect vasoconstrictor.

Reducerea biodisponibilității NO în ciroza hepatică. NO este ligandul natural pentru guanilat ciclaza solubilă și este responsabilă de creșterea guanozinului monofosfat ciclic (GMPc), care reprezintă agentul final responsabil pentru relaxarea peretelui vascular prin extrudarea Ca²⁺ citosolic. eNOS endotelială este responsabilă, în cea mai mare parte, de reacțiile vasculare legate de NO, în care L-arginina este oxidată în L-citrulină și NO. În ficatul cirotic există o biodisponibilitate redusă a NO care joacă un rol important în creșterea rezistenței vasculare intrahepatice și duce la agravarea sindromului de HTP. În conformitate cu acest concept, administrarea de nitrați (donatori exogeni de NO) s-a dovedit a fi eficientă în terapia de reducere a presiunii portale [589, 590]. În plus, a fost constatat că administrarea simvastatinei îmbunătățește sinteza de NO în ficat și scade tonusul vascular

hepatic la pacienții cu ciroză [663]. În ciroza hepatică, ca și în alte afecțiuni caracterizate prin prezența disfuncției endoteliale, stresul oxidativ a fost implicat în modificarea tonusului vascular. Este bine cunoscut faptul că superoxidul este capabil să reacționeze cu NO, ceea ce duce la formarea de peroxinitrit (formula chimică: ONOO-), cu o scădere continuă a biodisponibilității NO. A fost sugerat faptul că terapia antioxidantă poate contribui la corectarea acestei anomalii.

Creșterea producției prostanoizilor vasoconstrictori. A fost observat că disfuncția endotelială este asociată cu o producție crescută de tromboxan A₂. Administrarea blocanților selective ale COX-1 și a antagoniștilor tromboxanului A₂ poate preveni apariția disfuncției endoteliale. Acest fapt sugerează că creșterea producției de COX-1 și a derivaților ei cu efect vasoconstrictor este, cel puțin în parte, responsabilă pentru disfuncția endotelială [225]. Toate aceste constatări sugerează că în ciroza hepatică este o supraactivare a COX-1 și o creștere a producției derivaților ei cu efect vasoconstrictor.

Hidrogenul sulfurat (H₂S). Hidrogenul sulfurat sau acidul sulfhidric este un acid anorganic slab. H₂S este produs endogen prin desulfhidrarea cisteinei prin intermediul a trei enzime diferite: cistation-γ-liaza, cistationin-β-sintetaza și 3-mercapto-sulfurtransferasa. Inițial au fost identificate două gasotransmițătoare care modulează tonusul vascular: NO și CO. Ulterior a fost dovedit că hidrogenul sulfurat este al treilea gasotransmițător care poate modula tonusul vascular. Într-adevăr, a fost sugerată ideea că H₂S reglează contracția celulelor hepatice stelate și că descreșterea cantitativă a cistation-γ-liaza în celulele hepatice stelate poate fi responsabilă pentru creșterea rezistenței intrahepatice în modelele experimentale de ciroză hepatică.

Creșterea fluxului sanguin splanhnic. Dezvoltarea unui statut hiperdinamic al circuitului splanhnic este o componentă majoră a HTP. Creșterea fluxului sanguin la nivelul organelor splanhnice duce la creșterea ulterioară a fluxului venos portal și la agravarea sindromului de HTP. Mecanismele care stau la baza acestei hiperemii splanhnice nu sunt pe deplin înțelese, dar s-a arătat că aceasta este asociată cu o supraproducție de vasodilatatoare endogene și o reactivitate vasculară scăzută la

vasoconstrictoare. Mai multe studii au demonstrat că neovascularizarea sporită a organelor splanhnice prin intermediul FCEV joacă un rol important pentru creșterea fluxului sanguin splanhnic. Inhibarea (blocarea) FCEV atenuază semnificativ atât creșterea fluxului sanguin splanhnic, cât și sporirea vascularizării splanhnice observate la animale cu HTP [103, 172]. Interesant este faptul că angiogeneza dependentă de FCEV contribuie semnificativ, de asemenea, la formarea de vase colaterale portal-sistemice, după cum a fost observat la animalele experimentale cu HTP. Prin urmare, modularea angiogenezei poate reprezenta o potențială țintă în tratamentul HTP.

Diverse dovezi sugerează ideea că există o dependență între diferite sisteme vasoactive, care provoacă vasodilatație splanhnică. Mai mult decât atât, se pare că niciunul dintre acești factori vasoactivi de unul singur nu poate fi responsabil de vasodilatația splanhnică prezentă în HTP, care, probabil, are origine multifactorială.

Rolul vasodilatatoarelor în fiziopatologia HTP cirogene

Glucagonul. Multe studii au demonstrat că valorile glucagonului plasmatic sunt crescute la pacienții cu ciroză hepatică și la animalele experimentale cu HTP. Hiperglucagonemia este un rezultat al scăderii clearance-ului glucagonului în ficat și, într-o măsură mai mică, este cauzată de secreția crescută de glucagon de către celulele pancreatice α [213]. Glucagonul poate produce vasodilatație printr-un mecanism dublu: relaxarea musculaturii netede vasculare și scăderea sensibilității la vasoconstrictoarele endogene, cum ar fi norepinefrina, angiotensina II și vasopresina [474, 647]. Având în vedere rolul glucagonului în componenta splanhnică a fiziopatologiei HTP, a fost găsită rațională utilizarea somatostatinei și a analogilor săi sintetici în tratamentul HTP [191].

Endocanabinoizii. Rezultatele mai multor studii au sugerat rolul endocanabinoizilor în circulația hiperdinamică la pacienții cu hipertensiune portală [136, 399]. La bolnavii cu ciroza hepatică umană și la șobolanii cu ciroză hepatică au fost identificate niveluri crescute de anandamidă endogenă în monocitele sanguine. De asemenea, a fost identificată o exprimare crescută a receptorilor CB_1 ai canabinoizilor în celulele endoteliale la pacienții cu

ciroză hepatică. În plus, blocarea receptorilor CB_1 la șobolanii cu ciroză hepatică reduce fluxul de sânge și presiunea portală, iar tensiunea arterială crește [506]. Mecanismul de acțiune nu este bine înțeles, dar a fost presupus că ar putea fi datorat, cel puțin în parte, creșterii producției NO, mediată de activarea receptorilor CB_1 endoteliali. *Moezi* și colegii săi au demonstrat că rolul anandamidei în patogeneza circulației hiperdinamice în ciroză este, în principal, mediat de stimularea receptorilor CB_1 și VR_1 [399].

În vasodilatația splanhnică sunt implicate mai multe alte vasodilatatoare circulante. Acizii biliari au proprietăți vasodilatatoare, iar concentrația lor este crescută în HTP. Cu toate acestea, datele din literatura de specialitate sunt controversate, iar rolul acizilor biliari în circulația hiperdinamică nu este bine definită [199, 458]. Au fost studiate și alte substanțe cu efect vasodilatator cum ar fi neuropeptidele, adenzina, endotoxina și o varietate de hormoni gastrointestinali. Cu toate acestea, nu au fost găsite dovezi suficiente pentru cele mai multe dintre ele.

Vasodilatatoare paracrine locale

Majoritatea cercetătorilor au ajuns la concluzia că vasodilatatoarele paracrine/autocrine locale, în special NO, CO și prostaciclina, joacă un rol important în patogeneza anomaliilor circulatorie asociate cu HTP cronică.

Oxidul de azot. Mai multe studii experimentale în care au fost utilizați inhibitori specifici ai NO au demonstrat că el este implicat în reglarea hemodinamicii splanhnice și sistemice atât la animalele cu HTP, cât și la cele normale. Efectul vasoconstrictor splanhnic care apare, ca urmare a administrării inhibitorilor NO, este semnificativ mai mare în HTP decât la animalele de control, ceea ce sugerează că o producție excesivă de NO poate fi responsabilă, cel puțin în parte, pentru vasodilatația observată în HTP [475, 476]. În plus, o supraproducție de NO a fost identificată *in vitro* în preparatele arterelor mezenterice la șobolanii cu HTP [644]. La pacienții cu ciroză hepatică, concentrațiile urinare de nitriți și nitrați care sunt obținute prin oxidarea NO, de asemenea, demonstrează rolul NO în geneza tulburărilor circulatorie ale HTP.

Creșterea producției de NO se datorează atât expresiei crescute, cât și activității sporite a eNOS. Factorii care ar putea activa eNOS sunt reprezentate

de substanțele vasoactive (endotelina, angiotensina II, vasopresina și norepinefrina) și de excesul factorului angiogenic FCEV. A fost observat că la animalele cu HTP, sinteza crescută de NO prin intermediul eNOS în circulația splanhnică precede dezvoltarea circulației hiperdinamice.

Monoxidul de carbon. A fost constatat că la animalele cu HTP expresia și activitatea HO în țesuturile teritoriului splanhnic este crescută. În plus, inhibarea simultană a NO și a HO a inversat complet răspunsul vasoconstrictor redus la clorura de potasiu în patul vascular mezenteric. În linii generale, aceste date sugerează ideea că vasodilatația splanhnică prezentă în HTP este, probabil, de origine multifactorială, fiind cauzată în parte de eliberarea excesivă de NO, CO și a altor mediatori vasoactivi. Mai mult ca atât, conform rezultatelor mai multor studii experimentale, s-a ajuns la concluzia că atunci când unul dintre mediatorii vasoactivi este inhibat cronic, intensificarea altor căi vasoactive poate împiedica corectarea vasodilatației splanhnice.

Hidrogenul sulfurat. Mai multe dovezi sugerează faptul că H₂S este un vasodilatator local puternic în aortă și în arterele mezenterice. La șobolanii cu leziune hepatică indusă de tetraclorura de carbon, activitatea cistation-γ-liazei a fost depistată crescută. Respectiv, a fost postulat rolul H₂S în dezvoltarea circulației hiperdinamice în ciroza. Aceasta se bazează pe ideea că endotoxemia duce la creșterea sintezei de NO și la reglarea sintezei enzimei responsabile pentru producerea H₂S.

Prostaglandinele. A fost dovedit că prostaglandinele joacă un rol important în dezvoltarea circulației hiperdinamice în HTP. Prostaciclina este un vasodilatator endogen produs de celulele endoteliale vasculare. Ea determină relaxarea musculaturii netede vasculare prin activarea adenilatciclazei și prin sporirea nivelului intracelular de AMPc. Este de menționat faptul că COX-1 și COX-2 sunt implicate în biosinteza prostaciclinei. A fost dovedit că pacienții cu ciroză hepatică au niveluri sistemice crescute ale prostaciclinei și că prostaciclina a fost găsită, de asemenea, în concentrație mare în vena portă și în aorta șobolanilor cu HTP. În plus, inhibarea biosintezei prostaglandinei de către indometacină reduce gradul de exprimare a circulației hiperdinamice sistemice și a presiunii în sistemul portal la pacienții cu ciroză hepatică și HTP. Este interesant faptul că în modelele experimentale de HTP administrarea indometacinei, paralel cu

administrarea vasoconstrictoarelor, atenuază hiporesponsivitatea vasculară în patul vascular mezenteric.

Rolul inflamației, translocăției bacteriene și a infecției în ciroza hepatică

Este bine cunoscut faptul că pacienții cu ciroză hepatică sunt mai predispuși către infecțiile bacteriene și, în special, către peritonita bacteriană spontană, infecții ale tractului urinar sau ale căilor respiratorii, infecții anaerobe, cum ar fi *Clostridium difficile* [48, 162]. Capacitatea redusă de a efectua un clearance eficient al bacteriilor este legată, în primul rând, de afectarea funcției imune celulare a macrofagilor și monocitelor. De asemenea, deprimarea funcției fagocitare a neutrofilelor și deficiențele care apar în sistemul complementar joacă un rol important în imunosupresia pacienților cu ciroză hepatică [169, 228, 419]. Pe de altă parte, creșterea permeabilității intestinale în ciroza hepatică și HTP facilitează tranziția de bacterii din tractul gastrointestinal la ganglionii limfatici mezenteriali. Translocarea bacteriană din intestin, în primul rând a *Escherichiei coli*, joacă un rol semnificativ în dezvoltarea infecțiilor spontane, în special a peritonitei bacteriene spontane [646]. Prezența bacteriilor sau a produselor bacteriene în ganglionii limfatici splanhnici, în lichidul ascitic sau în circulația teritoriului splanhnic contestă în mod semnificativ echilibrul homeostazei hemodinamice și a statutului circulator hiperdinamic. Translocarea bacteriană activează monocitele și limfocitele, după care cresc nivelurile de citokine proinflamatorii circulante, cum ar fi TNF- α și IL-6, care acționând ca o "furtună de citokine", duce la activarea ulterioară a NO [236]. Acest răspuns inflamator mărește și mai mult disfuncția circulatorie și agravează statutul vasodilatator [581]. Au fost propuși mai mulți markeri care ar sugera prezența efectului translocăției bacteriene. A fost constatat că proteina care răspunde de conjugarea lipopolizaharidelor este sintetizată în ficat ca răspuns la bacteremie, iar nivelele ei crescute la pacienții cu ciroză corelează cu activarea mai multor sisteme vasoactive, citokinelor proinflamatorii și a NO [20]. Mai multe studii au fost dedicate aprecierii ADN-ului bacterian în plasmă și derivații ei la pacienții cu ciroză hepatică [60, 430]. La pacienții cu ciroză, infestarea lichidului ascitic este frecventă (de exemplu în peritonita bacteriană spontană),

iar aceasta reprezintă un important factor de risc pentru dezvoltarea disfuncțiilor circulatorie sistemice și renale [152, 512]. Procesul infecțios-inflamator în unele cazuri poate genera un răspuns sistemic al organismului care este exprimat prin febră, creșterea FCC, dezvoltarea insuficienței respiratorii, activarea sistemului imunitar și, chiar, dezvoltarea sepsisului [337]. Patologiile infecțioase bacteriene severe și, în special, peritonita bacteriană spontană, reprezintă principalele cauze pentru dezvoltarea SHR (aproximativ 33% din pacienții cu peritonită bacteriană spontană dezvoltă SHR) [159, 179]. Tratamentul îndreptat spre ameliorarea sindromului de suprapopulare bacteriană, îmbunătățirea tranzitului intestinal și a sistemului imun reduce translocația bacteriană. Astfel, administrarea tratamentului antibacterian, a prebioticelelor, probioticelelor și a medicamentelor care sporesc tranzitul intestinal au efect benefic [462, 583]. Conform unei metaanalize, beta-blocantele pot reduce, de asemenea, timpul de tranzit gastrointestinal și, respectiv, suprainfecția bacteriana prin translocare intestinală [543]. În contrast, *Mandorfer* și colegii săi, cercetând efectele beta-blocantelor neselective asupra pacienților cu ciroză hepatică, au ajuns la concluzia că această grupă de medicamente reduce semnificativ presiunea portală și scade riscul sângerărilor variceale, însă administrarea lor îndelungată au efecte nefaste asupra apariției și evoluției peritonitei bacteriene spontane și a SHR [368]. Conform datelor acestor autori, administrarea de durată a beta-blocantelor neselective în perioada pretransplant duce la o supraviețuire redusă a acestor pacienți în perioada posttransplant. Cercetătorii recomandă de a evita administrarea beta-blocantelor neselective la pacienții cu ciroză hepatică complicată cu peritonită bacteriană spontană.

Astfel, se poate afirma că infecțiile bacteriene în ciroza hepatică joacă un rol important în agravarea complicațiilor HTP. Mecanismele patofiziologice ale suprainfecției sunt foarte complexe. Translocarea bacteriană intestinală duce la activarea mediatorilor proinflamatorii cu dezvoltarea unui dezechilibru homeostatic al hemodinamicii hepatice care agravează insuficiența hepatică și sindromul de HTP. Aceste modificări pot induce insuficiență renală acută și diverse disfuncții circulatorie sistemice, care ulterior pot contribui la dezvoltarea sindromului de insuficiență multiorganică.

3.2. TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII PORTALE

3.2.1. Istoria conferințelor de consens dedicate tratamentului HTP

Managementul HTP este legat într-o măsură mare de așa-numitele "consensuri Baveno", care servesc drept bază importantă pentru elaborarea ghidurilor și protocoalelor clinice în acest domeniu. Baveno este un oraș mic din nordul Italiei, situat pe malul de vest al lacului Maggiore. El a devenit epicentrul atelierelor de consens dedicate HTP, care au menirea de a ajunge la un numitor comun în privința definițiilor și a celor mai importante evenimente legate de HTP și de sângerările variceale. Primul atelier dedicat consensului Baveno a avut loc în aprilie 1990 [118], în care au fost evaluate progresele semnificative în ceea ce privește diagnosticul și managementul varicelor esogastrice și a sângerărilor variceale, inclusiv administrarea medicamentelor vasoactive și utilizarea scleroterapiei endoscopice. În plus, au fost definite anumite particularități și complicații ale HTP, inclusiv dimensiunile varicelor, hemoragia și recurențele ei, precum și recomandările cu privire la metodele de diagnostic. De asemenea, au fost trasate direcții noi pentru viitoarele studii clinice. Recomandările terapeutice au inclus următoarele: β -blocante pentru profilaxia primară a hemoragiei din varicele mari, scleroterapia endoscopică și medicamentele vasoactive pentru hemoragia variceală acută, iar pentru a preveni hemoragia recurentă – scleroterapie endoscopică, β -blocante sau șuntul chirurgical.

Atelierul Baveno II a avut loc în aprilie 1995 [119]. Au fost revizuite definițiile celor mai importante sindroame clinice în HTP și chiar au fost propuse noi definiții. După analizarea a mai multor studii randomizate controlate, β -blocantele neselective au fost recomandate în calitate de tratament de elecție pentru profilaxia primară a hemoragiei variceale, în timp ce izosorbid-5 mononitratul a fost recomandat la pacienții care nu au tolerat sau au avut contraindicații la β -blocante. Scleroterapia endoscopică nu a fost recomandată pentru prevenirea primului episod de hemoragie. Pe când tratamentul hemoragiei acute a fost bazat pe terapia endoscopică, pe administrarea terlipresinei (care a fost considerat agentul vasoactiv cel mai eficient) și analogilor somatostatinei. TIPS-ul a fost recomandat în caz de eșec al tratamentului endoscopic și farmacologic. Recomandările ce țin de

prevenirea hemoragiei recurente includ administrarea β -blocantelor sau utilizarea ligaturii endoscopice a varicelor, care s-a dovedit a fi mai eficientă și mai sigură decât scleroterapia [326]. TIPS-ul și șunturile chirurgicale urmasă fie folosite numai pentru pacienții cu episoade frecvente repetate de hemoragie variceală.

Conferința Baveno III a avut loc în aprilie 2000 [122], unde a fost introdus conceptul de HTP cu manifestări clinice semnificative, care se stabilește în cazul în care $GPVH \geq 10$ mmHg. Prezența varicelor, hemoragiilor variceale sau ascitei indică HTP cu manifestări clinice semnificative. β -blocantele non-selective au fost păstrate în tratamentul de elecție pentru prevenirea primului episod de hemoragie din varice de dimensiuni mari/medii, în timp ce ligatura endoscopică a varicelor a fost considerată ca necesară pentru o evaluare suplimentară. Au fost definite țintele tratamentului cu β -blocante (reducere cu 25% a ritmului cardiac de la nivelul inițial sau stabilirea unui ritm cardiac de 55 de bătăi/min). Nu a mai fost propus în calitate de alternativă de tratament utilizarea izosorbid-5 mononitratului care era recomandat anterior [193]. Pentru tratamentul hemoragiei acute, administrarea imediată de medicamente vasoactive și continuarea lor pe durata a 5 zile, împreună cu terapia endoscopică (ligatura endoscopică de varice sau scleroterapia), au fost considerate ca etalon. Au mai fost propuse unele măsuri suplimentare: utilizarea antibioterapiei pentru a preveni infecția bacteriană [63] și administrarea lactulozei pentru tratamentul encefalopatiei hepatice. În ceea ce privește prevenirea sângerărilor repetate, β -blocantele au fost considerate ca terapie de prima linie [64], paralel cu ligatura endoscopică de varice, iar TIPS-ul a fost rezervat în cazul eșecului tratamentului. De asemenea, au fost clar definite complicațiile HTP și propuse obiectivele pentru cercetările ulterioare.

Conferința Baveno IV a avut loc în aprilie 2005 [120], unde au fost revizuite unele criterii-cheie (incapacitatea de a controla sângerarea, eșecul profilaxiei secundare). Pentru profilaxia primară, β -blocantele au fost păstrate ca tratament de elecție, iar ligatura endoscopică s-a plasat în calitate de alternativă excelentă pentru pacienții cu varice mari sau medii și contraindicații sau intoleranță la β -blocante [188, 294]. Izosorbidul 5-mononitrat nu a fost recomandat nici în monoterapie, nici chiar într-o combinație de terapii farmacologice [192]. Profilaxia primară a varicelor mici

pot fi luate în considerare numai dacă acestea au risc ridicat pentru hemoragie ("semnele roșii" sau clasa Child-Pugh C) [449]. Recomandările pentru hemoragia variceală acută au fost păstrate aceleași ca și în consensul Baveno III. De rând cu administrarea medicamentelor vasoactive pentru cel puțin 5 zile, a fost recomandată utilizarea tamponadei cu balon doar în sângerare masivă ca o punte temporară până la instituirea tratamentului definitiv. Ligatura endoscopică a varicelor a fost declarată superioară scleroterapiei și considerată procedura endoscopică de elecție pentru controlul hemoragiei acute [45, 188]. Conform recomandărilor, profilaxia secundară trebuie să fie inițiată de la a 6-a zi după hemoragia variceală, care trebuie să includă o combinație dintre ligatura endoscopică și β -blocantele neselective [123, 354]. Ca și în consensurile precedente, TIPS-ul și șunturile chirurgicale au fost rezervate pentru pacienții cu eșec al profilaxiei secundare.

Conferința Baveno V din mai 2010 a revizuit definițiile care se refereau la eșecul controlului sângerării variceale și a profilaxiei secundare [121]. Recomandările de profilaxie primară pentru varicele de dimensiuni mici au fost aceleași ca și în consensurile anterioare. Nu a fost nicio schimbare semnificativă în recomandările pentru profilaxia primară a varicelor de dimensiuni medii și mari (β -blocante sau ligatura endoscopică). Alegerea terapiei era dictată de resursele locale, experiența specialiștilor și preferința pacientului [355]. Recomandările privind tratamentul hemoragiilor variceale acute au fost neschimbate, cu excepția unei recomandări, care presupune utilizarea TIPS-ului în perioada precoce (în 72 ore) la pacienții cu risc crescut de eșec al tratamentului farmacologic sau endoscopic [189]. Pentru prevenirea hemoragiei recurente a fost propus tratamentul asociat cu β -blocante și ligatura endoscopică.

Conferința de Consens Baveno VI a avut loc în aprilie 2015. Mai jos sunt elucidate principiile de bază ale managementului modern al HTP.

3.2.2 Tratamentul standard al HTP la adulți

Terapia varicelor esofagiene și a hemoragiei variceale la pacientul adult cu ciroză trebuie diferențiat în funcție de etapele clinice ale istoriei naturale a HTP care se divizează în 4 etape:

1. Pacientul cu ciroză și HTP, care încă nu a dezvoltat varice și pentru care scopul terapiei este de a preveni formarea varicelor (profilaxia pre-primară).
2. Pacientul cu varice eso-gastrice care nu a avut sângerare din ele și pentru care scopul tratamentului este de a preveni ruptura lor (profilaxia primară).
3. Pacientul cu hemoragie variceală acută pentru care obiectivul terapiei este de a opri hemoragia și de a preveni repetarea acesteia în perioada precoce.
4. Pacientul care a supraviețuit un episod de hemoragie variceală acută și pentru care obiectivul terapiei este de a preveni repetarea hemoragiei în perioada tardivă (profilaxia secundară).

Prevenirea formării varicelor eso-gastrice (profilaxia pre-primară)

Fiecare pacient nou diagnosticat cu ciroză hepatică necesită efectuarea endoscopiei digestive superioare pentru identificarea prezenței și gradului varicelor. Studii multicentrice mari, randomizate și controlate nu au găsit nicio diferență între placebo și β -blocante în prevenirea formării varicelor la pacienții care încă nu au dezvoltat varice eso-gastrice [230]. Prin urmare, nici un tratament specific pentru HTP nu este recomandat acestor pacienți. Accentul principal la această etapă este de a trata cauza principală a cirozei, care va reduce HTP și, prin urmare, va preveni dezvoltarea complicațiilor clinice.

Prevenirea primei hemoragii variceale (profilaxia primară)

Prima hemoragie variceală are loc cu o rată anuală de aproximativ 15% și, deși la ora actuală mortalitatea în urma unui episod de hemoragie variceală este mai mică decât în ultimele două decenii, totuși rămâne a fi semnificativă (7% -15%) [8, 44, 627] și este asociată cu morbiditate semnificativă și costuri înalte pentru tratament. Prevenirea primului episod de hemoragie, prin urmare, reprezintă o parte importantă a tratamentului HTP. Dimensiunile varicelor, "semnele roșii" pe varice (vizualizate endoscopic) și severitatea bolii hepatice (clasa Child C) identifică pacienții cu cel mai mare risc de hemoragie variceală [449]. Prin urmare, la această etapă, pacienții trebuie să fie diferențiați în funcție de riscul de hemoragie în:

- Pacienți cu risc crescut (cei cu varice medii/mari sau cei cu varice mici, dar care au "semne roșii" sau stadiul evolutiv Child-Pugh C).
- Pacienți cu risc scăzut (cei cu varice mici fără "semne roșii" sau care apar la un pacient Child A sau B).

Mai multe studii au arătat că la pacienții cu varice medii/mari, β -blocantele neselective (propranolol, nadolol) sunt la fel de eficiente ca și ligatura variceală endoscopică în prevenirea primului episod de hemoragie variceală [74, 208], iar recomandările autorilor sunt bazate pe utilizarea terapiei conform resurselor locale existente, experienței specialiștilor în domeniul dat și a preferinței pacientului.

Pentru pacienții cu risc crescut de hemoragie și grad mic al varicelor, obținerea terapeutică de bază este administrarea β -blocantelor neselective, iar aplicarea ligaturii variceale endoscopice este dificilă.

La pacienții cu risc scăzut de hemoragie și varice mici există dovezi limitate care arată că creșterea lor poate fi încetinită prin utilizarea β -blocantelor neselective [391]. Prin urmare, utilizarea β -blocantelor neselective în acest caz este considerată ca opțională și ar trebui să fie discutată cu pacientul.

Pentru profilaxia primară doza inițială de administrare a propranololului este de 20 mg de 2 ori pe zi peroral. Ajustarea dozei se face fiecare 2 – 3 zile până când se atinge doza-țintă, care scade FCC cu 25% din inițial, dar care nu trebuie să coboare mai jos de 50 – 55 bătăi/minut. Doza maximă nu trebuie să depășească 320 mg. La fiecare vizită ambulatorie este necesar de ajustat doza β -blocantului. În lipsa contraindicațiilor, tratamentul este indefinit. Nadololul se administrează în doză de 40 mg într-o singură priză, iar doza maximă nu trebuie să depășească 160 mg. Ajustarea dozei se efectuează ca și în cazul administrării propranololului. Ligatura variceală endoscopică se efectuează fiecare 2 – 4 săptămâni până la obliterarea definitivă a varicelor. Repetarea FEGDS se face peste 1 – 3 luni după obliterare, iar ulterior peste fiecare 6 – 12 luni.

Pentru profilaxia secundară managementul administrării β -blocantelor neselective și a procedurilor endoscopice este același ca și în profilaxia

primară. Isosorbidul-5-mononitrat poate fi asociat terapiei cu β -blocante neselective inițial în doză de 10 mg peroral pe noapte, apoi câte 10 mg de 2 ori pe zi, doza maximă fiind de 20 mg de 2 ori pe zi. Tensiunea arterială sistolică trebuie să nu coboare mai jos de 95 mmHg. Durata terapiei cu isosorbid-5-mononitrat este, de asemenea, indefinită.

β -blocantele neselective descreșcă presiunea portală prin reducerea fluxului sanguin portal. Mecanismul lor de acțiune implică scăderea debitului cardiac prin blocarea receptorilor β_1 , iar vasoconstricția splanhnică este obținută prin blocarea receptorilor β_2 și necontrabalansarea receptorilor α -adrenergici. Acesta din urmă este cel mai important efect al β -blocantelor neselective în terapia hipotensoare portală (spre deosebire de β -blocantele selective). Avantajele β -blocantelor neselective includ costuri reduse și simplitate în administrare. Deoarece β -blocantele neselective descreșcă gradul HTP, utilizarea lor poate reduce, de asemenea, alte complicații ale cirozei hepatice, cum ar fi sângerarea din varice eso-gastrice și gastropatia portal-hipertensivă, ascita și peritonita bacteriană spontană [7, 624]. A fost dovedit că, de fapt, o reducere semnificativă a presiunii portale a fost asociată cu îmbunătățirea supraviețuirii pacienților cu ciroză hepatică [113]. În plus, conform părerii unor autori, odată ce pacientul administrează β -blocante neselective, nu este necesară repetarea endoscopiei.

Ligatura variceală endoscopică are unele avantaje: în timpul procedurii poate fi examinată toată mucoasa tractului digestiv superior, are relativ puține contraindicații și o incidență mai mică de efecte secundare, comparativ cu β -blocantele neselective [294].

Principalul inconvenient al β -blocantelor neselective este că aproximativ 15% dintre pacienți pot avea contraindicații absolute sau relative la administrarea terapiei și că alte 15% necesită reducerea dozei sau întreruperea terapiei din cauza efectelor secundare frecvente ale acestora (de exemplu, oboseală, slăbiciune, bronhospasm) care dispar după întreruperea utilizării acestor medicamente [355].

Riscurile pentru ligatura variceală endoscopică includ cele legate de procedura endoscopică și de sedare (sângerare, aspirație, perforare și reacția la medicamente), de rând cu riscul de sângerare din ulcerele induse de legare. De fapt, deși numărul efectelor secundare este mai mare la administrarea β -

blocantelor neselective decât după efectuarea ligaturii variceale endoscopice [294], severitatea efectelor secundare este mai mare în cazul efectuării celei din urmă. Efecte secundare letale, în urma utilizării β -blocantelor neselective, nu au fost raportate, însă s-au raportat decese care rezultă din procedeele endoscopice (de exemplu, sângerări din ulcerile induse de legarea varicelor) [188, 294].

Este cert faptul că un tratament hipotensor portal ideal nu a fost încă stabilit. Există centre medicale unde se preferă ligarea variceală endoscopică, în timp ce în alte centre se preferă de a începe cu β -blocantele neselective, iar apoi, la necesitate, trecerea la utilizarea ligaturii variceale endoscopice.

Carvedilolul este un β -blocant neselectiv, care posedă suplimentar efect vasodilatator prin intermediul activității anti- α_1 -adrenergice. Există dovezi precum că administrarea carvedilolului cu scop hipotensor portal este mai eficientă decât ligarea endoscopică variceală în prevenirea primei hemoragii variceale [1, 16, 133, 260, 490, 552, 611]. Deși utilizarea carvedilolului este considerată o alternativă promițătoare, este necesară efectuarea unor cercetări suplimentare înainte de a putea fi recomandat pe scară largă.

Managementul hemoragiei variceale acute

Hemoragia variceală acută este o urgență medicală majoră care necesită terapie intensivă.

În primul rând, tratamentul de bază este îndreptat spre atingerea stabilității hemodinamice. Transfuzia de sânge se face pentru a ridica nivelul hemoglobinei între 70 – 80 g/l [108], deoarece restituirea excesivă a volumului sanguin poate crește presiunea portală [93, 311]. Supraviețuirea este superioară în cazul pacienților cu hemoragie variceală supuși unei politici transfuzionale restrictive. Transfuziile restrictive reduc semnificativ mortalitatea, îndeosebi în cirozele Child-Pugh A și B [626].

Este necesară corectarea dereglărilor de coagulare, cu toate că la ora actuală nu există recomandări clare cu privire la gestionarea coagulopatiei și trombocitopeniei [76, 77].

Profilaxia cu antibiotice face parte integrantă din terapia pacienților cu ciroză hepatică și hemoragie digestivă superioară încă de la internare.

Profilaxia cu antibiotice este asigurată de chinolone și/sau de ceftriaxonă administrate *i/v* [63, 170]. Riscul infecțiilor bacteriene și mortalitatea sunt reduse la pacienții Child-Pugh A, dar e nevoie de studii prospective care să poată demonstra că antibiotico-profilaxia poate fi exclusă la acest grup de pacienți.

Medicația vasoactivă necesită a fi începută cât mai curând posibil, chiar înainte de endoscopia diagnostică. Endoscopia, de asemenea, se face cât mai curând posibil și nu mai târziu de 12 ore de la adresare. În cazul în care sursa de hemoragie este identificată, procedura de elecție este ligarea endoscopică a varicelor, dar scleroterapia este o opțiune atunci când ligarea este dificilă din punct de vedere tehnic. TIPS-ul este recomandat la pacienții cu eșec la terapia standard (asocierea tratamentului endoscopic și farmacologic). Totuși TIPS-ul este însoțit de o mortalitate foarte mare. Factorii predictorii ai eșecului terapiei standard sunt clasa Child-Pugh C, GPHV > 20 mmHg și sângerarea activă la endoscopie [4]. Utilizarea TIPS-ului în perioada precoce (în aproximativ 48 de ore de debut) la pacienții cu risc crescut de eșec la terapia standard reduce semnificativ mortalitatea [189]. Aceasta are loc la pacienții în stadiul evolutiv Child-Pugh C (scor 10 – 13 puncte) sau stadiul evolutiv Child-Pugh B cu hemoragie activă (la momentul endoscopiei diagnostice) și constituie <20% dintre pacienții cu hemoragie variceală. La acești pacienți se recomandă de a se lua în considerare posibilitatea efectuării TIPS-ului. Restul pacienților trebuie să continue terapia standard cu medicamente vasoactive încontinuu timp de 2 – 5 zile, în funcție de controlul sângerării și severitatea bolii hepatice. Totodată, medicamentele vasoactive pot fi întrerupte odată ce pacientul nu a avut sângerare timp de cel puțin 24 de ore. Tamponada cu balon este folosită doar ca o măsură temporară (balonașele sunt umflate pentru 12 ore sau mai puțin) pentru a controla sângerarea, în timp ce este planificat tratamentul definitiv (TIPS sau terapia endoscopică). Un nou stent esofagian care a fost implementat în terapia hemoragiei variceale esofagiene în ultimii ani poate înlocui tamponada cu balon [270].

Deși există argumente pro și contra pentru fiecare dintre aceste terapii de prima linie, recomandările actuale țin de combinarea metodelor farmacologice și endoscopice pentru a controla eficient hemoragia acută.

Agenții vasoactivi îmbunătățesc controlul hemoragiei variceale atunci când sunt combinați cu terapia endoscopică în comparație cu aplicarea numai a tratamentului endoscopic [50]. Cu toate acestea, există o diferență semnificativă între diferiți agenți vasoactivi privind controlul hemoragiei și resângerarea precoce. Vasopresina este un vasoconstrictor puternic, dar deoarece este asociată cu mai multe reacții adverse [114], nu este considerată ca medicament vasoactiv de prima linie. Utilizarea ei este limitată din cauza multiplelor efecte secundare asociate vasoconstricției splanhnice (de exemplu, ischemie a intestinului) și vasoconstricției sistemice (de exemplu, hipertensiune, ischemie a miocardului). Totuși, în caz de utilizare a vasopresinei, ea trebuie administrată împreună cu nitroglicerina.

Terlipresina este un analog al vasopresinei și reprezintă un agent care în studii comparative a dat dovadă de ameliorarea supraviețuirii pacienților cu hemoragie variceală [114]. Posedă efect vasoconstrictor splanhnic. Metabolitul activ al terlipresinei, lizina-vasopresina, este eliberat treptat pe parcursul mai multor ore reducând astfel efectele secundare ale vasopresinei tipice. Terlipresina se administrează *i/v* în bolus 2 mg, apoi câte 2 mg fiecare 4 ore pe durata sângerării. Dozele de menținere pentru profilaxia resângerării câte 1 mg *i/v* în bolus până la 5 zile.

Somatostatina inhibă substanțele vasodilatatoare, cum ar fi glucagonul, provocând vasoconstricție splanhnică și reducerea fluxului sanguin portal. Inițial se administrează câte 250 pg *i/v* în bolus, după care se administrează în perfuzie continuă de la 250 pg până la 500 pg/oră până la 5 zile.

Octreotidul este un analog al somatostatinei și are același mecanism de acțiune ca și somatostatina, dar o durată mai lungă de acțiune. Se administrează inițial 50 μg *i/v* în bolus, apoi câte 50 μg/oră în perfuzie continuă până la 5 zile.

Vapreotidul este, de asemenea, un analog al somatostatinei cu același mecanism de acțiune, dar cu o stabilitate metabolică mai mare. Se administrează inițial 50 μg *i/v* în bolus, apoi câte 50 μg/oră în perfuzie continuă până la 5 zile. Principalele efecte secundare ale analogilor somatostatinei (octreotidului și vapreotidului) sunt bradicardia sinusală, hipertensiunea arterială, aritmiile și durerile abdominale.

În practică, alegerea agentului farmacologic se bazează, de obicei, pe disponibilitate și cost.

Deci tratamentul de preferință în hemoragia variceală acută este combinat: medicamente vasoactive administrate înainte de efectuarea endoscopiei și terapia endoscopică de urgență. Terapia farmacologică de elecție este reprezentată de terlipresină (mortalitate mai mică în studii placebo controlate) sau de somatostatină

și octreotid (mai puține efecte secundare). Terapia endoscopică de elecție este ligarea variceală endoscopică.

Recomandările pot varia în funcție de severitatea bolii hepatice. La pacienții care sunt în stadiul evolutiv al cirozei hepatice Child-Pugh C (sau Child-Pugh B cu hemoragie activă), riscul de eșec al terapiei standard (medicamente vasoactive plus ligare variceală endoscopică) este mare și, prin urmare, este oportun de a trece la o terapie "de salvare" (de exemplu, TIPS) înainte de a obține eșec în urma terapiei standard. La pacienții în stadiul Child-Pugh A, mortalitatea în urma tratamentului standard este aproape nulă [8, 44], iar acești pacienți pot răspunde la tratament vasoactiv în monoterapie, deși acest fapt necesită a fi cercetat suplimentar.

Mai jos este reprezentat managementul hemoragiei variceale acute.

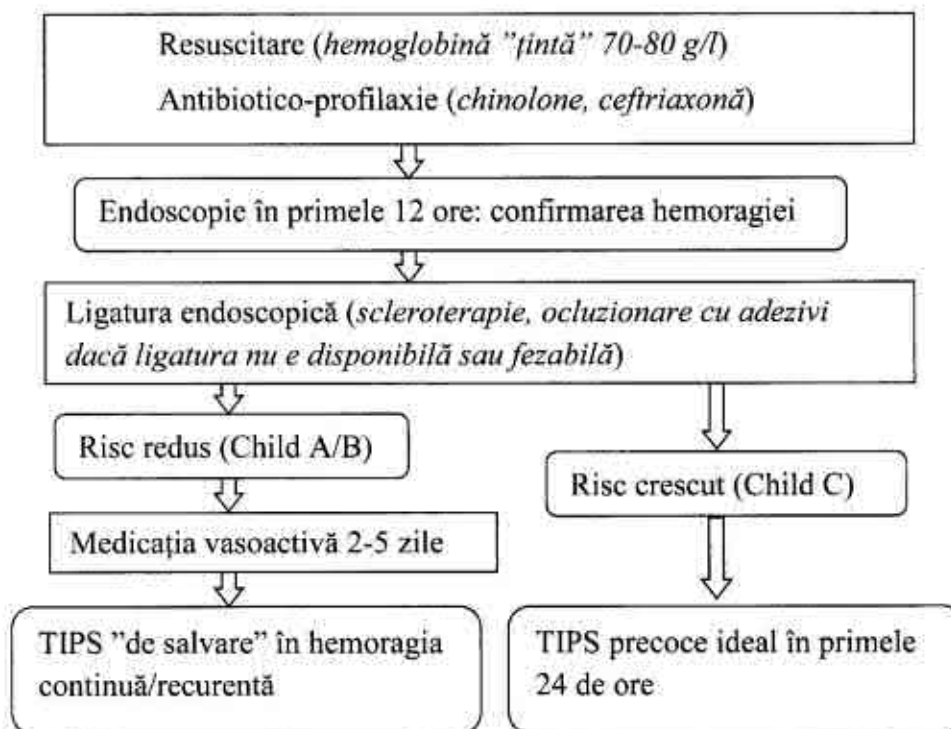


Figura 3. Conduita de tratament în hemoragia variceală acută

Prevenirea recurențelor de hemoragie variceală (profilaxia secundară)

Riscul de resângere la pacienții care au suportat un episod de hemoragie variceală este mare (rata medie de resângere este de 60%), cu o mortalitate de până la 33%. Prevenirea resângerei este, prin urmare, o parte esențială a managementului pacientului cu hemoragie variceală. Pacienții, care în episodul acut de hemoragie au beneficiat de TIPS, nu necesită terapie specifică hipotensorie portală sau intervenții endoscopice pe varice, însă trebuie să fie precăuțati pentru transplant. Permeabilitatea TIPS-ului trebuie verificată prin ecografie Doppler fiecare 6 luni. Pentru majoritatea pacienților (cărora nu li s-a efectuat TIPS în timpul episodului acut de hemoragie), profilaxia secundară cu β -blocante neselective trebuie începută cât mai curând posibil, dar după ce administrarea medicamentelor vasoactive intravenoase este întreruptă. β -blocantele neselective reduc semnificativ riscul de hemoragie recurentă [64]. Deși, conform mai multor cercetări, adăugarea isosorbidului 5-mononitrat la β -blocante neselective are un efect mai mare asupra reducerii presiunii portale [394], în trialuri clinice combinarea acestor grupe de preparate nu este diferită față de monoterapia cu β -blocante neselective în ceea ce privește rata de resângere sau a mortalității, dar are o rată mai mare a reacțiilor adverse [209].

Scleroterapia scade rata de resângere și mortalitatea, însă este asociată cu complicații grave (de exemplu, stricturi esofagiene, sângere din ulcer). Scleroterapia a fost înlocuită cu ligatura variceală endoscopică, deoarece ligatura a dat dovadă de rezultate semnificativ mai bune comparativ cu scleroterapia în privința resângerei, mortalității și efectelor secundare. Mai multe studii au comparat tratamentul farmacologic (β -blocante neselective plus isosorbid 5-mononitrat) versus ligatura variceală endoscopică și au constatat că nu există diferențe semnificative în privința apariției hemoragiei recurente, dar, pe termen lung, administrarea tratamentului farmacologic are efect benefic asupra supraviețuirii pacienților [353]. A fost constatat că combinarea tratamentului farmacologic (β -blocante neselective în monoterapie sau β -blocante neselective + isosorbid 5-mononitrat) plus ligatura variceală endoscopică este asociată cu rate mai mici de resângere

decât monoterapia farmacologică sau monoterapia endoscopică [195, 217] și constituie opțiunea de elecție.

În cazul în care pacienții care fac hemoragii variceale recurente în ciuda tratamentului farmacologic și endoscopic combinat, este indicată aplicarea TIPS-ului cu stenturi acoperite cu politetrafluoretilenă [356] sau, în caz de necesitate, șunturi chirurgicale [245].

Agenții farmacologici oferă protecție împotriva resângerării atât în perioada de până la primul episod de hemoragie variceală, cât și în perioada de prevenire a recurențelor, cu sau fără efectuarea ligaturii variceale endoscopice. Este considerată utilă administrarea β -blocanțelor neselective în monoterapie sau în combinație cu isosorbid 5-mononitrat. Alegerea tacticii de tratament depinde de tolerabilitatea pacientului. Pacienții care nu sunt candidați pentru ligatura variceală endoscopică trebuie să administreze terapie farmacologică combinată (β -blocante neselective + isosorbid 5-mononitrat).

Cele mai scăzute rate ale hemoragiei variceale recurente (aproximativ 10%) se observă la persoanele care au un răspuns hemodinamic pozitiv la tratamentul farmacologic, definit ca o scădere a GPVH sub 12 mmHg sau o scădere de mai mult de 20% față de nivelurile inițiale ale GPVH [75, 113]. Este rațional de a ghida terapia farmacologică în funcție de răspunsul hemodinamic și deci pacienții care obțin un răspuns hemodinamic pozitiv nu necesită terapie endoscopică. Pacienții care nu tolerează sau au contraindicații la terapia farmacologică trebuie să beneficieze de ligatura variceală endoscopică în monoterapie.

Unii cercetători au observat că administrarea β -blocanțelor neselective la pacienții cu ascită refractară este asociată cu o supraviețuire inferioară față de pacienții fără ascită refractară [13, 322, 368, 545]. Cu toate acestea, este de menționat că pacienții cu ascită refractară au o prevalență mai mare a varicelor și, îndeosebi, a varicelor cu risc crescut de hemoragie, ceea ce duce la o mortalitate mai mare. Așadar, chiar și această categorie de pacienți poate să beneficieze de tratament cu β -blocante neselective [64, 544] și deci β -blocantele neselective nu sunt contraindicate la pacienții cu ascită refractară. Este de menționat faptul că tratamentul combinat cu β -blocante neselective și isosorbid 5-mononitrat are o incidență mai mare a efectelor adverse secundare supraadăugate, cauzate de asocierea isosorbidului 5-mononitrat, manifestate,

de regulă, prin dureri de cap și amețeli. După cum s-a menționat mai sus, rata cea mai mică de resângere este la pacienții care prezintă un răspuns hemodinamic pozitiv. Pe de altă parte, deși terapia cu ghidarea GPVH pare rațională, un studiu mic a arătat că rezultatele terapiei cu ghidarea GPHV nu sunt diferite față de tratamentul farmacologic și endoscopic combinat [625]. Cu toate că determinarea GPVH este standardizată și se efectuează pe larg în centrele clinice mari, terapia cu ghidarea GPVH nu a fost încă introdusă în recomandările ghidurilor de profil [493].

După cum am menționat mai sus, ligatura variceală endoscopică este asociată cu hemoragii din ulcere induse de această procedură. Administrarea tratamentului cu inhibitori ai pompei de protoni după efectuarea ligaturii varicelor reduce semnificativ dimensiunile acestor ulcere și, în final, scade riscul de hemoragie [547].

Analizând cele expuse mai sus, se poate concluziona că tratamentul de elecție pentru prevenirea hemoragiei variceale reprezintă o combinație a tratamentului farmacologic (β -blocante neselective \pm isosorbid 5-mononitrat) și a ligaturii variceale endoscopice. Aprecierea riscului de sângere este dificil, dar cel mai important predictor al hemoragiei recurente reprezintă stadiul evolutiv al cirozei hepatice Child-Pugh. Pacienții cu ciroză hepatică Child A au nevoie de aplicarea unei singure metode de tratament, în timp ce pacienții cu boală hepatică avansată necesită terapii combinate. Pacienții care au avut eșec la această terapie trebuie să fie luați în considerare pentru plasarea TIPS-ului sau a șuntului chirurgical. Pacienții cu hemoragii variceale recurente sunt într-o stare de "decompensare continuă" a cirozei hepatice și, ca atare, trebuie să fie evaluați pentru transplant de ficat.

3.2.3. Tratamentul standard al HTP la copii

Cele mai frecvente cauze ale HTP la copii sunt atrezia biliară și tromboza venei porte. Date privind prevalența varicelor esofagiene la copiii cu HTP sunt foarte limitate și până în prezent nu au existat studii clinice randomizate controlate care ar compara diferite metode de tratament pentru profilaxia primară și cea secundară [347].

În ceea ce privește profilaxia primară, nu există în prezent recomandări clare de tratament [194, 550]. Într-o ședință a experților la reuniunea anuală a Asociației Americane pentru Studiul Bolilor Ficatului s-a concluzionat că până la obținerea rezultatelor unui studiu randomizat efectuat la copii, cercetările pediatrice trebuie să se concentreze asupra abordării problemelor istoriei naturale și ale diagnosticului varicelor, asupra factorilor predictivi ai sângerării variceale, asupra abordării terapiei optime cu β -blocante și a ligaturii variceale endoscopice, asupra metodelor alternative de tratament pentru a aprecia eficacitatea terapeutică la copii [665]. Managementul hemoragiei variceale acute la copii se bazează pe utilizarea agenților vasoactivi, profilaxia cu antibiotice și ligaturarea endoscopică a varicelor. La copiii cu tromboza venei porte, *by-pass*-ul mezo-rex pare a fi cea mai bună opțiune pentru profilaxia secundară [194, 550].

Actualmente putem afirma că progresele semnificative în domeniul managementului HTP au îmbunătățit esențial în ultimele două decenii supraviețuirea pacienților cu ciroza hepatică și HTP. Au fost elaborate strategii de tratament și opțiuni terapeutice bine determinate pentru fiecare etapă clinică și identificate diferite subpopulații de pacienți care necesită management diferențiat.

Este evidentă necesitatea efectuării unor noi cercetări direcționate spre identificarea noilor opțiuni farmacologice care ar permite de a obține un răspuns hemodinamic pozitiv la majoritatea pacienților și, astfel, s-ar renunța la necesitatea determinării GPHV și chiar la terapia endoscopică.

3.2.4. Perspective în tratamentul HTP

Se presupune că la nivel mondial 350 – 400 milioane de oameni suferă de infecție cronică cu VHB și 160 de milioane de infecția cu VHC [153, 154].

Implementarea vaccinării împotriva VHB, inclusiv în Republica Moldova, a scăzut radical rata hepatitei virale acute cu VHB. Tratamentul antiviral atât cu interferoane, cât și cu analogi nucleozidici/nucleotidici suprimă semnificativ replicarea VHB, dar este puțin eficient pentru pacienții cu fibroză avansată sau ciroză. În cazul hepatitei cronice cu VHC, tratamentul antiviral cu inhibitori ai proteazei HCV, analogi nucleozidici, inhibitori ai NS5A HCV este foarte promițător, cu rezultate înalte de eradicare și efecte adverse minime

[106]. Au fost publicate rezultatele mai multor studii extrem de promițătoare care arată că, chiar și la pacienții cu ciroză hepatică, replicarea virală poate fi întreruptă la mai mult de 9 din 10 pacienți, cu efecte secundare neînsemnate și cu o rată de recurență de sub 3% [14, 15]. A fost demonstrat că eradicarea VHC sau supresia VHB previne complicațiile cauzate de HTP, chiar și în cazurile de fibroză stadiul 3 sau 4 (F₃ - F₄) [41, 321, 373]. Nu este exclus că în viitor, odată cu progresele în terapia antivirală, cercetările nu vor mai trebui să se concentreze asupra HTP, cauzate de bolile ficatului de etiologie virală, cel puțin pe termen lung. De exemplu, calculele bazate pe prevalența actuală a infecției cu VHC și prezumțiile bazate pe un tratament optim, care va fi efectuat în viitor, permit de a concluziona că ciroza hepatică cauzată de VHC (actualmente fiind o cauză importantă a HTP), în anul 2030, va scădea în Germania de la aproximativ 35000 la 5500, de la 4500 la 500 în Suedia, de la 35000 la 1000 în Franța și de la 11000 la 2000 în Anglia [637].

Alcoolul și HTP

Consumul de alcool pe cap de locuitor este într-o corelație puternică cu prevalența cirozei hepatice [155, 666]. Este dificil de presupus dacă numărul absolut de pacienți cu boli hepatice alcoolice cronice va crește sau va scădea în următoarele decenii. O analiză recentă din Danemarca arată clar că creșterea impozitului pe băuturi alcoolice, creșterea vârstei minime legale pentru procurarea alcoolului și interzicerea publicității sunt măsurile cele mai rentabile de combatere a utilizării consumului excesiv de alcool [263, 264]. Evident că introducerea unor astfel de măsuri este o problemă economică și politică. Actualmente nu există argumente bazate pe dovezi precum că consumul cronic de alcool duce la o creștere a rezistenței intrahepatice. A fost presupus că efectele toxice induse de acetaldehidă prin intermediul metabolizilor săi sau în urma procesului inflamator stimulează direct sau indirect celulele hepatice stelate. De asemenea, în ultimii ani o atenție deosebită este acordată schimbărilor microbiotei la pacienții cu abuz de alcool, care, în paralel cu prezența unei bariere intestinale neetanșe, pot servi ca inițiatori ai inflamației hepatice [539]. În lipsa unor modele de animale ideale pentru studierea bolii hepatice alcoolice este dificil de a îmbunătăți înțelegerea

patogenezei hepatopatiei etanolice la om și rolul alcoolului în HTP [344, 379]. Pacientul care este în stare să se abțină de la abuzul de alcool are șanse reale de regresie a procesului patologic hepatic și, respectiv, a HTP. Însă, la pacienții incapabili să se abțină de la abuzul de alcool, prevenirea primară a HTP este foarte dificilă, dacă nu chiar imposibilă.

Steatoza hepatică non-alcoolică și HTP

Prevalența bolii de ficat gras non-alcoolic, care este definită prin afectare cu infiltrare grasă a mai mult de 5% de hepatocite, variază în Europa de Vest între 10% și 20% [32, 395, 438]. Este considerat că ficatul gras non-alcoolic are un risc de 5% pentru dezvoltarea cirozei în mediu într-o perioadă de timp de 8 ani. În Statele Unite un sfert din pacienții cu ficat gras non-alcoolic prezintă semne de HTP cu varice eso-gastrice, encefalopatie, splenomegalie sau ascita [389], care ulterior pot face hemoragie variceală [12]. De rând cu steatoza hepatică, aproximativ 5% – 15% de pacienți au modificări inflamatorii (așa-numita steatohepatita non-alcoolică), care sunt puternic legate de rezistența la insulină și diabetul zaharat de tip II. La acești pacienți riscul de a dezvolta fibroză progresivă și ciroză poate crește până la 40% într-o perioadă de aproape cinci ani, iar în jur de 5% vor dezvolta complicațiile bine cunoscute ale stadiului final al hepatopatiei [35, 145, 489]. A fost constatat că în următorii 10 – 15 ani o treime de pacienți cu ciroză hepatică asociată cu steatohepatită non-alcoolică pot dezvolta sângerare sau ascită (sau ambele). Cu toate acestea, la pacienții cu ficat gras morbiditatea și mortalitatea sunt mai mult determinate de complicațiile cardiovasculare și de malignizare, decât de decompensarea hepatică [29]. Astfel, este foarte important să se identifice pacienții la care este necesară efectuarea profilaxiei pre-primare sau primare pentru HTP. Polimorfismul fosfolipazei palatin-like care conține peptide din domeniul proteinei 3 (PNPLA3) poate fi utilizat ca un marker de fibrogeneză rapid progresivă [138] cu sau fără prezența concomitentă a unui proces necroinflamator al ficatului. Întreruperea sau modularea acestui proces reprezintă o abordare cu potențial înalt, care ar contracara progresarea HTP și a complicațiilor ei. Pacienții, care prezintă obezitate centrală, rezistență la insulină [31], semne ecografice de conținut majorat de grăsime în ficat, scoruri înalte care caracterizează ficatul gras non-alcoolic și fibroză (Fibrotest,

NashTest, SteatoTest, Fibroscan și altele) sau semne histologice de steatoză hepatică au un risc crescut de evoluție a ficatului gras non-alcoolic în ciroză hepatică cu dezvoltarea și progresarea HTP [329]. Respectarea recomandărilor dietetice, efectuarea activităților fizice, de rând cu modificarea modului de viață, pot scădea scorul de activitate al steatohepatitei non-alcoolice în cazul în care pierderea în greutate depășește 10% [486]. Este de menționat faptul că acest lucru poate fi realizat numai la un număr limitat de pacienți, în timp ce chirurgia bariatrică este semnificativ mai eficientă în ceea ce privește pierderea în greutate și ameliorarea evoluției steatozei hepatice [101]. Este cert faptul că tratamentul chirurgical trebuie să fie efectuat înainte de evoluarea bolii în ciroză hepatică și apariția HTP, deoarece în caz contrar intervenția chirurgicală crește mortalitatea postoperatorie de până la 20 de ori [431]. În plus, afectarea hepatică în urma abuzului de alcool este mai pronunțată după o intervenție chirurgicală de *by-pass* gastric [454].

Mai multe cercetări recente arată că chirurgia bariatrică modifică considerabil statutul hormonilor intestinali și ale adipocitokinelor: ele trec din stare proinflamatorie în stare antiinflamatorie [165, 330]. Aceste modificări au efecte benefice asupra activității necroinflamatorii hepatice și chiar reduc pofta de mâncare. Astfel, chirurgia bariatrică poate juca un rol important numai în profilaxia pre-primară și foarte precoce a HTP, deoarece este mult prea periculoasă într-o etapă ulterioară. Deci prevenirea unor hepatopatii și, respectiv, a complicațiilor lor, cum ar fi HTP, poate fi realizată prin modulare semiinvazivă a adipocitelor și a hormonilor intestinali. Deoarece mulți pacienți cu ficat gras non-alcoolic prezintă hipertensiune arterială și/sau alte boli cardiovasculare, este necesar de a studia efectele concomitente ale blocării receptorilor AT₁ ai angiotensinei II sau ale statinelor asupra ficatului cu scopul de a preveni fibroza hepatică și complicațiile acesteea. În studii pe animale atât fibroza hepatică, cât și HTP au fost reduse semnificativ utilizându-se țintele terapeutice sus-numite [291, 298, 320, 549, 600, 605, 606]. Este necesar de a efectua studii pe oameni pentru a confirma veridicitatea acestor teorii.

Modularea căilor patogenetice ale creșterii rezistenței intrahepatice

Leziunile cronice ale ficatului cauzate de infecții, toxine, colestază, boli metabolice sau autoimune, induc o cascadă de procese inflamatorii care duc la activarea celulelor hepatice stelate din spațiul Disse și a miofibroblastelor hepatice, care reprezintă celulele-cheie în procesul de fibrogenază. Aceste celule au, de asemenea, proprietăți contractile, ele proliferază și sunt implicate în modularea rezistenței intrahepatice [183, 467]. În cazul în care aceste celule sunt activate, receptorii lor devin mai sensibili față de factorul- β de transformare a creșterii (TGF- β), față de FCDP, de angiotensina II sau de citokine. Fenomenele descrise mai sus, împreună cu proteinele matricei extracelulare și integrinele, sunt implicate în modularea activității profibrotice a miofibroblastelor [224, 246, 465, 466, 473, 529, 567, 571, 620]. În procesul de activare a celulelor hepatice stelate sunt implicați diferiți receptori nucleari [341]. Un rol important în inițierea și perpetuarea fibrogenezei, în procesul de contracție a celulelor și în angiogenază joacă macrofagele [144, 577].

Au fost propuse mai multe metode de tratament pentru a modula sau chiar a întrerupe aceste procese care au diferite mecanisme de acțiune. Prin blocarea receptorilor AT₁ ai angiotensinei II și implicarea în procesele patogenetice care au loc la nivel intracelular, în special, în miofibroblaste se poate obține reducerea rezistenței intrahepatice și a presiunii portale. Utilizarea inhibitorilor Rho-kinazei sau aplicarea altor abordări care vizează activitatea Rho-kinazei ameliorează hemodinamica portală [51, 241, 241, 248, 299, 426, 614, 615, 678]. Este de menționat faptul că macrofagele sunt foarte importante pentru activarea celulelor hepatice stelate și reglarea activității vasoconstrictoarelor intrahepatice. Prin urmare, ele reprezintă o țintă adecvată pentru a diminua progresia fibrozei și a HTP [56, 387]. Mai mulți cercetători și-au pus scopul de a interveni prin intermediul acestor celule asupra hemodinamicii hepatice. Astfel, inhibitorii de leukotrienă (montelukastul), blocantele canalelor Na⁺/H⁺ (amiloridul) și ale receptorilor canabinoizilor, acționând asupra macrofagelor intrahepatice micșorează presiunea portală prin reducerea rezistenței hepatice [345, 560, 562, 563].

Este interesant faptul că activarea macrofagelor în ficat persistă chiar și după reducerea rezistenței intrahepatice și scăderea vădită a presiunii portale în urma instalării TIPS-ului [261, 608, 609]. Acest fenomen sugerează

următorul fapt: componenta inflamatorie trebuie să fie luată în considerare în tratamentul HTP la pacienții cu ciroză hepatică, chiar și după o descreștere importantă a presiunii portale.

Este bine cunoscut de mai mult timp despre existența unui dezechilibru intrahepatic a vasoconstrictoarelor și vasodilatatoarelor în favoarea vasoconstrictoarelor. Astfel, nivelurile crescute de endotelină, angiotensină II, norepinefrină și ale altor vasoconstrictoare nu pot fi compensate deplin de vasodilatatori cum ar fi NO, a cărui sintetizare este redusă în ficatul cirotic [642]. Creșterea sintezei intrahepatice de NO scade rezistența intrahepatică și, respectiv, HTP. Acest lucru poate fi realizat prin creșterea cantității de NO în ficat [175, 176] (care este dificil de obținut), prin modularea NO sintetizei [68] și, interesant, prin creșterea disponibilității NO folosind statine sau acidul obeticolic [3, 6, 663].

A fost dovedită eficacitatea administrării unor grupe de preparate, cum ar fi statinele, blocantele receptorilor AT₁ ai angiotensinei II, agoniștii receptorilor farnesoid-X [3, 6, 663]. Aceste medicamente nu numai că reduc rezistența intrahepatică până la un anumit nivel acceptabil (aproximativ de la 10% până la 20%), dar, cel puțin în studiile efectuate pe animale, diminuează procesul de fibrogenază. În plus, statinele ameliorează disfuncția endotelială și diminuează răspunsul inflamator general, ambele fiind prezente la pacienții cu ciroză hepatică [3, 6, 663]. Prin urmare, administrarea precoce a acestor substanțe este necesară în cazul în care avansarea leziunii hepatice nu poate fi întreruptă și, respectiv, are loc progresarea fibrozei hepatice și a HTP. Este oportun ca aceste metode de tratament să fie aplicate la pacienții cu boli hepatice cronice autoimune, care răspund incomplet la terapia de bază, de exemplu în ciroza biliară primară sau la pacienții cu colangită sclerozantă primară. De asemenea, aceste metode sunt utile pacienților care nu se pot abține de la consumul de alcool, pacienților cu stadiu avansat de ficat gras non-alcoolic sau cu boli hepatice genetice.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron și HTP

SRAA joacă un rol important în reglarea tensiunii arteriale și a secreției de aldosteron, ambele fiind derulate la pacienții cu ciroză hepatică și HTP.

Nivelurile ridicate de renină în ser pot fi găsite la pacienții cu ciroză hepatică compensată [585, 651] și cresc considerabil odată cu decompensarea cirozei hepatice [650]. În plus, are loc activarea SRAA la nivel local în diferite țesuturi, mai ales în ficat și în rinichi [57, 300]. Activarea sistemică a SRAA și secreția altor vasoconstrictori are loc ca răspuns la o scădere înrătoracică a volumului efectiv sanguin arterial cauzată de vasodilatația splanhnică prezentă la pacienții cu ciroză hepatică. Prin retenția renală de sodiu, efectorii principali (angiotensina II și aldosteronul) contribuie la dezvoltarea ascitei, iar prin sporirea rezistenței intrahepatice, datorită activării celulelor musculaturii netede a vaselor, celulelor hepatice stelate și miofibroblastelor, crește presiunea portală care, la rândul ei, agravează ascita și alte complicații ale HTP. S-a demonstrat în repetate rânduri că miofibroblastele au legătură cu receptorii AT_1 ai angiotensinei II [451]. Acest fapt explică de ce blocarea receptorilor AT_1 ai angiotensinei II scade rezistența intrahepatică și reduce fibrogenza, în special în cercetările efectuate pe animale, deși a fost demonstrată implicarea SRAA în hemodinamica intrahepatică nu numai la animalele experimentale, dar și la pacienții cu ciroze hepatice. Mai multe studii clinice au arătat doar o tendință spre reducerea presiunii portale și a fibrozei după administrarea medicamentelor care blochează SRAA versus placebo [221, 580], în comparație cu rezultatele cercetărilor anterioare, care erau foarte promițătoare. În unele studii, utilizarea pe larg a blocantelor receptorilor AT_1 ai angiotensinei II a fost compromisă de efectele hemodinamice secundare [536]. Acest lucru poate fi explicat prin efectele nedorite ale blocării receptorilor AT_1 la pacienții cu ciroză decompensată, deoarece în stadiul avansat al acestei patologii este necesară o activare mai mare a SRAA pentru a menține tensiunea arterială la nivel adecvat. Astfel, blocarea SRAA cu scop de a modula fibroza și a micșora HTP necesită a fi efectuată pe termen lung cu doze reduse. Există dovezi că, cel puțin la pacienții cu nivel scăzut de renină, retenția de sodiu în rinichi poate fi, de asemenea, influențată pozitiv prin blocarea receptorilor AT_1 . Administrarea de durată a blocantelor receptorilor AT_1 ai angiotensinei II pe viitor va fi rezonabilă doar la pacienții la care a fost întreruptă terapia etiotropă de bază țintită asupra cauzei bolii. Tratamentul poate fi combinat cu propranolol [222, 537] sau statine așa ca în bolile cardiovasculare [3].

Blocarea receptorilor AT_1 conduce la o creștere compensatorie a reninei [536] și, în cele din urmă, a angiotensinei II, care reprezintă la rândul ei, substratul necesar pentru conversia angiotensinei I în angiotensină II sub acțiunea ACE. Paralel, prin același proces, are loc formarea angiotensinei (1-7) prin ACE2 și ACE [221, 222]. Așa numitele "reactivarea angiotensinei II" și "scăparea adosteronului" în timpul tratamentului cu inhibitori ai ACE sau cu blocante ale receptorilor AT_1 au loc datorită creșterii compensatorii a nivelului reninei plasmatică. Renina și angiotensina I se acumulează în timpul inhibiției ACE și pot depăși capacitatea unui inhibitor ACE de a inhiba enzima.

Există date care susțin că 30-40% din formarea angiotensinei II apare prin căi renină-dependente, dar ACE-independente, polimorfismul genic pentru ACE contribuind la modularea răspunsului neurohormonal în timpul inhibiției ACE pe termen lung [576]. A fost presupus că inhibitorii SRAA (atât inhibitorii ACE, cât și blocantele receptorilor AT_1 ai angiotensinei II) scad, ca eficiență, odată cu progresarea fibrozei și că sunt eficienți în terapia din stadiile precoce ale fibrozei hepatice. Deci momentul inițierii terapiei este de maximă importanță.

Identificarea enzimei 2 de conversie a angiotensinei (ACE2), care este un omolog al ACE a deschis noi perspective asupra studiului SRAA. Aceasta determină conversia angiotensinei II în angiotensină (1-7) și, într-o măsură mai mică, a angiotensinei I în angiotensină (1-9), care ulterior este convertită de ACE în angiotensină (1-7). Angiotensina (1-7) determină acțiuni opuse angiotensinei II, producând vasodilatație, inhibiția proliferării celulare și a fibrozei tisulare prin intermediul receptorilor Mas. Angiotensina (1-7) este inactivată de ACE prin conversie în angiotensină (1-5), iar folosirea inhibitorilor ACE determină creșterea nivelului tisular și plasmatic al angiotensinei (1-7) [551, 622].

Complexitatea SRAA a fost descifrată în ultimul deceniu, odată cu descoperirea de noi peptide cum ar fi angiotensina III care reprezintă angiotensina (2-8) rezultată prin clivajul unui aminoacid de la nivelul capătului N-terminal al angiotensinei II, cu multe acțiuni similare angiotensinei II (40% din activitatea preoare și 100% din activitatea

stimulatoare a aldosteronului). De asemenea, a fost descoperită angiotensina IV care reprezintă angiotensina (3-8) rezultată prin clivajul a doi aminoacizi de la nivelul capătului N-terminal al angiotensinei II care acționează prin intermediul receptorilor controlați de insulină și angiotensina (1-7) rezultată prin clivajul unui singur aminoacid de la capătul C-terminal al angiotensinei II care acționează prin receptorii Mas.

S-a constatat că în ciroza hepatică este crescută expresia ACE2 și a angiotensinei (1-7). Deci axa hepatică *ACE2 – angiotensină (1-7) – receptor Mas* poate ameliora fibroza hepatică și, prin efectul vasodilatator care a fost demonstrat, rezistența vasculară intrahepatică și descrește presiunea portală. Deși ACE2 este similară structural cu ACE, ea are substraturi diferite și rezistă la acțiunea inhibitorilor ACE. Au fost sintetizate substanțe noi care mimează efectele angiotensinei 1-7. O astfel de substanță este AVE0991, un analog non-peptidic al angiotensinei 1-7.

Studiile efectuate în acest domeniu au demonstrat că SRAA acționează la nivel tisular local și chiar la nivel intracelular, exercitând prin diferiți receptori funcții paracrine, endocrine și intracrine, mediind o varietate de acțiuni fiziologice opuse, inclusiv vasoconstricție/vasodilatație, fibroză/antifibroză și inflamație/antiinflamație.

SRAA este conceput astăzi ca un sistem dual: o componentă vasoconstrictoare formată din *ACE – angiotensina II – receptorii AT₁* și o componentă vasodilatatoare (descoperită în anul 2000 de două echipe de cercetători care au folosit metodologii diferite) formată din *ACE2 – angiotensina (1-7) – receptorii Mas*.

Conform studiilor recente, SRAA este implicat în ciroză prin ambele sale componente: prima componentă *ACE – angiotensina II – AT₁* induce fibroză hepatică și menține tonusul vascular bazal și a doua componentă *ACE2 – AT (1-7) – Mas* are rol antifibrotic și participă, probabil, la vasodilatația care are loc în ciroza hepatică [221]. În același timp, stimularea receptorilor Mas mărește vasodilatația extrahepatică splanhnică [222], ceea ce poate crește fluxul sanguin portal și presiunea portală.

Actualmente sunt necesare studii noi care ar urmări efectele terapeutice ale inhibitorilor SRAA în bolile hepatice cronice și care ar identifica cea mai

eficientă clasă de inhibitori și subgrupele de pacienți pentru care folosirea acestei terapii ar aduce beneficii.

Inhibitorii ACE, antagoniștii receptorilor AT₁ ai angiotensinei II și antagoniștii de aldosteron pot reduce proliferarea celulelor stelate hepatice, cu scăderea sintezei de molecule profibrotice. Efectele inhibitorilor ACE și ale antagoniștilor receptorilor AT₁ ai angiotensinei II, probabil, implică nu doar inhibarea formării sau blocarea țintei de acțiune a angiotensinei II, ci și creșterea nivelului plasmatic al angiotensinei (1-7) și a efectelor ei. S-a ajuns la concluzia că pacienții cu ciroză hepatică Child-Pugh A sunt principalii beneficiari ai terapiei inhibitorii al SRAA, această terapie fiind sigură și bine tolerată de către aceștia. Terapia cu inhibitorilor ai ACE și cu blocante ale receptorilor AT₁ ai angiotensinei II este valoroasă, deoarece în unele cazuri poate fi superioară tratamentului cu β-blocante: poate fi indicată în caz de intoleranță și lipsă de răspuns la β-blocante sau în ciroză hepatică Child-Pugh A, când β-blocantele sunt aproape ineficiente.

Intestinul și HTP

Atât la oameni, cât și la alte mamifere există o interacțiune complexă a bacteriilor, care colonizează diferite organe, cu celulele eucariote ale propriului organism [33]. Tractul intestinal este compartimentul corpului uman cel mai puternic colonizat. În cazul în care compoziția microorganismelor intestinale este dereglată sau bariera intestinală este deteriorată, în special când paralel există și o deficiență a sistemului imunitar, ficatul este primul organ care întâmpină produsele microbiene pătrunse în spațiul sinusoidal prin vena portă. Ele contribuie la eliberarea citokinelor inflamatorii care pot provoca vasoconstricție intrahepatică, precum și activarea celulelor hepatice stelate [244, 566]. Este considerat că modificările microbiotei intestinale contribuie decisiv la generarea atât a procesului inflamator în ficat, cât și a fibrogenezei [243], în special la pacienții supraponderali și la pacienții cu abuz de alcool cu asocierea steatozei hepatice. În prezent, datele despre corelația dintre microbiota intestinală și procesul patologic în ficat sunt mai degrabă statistice, decât funcționale [339]. Înțelegerea mai bună a modificărilor microbiotei intestinale și depistarea moleculelor-cheie care declanșează activarea celulelor intrahepatice și

procesul de vasoconstricție în ficat vor permite ca, prin intermediul axei intestin-ficat, de a interveni pentru a modula procesul de fibroză și de creștere a presiunii portale. Astfel, a fost constatat că administrarea rifaximinei, care este un antibiotic aproape irezorbabil, cu spectru larg de activitate antimicrobiană, reduce nivelurile lipopolizaharidazei sistemice (lipopolizaharidaza sistemică duce la inducerea producției factorului de necroză tumorală prin intermediul TLR4), descrește presiunea portală și ameliorează hemodinamica sistemică [284, 629, 630]. În contrar, se poate menționa că efectuarea decompresiei portale, utilizând TIPS-ul nu împiedică afluxul de substanțe proinflamatorii și nu diminuează influența lor asupra mortalității [608, 609].

Circulația enterohepatică a acizilor biliari și influența lor asupra presiunii portale, importanța axei intestin-ficat și a sistemului imunitar au fost subestimate pentru mult timp. Cu toate acestea, rezultatele unor studii experimentale recent publicate au demonstrat rolul potențialului terapeutic al agoniștilor receptorilor farnesoid-X în diminuarea translocației bacteriene [201, 565, 619].

Sunturile

Sunturile porto-cave au fost introduse pentru prevenirea sângerărilor variceale în 1960 prin chirurgie deschisă, iar la începutul anilor 1990, prin efectuarea TIPS-ului, creând o punte directă între o ramură intrahepatică a venei porte și vena hepatică [508]. În numeroase studii clinice controlate a fost demonstrat că șunturile scad HTP mai eficient decât orice altă metodă și că garantează cea mai bună profilaxie de sângerare variceală. În plus, studiile au arătat că TIPS-ul este abordarea optimă pentru diminuarea activității SRAA și tratarea ascitei refractare, prin ameliorarea excreției renale de sodiu. Totuși, în ciuda tuturor acestor efecte benefice, este încă pus la îndoială faptul dacă TIPS-ul, care este la ora actuală metoda invazivă de elecție pentru prevenirea hemoragiei variceale, prelungește supraviețuirea pacienților. De fapt, reducerea perfuziei venoase portale a ficatului poate deteriora chiar funcția hepatică și poate scurta perioada de timp până la instalarea insuficienței hepatice în cazul pacienților cu funcție hepatică menținută la limita admisă. Este interesant faptul că semnele de răspuns inflamator intrahepatic persistă și

după efectuarea TIPS-ului, după cum s-a menționat anterior [261, 608, 609], ceea ce sugerează ideea că simpla normalizare a presiunii portale ameliorează modificările cardiovasculare ale maladiei de bază, dar nu și răspunsul inflamator cronic prezent în ciroza hepatică. Deși șunturile elective sau de salvare în caz de sângerare variceală nu s-au dovedit a îmbunătăți convingător supraviețuirea, există noi dovezi ale studiilor mici controlate care arată că early-TIPS-ul prelungește semnificativ supraviețuirea, comparativ cu terapia standard non-șunt la pacienții cu risc sporit de hemoragie [190]. Datele unui centru cu o experiență în domeniu de 53 de ani aduc dovezi în favoarea efectuării unui șunt *side-to-side*, care este superior hemostazei endoscopice și chiar TIPS-ului în ceea ce privește supraviețuirea și resângerarea pe termen lung [453]. Sunt necesare studii suplimentare pentru a definitiva managementul terapeutic la această categorie de pacienți.

Infecția și HTP

Este bine cunoscut faptul că infecțiile acute agravează evoluția HTP la pacienții cu ciroză hepatică și chiar pot induce sângerare variceală. La rândul ei, hemoragia variceală acută este și ea o cauză pentru inducerea insuficienței hepatice acute pe fundalul insuficienței hepatice cronice (*acute-on-chronic liver failure*), dar aceasta se întâmplă mai rar decât în cazurile de suprainfectare. [40, 290, 422, 423, 424]. Pentru pacienții care sângerează din cauza complicațiilor sindromului de HTP, terapia cu antibiotice este extrem de importantă și reprezintă una dintre cele mai importante măsuri terapeutice pentru prevenirea decesului.

În ceea ce privește profilaxia primară a complicațiilor datorate HTP, la ora actuală nu există date suficiente pentru a afirma că antibioterapia poate reduce presiunea portală și preveni hemoragiile variceale la pacienții cu ciroză hepatică [34, 84, 278]. Sunt necesare cercetări suplimentare cu scop de a identifica substanțele care provin din intestin și de a aprecia rolul terapiei cu antibiotice în descreșterea presiunii portale cirogene.

Sistemul adrenergic și NO

Mai sus a fost menționat despre paradoxul care constă în răspunsul vasoconstrictor intrahepatic sporit, iar extrahepatic scăzut. Ambele aceste

fenomene contribuie la progresarea HTP și la dezvoltarea disfuncției vasculare generalizate la pacienții cu ciroză hepatică. Este evident că există o interconectare a receptorilor β -adrenergici și NO, care este de o importanță deosebită pentru modificările extrahepatice. La nivel intrahepatic, progresarea bolii este suprareglată prin intermediul receptorilor β_1 -adrenergici, care mediază relaxarea celulelor contractile, și, prin urmare, utilizarea agonștilor selectivi ar reduce rezistența intrahepatică [607].

β -blocantele neselective, introduse cu mai mult de 3 decenii în urmă cu scop de prevenire a hemoragiei variceale, joacă un rol primordial în profilaxia sângerărilor variceale. După cum s-a menționat mai sus, reducerea presiunii portale se obține prin reducerea fluxului sanguin portal. Mai multe cercetări sugerează faptul că carvedilolul care este un β -blocant cu activitate intrinsecă α_1 -adrenergică, poate înlocui propranolol în viitor [490].

Tratamentul personalizat al HTP

Tratamentul personalizat este o noțiune relativ nouă, actualmente maximum exploatată, la baza căruia stau performanțele medicinei moderne.

În ceea ce privește HTP și ciroza hepatică, trebuie să fie luate în considerare mai multe aspecte: etiologia bolii hepatice și diferiți factori predictivi care determină timpul când va apărea insuficiența hepatică sau complicațiile cirozei (de exemplu, primul episod de sângerare variceală, ascita sau carcinomul hepatocelular). Astfel, pacienții care prezintă retenție renală importantă de sodiu, ascită și sângerări pot profita preferențial de efectuarea TIPS-ului, în comparație cu pacienții care prezintă numai sângerare. Pacienții, care nu prezintă reducerea necesară a GPVH în urma tratamentului cu β -blocante, nu pot fi incluși pe viitor în categoria de candidați pentru efectuarea profilaxiei primare a hemoragiei variceale cu propranolol [309, 368, 545].

Se presupune că în viitorul apropiat informațiile noi din domeniul geneticii sau metabolismului, precum și o integrare a acestor domenii, pot contribui la noi abordări terapeutice mult mai eficiente. În domeniul geneticii se vor utiliza descoperirile care țin de genele responsabile pentru predispunere la alcoolism, precum și genele implicate în metabolizarea alcoolului, în răspunsul imun natural, în reacția steatogenă a ficatului, în fibrogenza sau în metabolismul medicamentelor [446, 447, 564].

Mai multe studii au arătat că sistemul endocannabinoid influențează procesul inflamator în ficat și fibroza hepatică [610]. A fost dovedit că, prin intermediul receptorilor endocanabinoizi CB₂, sistemul endocannabinoid manifestă proprietăți protective, în timp ce experimentele efectuate pe rozătoare au arătat că stimularea receptorii endocanabinoizi CB₁ contribuie la sporirea procesului de fibroză și steatoză hepatică [610]. Astfel, utilizarea liganzilor specifici respectivi ar putea fi potrivită în ceea ce privește tratamentul HTP în bolile hepatice cronice după cum se arată în mai multe studii pe animale [268, 561], cu condiția ca aceste medicamente să nu pătrundă bariera hematoencefalică, cu provocarea reacțiilor adverse psihotrope.

În ciroza hepatică, HTP în paralel cu procesul inflamator din ficat duce la dezvoltarea și progresarea angiogenezei [171, 520], care susține hiperemia splanhnică și formarea de colaterale [111, 249, 386]. Terapia antiangiogenetică (de exemplu, cu inhibitori de multikinase), deja aprobată pentru tratamentul carcinomului hepatocelular [352], a redus HTP în studii experimentale pe modele de animale [250]. Rezultate preliminare ale unui studiu pilot efectuat pe pacienți cu ciroză hepatică sunt foarte promițătoare [472]. Este foarte important de menționat că trebuie să fie luate în considerare efectele secundare ale acestei terapii. Cu toate acestea, în conformitate cu studiile efectuate pe modele de animale, administrarea inhibitorilor de multikinase în doze mai mici decât cele utilizate în tratamentul cancerului poate descrește eficient presiunea portală.

Odată cu avansarea cirozei hepatice, ficatul își pierde capacitatea sa enormă de regenerare. În experimente pe animale a fost arătat că aplicarea transplantului de celule stem mezenchimale sau epiteliale contribuie la ameliorarea regenerării hepatice [492, 660], iar *Zheng*, împreună cu colegii săi, a perfuzat în artera hepatică la pacienții cu ciroză hepatică celule stem din măduva osoasă și a obținut ameliorarea funcției hepatice a acestora [677]. Aceste cercetări nu au studiat efectele hemodinamice ale tratamentului aplicat care se poate complica cu zone de infarct în ficat, ca urmare a infuziei celulelor stem și, în cele din urmă, presiunea portală poate crește.

Regresia fibrozei/cirozei și HTP

Fibrogeneza este un proces complex determinat de modificări necroinflamatorii cauzate de diferiți factori nocivi [128]. Progrese considerabile au fost făcute în domeniul cercetării și caracterizării celulelor, care activează celulele hepatice stelate și stimulează formarea de miofibroblaste [336]. Cauza principală și primordială a HTP este rezultatul depunerii colagenului. Cu toate acestea, fibroza hepatică care poate fi perisinusoidală și septală nu este sinonimă cu ciroza. După cum se știe, definiția cirozei hepatice cuprinde nu numai o creștere a țesutului colagenos, dar și formarea nodulilor anormali de regenerare, dezvoltarea neovascularizării și apariția șunturilor vasculare intrahepatice, ceea ce duce la modificări hemodinamice și, în special, a HTP.

Posibilitatea obținerii reversibilității procesului cirotic ar fi cel mai optim tratament al HTP. Pe parcursul ultimelor decenii au fost publicate mai multe rapoarte, în care se menționa despre dispariția varicelor la pacienții cu ciroză hepatică după perioade lungi de abțință în caz de ciroză de origine etanolică, după efectuarea flebotomiei continue la pacienții cu hemocromatoză sau după pierderea antigenului australian (HBsAg) în cazul hepatitei cronice virale B. Alți cercetători au prezentat date cu referire la reducerea fibrozei apreciate prin puncție-biopsie la pacienții cu pancreatită cronică, cărora li s-a corectat colestaza mecanică, la pacienții cu ficat gras nonalcoolic, la care s-a aplicat chirurgie bariatrică sau la pacienții cu hepatită autoimună, cărora li s-a administrat tratament imunosupresor. Cu toate acestea, în majoritatea dintre aceste studii nu a fost stabilită o descreștere sistematică a presiunii portale. Un studiu efectuat pe un număr limitat de pacienți cu ciroză hepatică compensată virală C, la care, în urma tratamentului antiviral, s-a obținut un răspuns virusologic susținut, relatează că chiar la 12 luni de la obținerea eradicării VHC, presiunea portală descrește destul de precoce după diminuarea inflamației intrahepatice, dar nu corelează neapărat cu regresia gradului de fibroză [494].

Mai multe *review*-uri publicate în ultimii ani au prezentat date precum că suprimarea viremiei sau eradicarea virală completă la pacienții cu ciroză hepatică virală duce la inversarea modificărilor histologice la aproximativ 60% de pacienți [17, 86, 92, 370]. Tehnicile non-invazive, cum ar fi elastografia, au demonstrat rate ridicate de răspuns terapeutic. Cu toate acestea, trebuie să se țină seama de faptul că majoritatea acestor pacienți au avut ciroză compensată și că inversarea modificărilor patologice pot fi observate peste mulți ani. Interesant este faptul că inflamația portală, precum și capilarizarea sinusoidală, persistă chiar și 5 ani după eradicarea VHC [110, 534].

O mai bună înțelegere a regresiei procesului cirotic ar putea fi un element-cheie pentru dezvoltarea metodelor de perspectivă în tratamentul HTP. Până la ora actuală cele mai multe cunoștințe provin din studiile efectuate pe rozătoare. În procesul de regresie a cirozei sunt implicate regenerarea hepatocitelor, degradarea matricei, împreună cu apoptoza, și senescenta celulelor hepatice stelate. Macrofagele par să dețină o funcție esențială în acest proces, deoarece ele secretă nu numai citokine proinflamatorii care duc la fibroză, dar, de asemenea, participă în restabilirea procesului de degradare a matricei extracelulare. La rozătoare, precum și la oameni, remodelarea și regresia fibrozei sunt însoțite de o schimbare a morfologiei cirozei de la forma micronodulară la forma macronodulară, care ulterior poate duce la degradarea septurilor fibroase [134].

În figura 4 este reprezentată fiziopatologia HTP și sunt indicate țintele tratamentului hipotensor portal după *Sauerbruch T.* și *Trebicka J.*

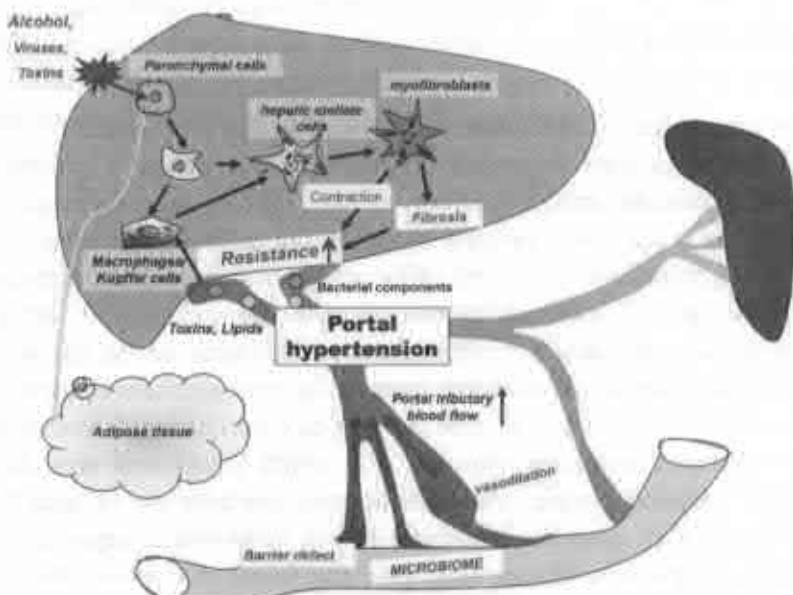


Figura 4. Fiziopatologia HTP și țintele tratamentului ei (după *Sauerbruch T.* și *Trebicka J.*)

Virusurile hepatice, alcoolul sau alte toxine, obezitatea, dislipidemiile, infecția bacteriană și alți factori induc afectare și inflamație hepatică (adesea prin activarea macrofagelor locale). Acest proces conduce la activarea celulelor hepatice stelate și

proliferarea miofibroblastelor. Proprietățile lor fibrogenetice și contractile sunt principalele cauze ale creșterii rezistenței intrahepatice și a congestiei venoase portale care contribuie esențial la inducerea HTP. Pe de altă parte, HTP se agravează prin mecanisme diferite din cauza vasodilatației splanhnice și a creșterii afluxului sanguin portal. Inițiatorii acestei cascade pot ajunge la ficat din circulația sistemică sau pot fi derivate din intestin. Cea mai eficientă metodă de a contracara HTP este întreruperea evenimentelor inițitoare, fie prin eradicarea virusurilor hepatotrope, fie prin abținerea de la alcool sau prin scăderea în greutate.

În cazul în care nu pot fi eliminați factorii cirogeni, există mai multe strategii pentru a modifica și a influența inflamația intrahepatică sau activarea celulelor hepatice stelate, inclusiv stimuli care provin din intestin și din țesutul adipos visceral [223].

3.3. CONCLUZII

Întreruperea mecanismelor care stau la baza inițierii și perpetuării HTP în bolile hepatice cronice reprezintă abordarea ideală pentru a contracara complicațiile asociate acestui sindrom. În cazul în care acest lucru nu este posibil, scăderea rezistenței intrahepatice prin alte mijloace este un obiectiv major. Astfel, este eficientă blocarea căilor patogenetice care duc la stimularea principalilor "actori" implicați în mecanismele dezvoltării HTP, adică a celulelor hepatice stelate și a miofibroblastelor. Utilizarea acestor metode de tratament a dat dovadă de eficiență marcată în experimentele efectuate pe animale, însă studii mari efectuate pe pacienți cu ciroză hepatică deocamdată lipsesc. Aplicarea șunturilor este cea mai rapidă și eficientă metodă de reducere a presiunii portale. Cu toate acestea, șuntările nu îmbunătățesc funcția hepatică și, respectiv, aplicarea lor nu ameliorează supraviețuirea pacienților, cel puțin pe termen lung. Este cert faptul că creșterea presiunii portale este rezultatul bolii de bază. Reducerea concomitentă a statutului proinflamator la pacienții cu ciroză hepatică ar putea oferi o cale suplimentară pentru cercetările din viitor. Aplicarea tratamentului individualizat și personalizat va avea din ce în ce mai mare importanță.

În ultimii ani s-au îmbunătățit considerabil cunoștințele cu privire la mecanismele proceselor patologice în bolile hepatice cronice. Complicațiile

hemodinamicii portale, splanhnice și sistemice în ciroza hepatică sunt legate de procesul inflamator și fibrotic în ficat, precum și de translocarea bacteriană intestinală. Aceste complicații extrahepatice cuprind modificări în numeroase sisteme și organe și pot fi considerate ca un sindrom de insuficiență multiorganică. Vasodilatația arterială și complianța vasculară crescută sunt direct legate de modificările cardiace și hemodinamice. În SHR și HTPP predomină vasoconstricția care, conform mecanismelor fiziopatologice, este reactivă și compensatorie.

În ciroza hepatică modificările hemodinamice hepatice și splanhnice sunt în strânsă legătură cu dereglările hemodinamicii centrale, cu funcția cordului, cu modificările circulatoare în pulmoni și rinichi. Disfuncțiile sistolice și diastolice ale cordului pot contribui la dezvoltarea SHR, parte componentă a așa-numitului sindrom cardio-renal.

Cunoașterea mecanismelor de dezvoltare a complicațiilor cirozei hepatice este esențială în ceea ce privește alegerea opțiunii farmacologice vasoactive cu efecte specifice asupra fibrozei și a sindromului de HTP.

4. MODIFICĂRILE HEMODINAMICII RENALE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

4.1. SINDROMUL HEPATORENAL

Modificările hemodinamice sistemice în ciroza hepatică se răsfrâng asupra circulației sanguine în rinichi și, în principal, se manifestă prin SHR, care reprezintă o formă de insuficiență renală acută, funcțională, potențial reversibilă [23, 140, 515]. SHR se dezvoltă la pacienții cu ciroză hepatică avansată și hepatită acută fulminantă. Mai rar SHR a fost observat în adenocarcinomul hepatic sau hepatectomii parțiale. Acest sindrom se instalează pe fundalul rinichilor intacti din punct de vedere organic și acest fenomen reprezintă condiția principală pentru stabilirea diagnosticului de SHR. În acest caz procesul patologic în rinichi are caracter funcțional. Rinichii prelevați de la pacienții decedați cu SHR funcționează normal dacă sunt transplantați la pacienții cu ficat intact [306, 655].

Asocierea dintre o boală de ficat și insuficiența renală a fost observată încă în jumătatea a doua a secolului XIX. *Frerichs* a fost primul investigator care a raportat prezența oliguriei la pacienții cu ascită încă în anul 1877 [180]. Termenul de "sindrom hepatorenal" a fost folosit în 1939 pentru a descrie apariția insuficienței renale după intervenții chirurgicale pe căi biliare la pacienții cu necroză tubulară acută sau nefrită interstițială tubulară [648]. Ulterior, termenul de "sindrom hepatorenal" a fost utilizat pentru a evidenția afectarea simultană a funcției renale și hepatice. Excreție scăzută de sodiu în urina pacienților cu SHR a fost descoperită de *Hecker* și *Sherlock* în 1956 [240].

Prima definiție stabilită prin consens cu privire la criteriile optime pentru diagnosticarea SHR a fost convenită în cadrul reuniunii Clubului Internațional al Ascitei în anul 1996 [38], dar noi criterii au fost elaborate peste 10 ani, în anul 2006, de către același for la o reuniune care a avut loc la San Francisco [522].

Cele mai frecvente cauze ale insuficienței renale acute la pacienții cu ciroză hepatică cu ascită sunt: pre-renală (aproximativ 37%), necroză tubulară acută (aproximativ 42%) și insuficiență post-renală (0,3%), iar SHR este de aproximativ 20% [28, 203]. Probabilitatea de apariție a SHR la pacienții cu ciroză și ascită este egală cu 18% după 1 an de la apariția ascitei, ridicându-se la 39% la 5 ani [202].

Au fost sugerați câțiva predictorii pentru dezvoltarea SHR, cum ar fi dimensiunile ficatului, concentrația serică a sodiului (<133 mEq/l), sporirea

activității reninei plasmatice ($>3,5$ ng/ml/h) și creșterea indicelui de rezistivitate a arterelor renale arcuite și interlobare ($>0,7$ la ecografia Doppler) [219, 239, 479]. Unii cercetători au evidențiat bilirubina totală și timpul de protrombină (factori determinanți majori ai scorului Child-Pugh) în calitate de predictorii ai SHR la fel de importanți și independenți [342, 469, 631].

A fost presupus că lipocaina neutrofilică asociată gelatinazei care reprezintă un biomarker troponină-like al leziunilor acute renale poate servi ca predictor al mortalității la pacienții cu SHR. *Gungor și alții* au cercetat nivelurile plasmatice și urinare ale lipocainei neutrofilice asociate gelatinazei la pacienții cu SHR. În studiu au fost incluși 64 de pacienți cu ciroză hepatică (8 pacienți cu tipul 1 al SHR, 22 pacienți cu tipul 2 al SHR și 34 pacienți fără SHR) și 23 de subiecți sănătoși [233]. Pacienții cu SHR de tip 1 și tip 2 au avut niveluri plasmatice și urinare ale lipocainei neutrofilice asociate gelatinazei semnificativ mai mari în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică fără SHR și în comparație cu subiecții sănătoși. Analiza de regresie Cox a arătat că scorurile plasmatice ale lipocainei neutrofilice asociate gelatinazei, precum și scorul MELD, au fost predictorii independenți ai mortalității la pacienții cu ciroză hepatică și SHR.

În ultimii ani s-a constatat definitiv că cistatina C are o importanță majoră în evaluarea funcției renale. Ea este produsă de toate celulele nucleate, rata sa de sinteză fiind constantă pe tot parcursul vieții, chiar în prezența proceselor infecțioase, inflamatorii sau neoplazice. De asemenea, producția de cistatină nu este influențată de masa musculară, de dietă, de medicația asociată, de sex și rasă. Ca urmare a masei moleculare mici și a sarcinii electrice pozitive, cistatina C este filtrată liber la nivel glomerular și reabsorbită complet în tubii proximali unde este și metabolizată. Astfel, în absența unei leziuni tubulare, cistatina C nu este prezentă în urina finală. Datorită acestor caracteristici, cistatina C reprezintă un marker endogen al ratei filtrării glomerulare, corelația fiind invers proporțională: valorile crescute indică o rată scăzută a filtrării glomerulare, într-un mod similar creatininei serice. Conform studiilor efectuate, cistatina C constituie un indicator mai bun al funcției renale decât creatinina. Astfel, cistatina C are specificitate mai mare decât creatinina în diferențierea pacienților cu rata anormală a filtrării glomerulare (numărul rezultatelor fals-pozitive este mai mic). De asemenea, la pacienții cu insuficiență renală cronică s-a evidențiat o corelație mai strânsă între valorile

cistatinei C serice și rata filtrării glomerulare decât cea dintre creatinina serică și rata filtrării glomerulare, ceea ce permite o mai bună monitorizare a afecțiunii. *Ćulafić*, împreună cu colegii săi, au cercetat 63 de pacienți cu ciroză hepatică, cărora s-a apreciat cistatina C și s-a efectuat Dopplerografia arterelor renale [109]. Ei au identificat o diferență semnificativă între nivelurile cistatinei C și stadiul evolutiv al cirozei după Child-Pugh. Indexul de rezistivitate în arterele renale a fost găsit semnificativ mai mare la pacienții cu ciroză hepatică Child-Pugh C, comparativ cu Child-Pugh A. Indexul de rezistivitate a corelat semnificativ cu cistatina C. Autorii au demonstrat că cistatina C și indicele de rezistivitate renală reprezintă indicatori sensibili ai disfuncției renale la pacienții cu ciroză hepatică.

De Souza și alții au analizat importanța nivelurilor cistatinei C versus creatininei serice la pacienții cu ciroză hepatică în perioada pretransplant și au constatat că cistatina C este mai sensibilă în aprecierea modificărilor în funcția renală la această categorie de pacienți [126]

SHR tip 1 este o boală acută adesea indusă de factori precipitanți cum ar fi infecțiile bacteriene (57%), hemoragia gastrointestinală (36%) și paracenteză de volum mare fără compensarea volumului plasmatic (7%) [469, 631]. Peritonita bacteriană spontană reprezintă cea mai importantă infecție microbiană asociată cu dezvoltarea SHR și apare la mulți pacienți, chiar în ciuda administrării terapiei cu antibiotice non-nefrotice. Insuficiența renală poate apărea la pacienții cu ciroză și ascită indiferent de tipurile de infecții bacteriene. În cele mai multe cazuri, insuficiența renală este tranzitorie și se recuperează după o eradicare a infecției, dar, în unele cazuri, se dezvoltă o insuficiență renală acută cu semnele distincte ale SHR de tip 1. SHR, de obicei, se dezvoltă la pacienții cu ciroză avansată, astfel, manifestările clinice sunt exprimate prin icter, splenomegalie, ascită, encefalopatie hepatică, sângerări din varice eso-gastrice și alte stigmatice de boli hepatice cronice, cum ar fi teleangioectaziile hepatice, eritemul palmar etc. Producția de urină este redusă în special în SHR de tip 1, iar tensiunea arterială este de obicei scăzută. La pacienții cu tipul 1 al SHR tabloul clinic este reprezentat în principal de insuficiență renală acută evidentă, pe când la pacienții cu SHR de tip 2 gradul de insuficiență renală este mai puțin sever [54, 55, 523].

În contrast, dezvoltarea SHR tip 2 nu este dependentă de evenimente acute și se caracterizează printr-o deteriorare progresivă a funcției renale legată de gradul HTP. Pacienții cu ciroză hepatică și SHR tip 2 pot dezvolta în mod spontan SHR de tip 1

manifestat prin insuficiență renală funcțională acută, în cazul în care sunt supuși factorilor precipitanți enumerați mai sus: infecții bacteriene, hemoragia gastrointestinală, paracenteză de volum mare fără compensarea volumului plasmatic etc. [471].

Patofiziologie

Principalele mecanisme fiziopatologice sunt legate de creșterea rezistenței arteriale renale, în special afectându-se cortexul renal, ceea ce duce la hipoperfuzie renală [331, 632] și hipotensiune arterială. Volumul mic al ultrafiltratului este resorbit aproape complet în tubii proximali, în timp ce aproape o cantitate nulă de sodiu ajunge până la anza Henle. Ca urmare, intensificarea activității aldosteronului are o aplicare mică în această fază, iar diureticele standard nu au nici un efect. Datorită activității vasopresinei, urina finală este produsă printr-o natriureză hiperosmolară, iar cantitatea variază între oligurică și anurică. În aceste condiții, sistemul de reglare la nivel local prin intermediul prostaglandinelor, care este de o importanță clinică neînsemnată, joacă un rol esențial în menținerea perfuziei renale reziduale [516]. Eliminarea acestui sistem de reglare (de exemplu, prin administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene) poate avea consecințe nefaste.

Mecanismele principale care conduc la vasoconstricție renală sunt legate de modificările din circulația sistemică, care însoțesc HTP [541] și sunt reprezentate de scăderea rezistenței vasculare periferice cu vasodilatație ulterioară, hipervolemie centrală și circulație hiperkinetică. Aceste modificări duc la activarea mecanismelor compensatorii și anume a SNS, a SRAA și a vasopresinei. În plus, adenzina care are un efect vasodilatator în majoritatea țesuturilor – în rinichi produce vasoconstricție [351]. Acțiunea directă a SNS și a SRAA stimulează, de asemenea, reabsorbția sodiului în tubii proximali.

Vasoconstricția renală în sine nu este suficientă pentru dezvoltarea SHR. Hipotensiunea arterială este factorul cheie, care dacă chiar nu atinge valori de șoc, provoacă vasoconstricție renală simultană și hipoperfuzie renală cu scăderea filtrației glomerulare [420]. Astfel, debitul cardiac joacă un rol important în instalarea SHR. După cum a fost menționat mai sus, debitul cardiac în ciroza hepatică este, de regulă, crescut, dar poate fi normal sau scăzut [511, 512]. Debitul cardiac crescut apare compensator având ca scop prevenirea reducerii severe a

volumului circulant efectiv care apare din cauza vasodilatației arteriale splanhnice. De asemenea, debitul cardiac crescut contribuie la menținerea perfuziei renale în SHR [24]. În ciroza hepatică avansată se dezvoltă așa-numita "cardiomiopatie cirotică" care se caracterizează, după cum s-a menționat, prin reducerea răspunsului sistolic și diastolic la stimuli de stres, dereglări electrofiziologice de repolarizare și dilatarea camerelor cordului. Aceste fenomene patologice care, de regulă, sunt manifeste în stadiul terminal al cirozei, favorizează hipoperfuzia renală [53, 416].

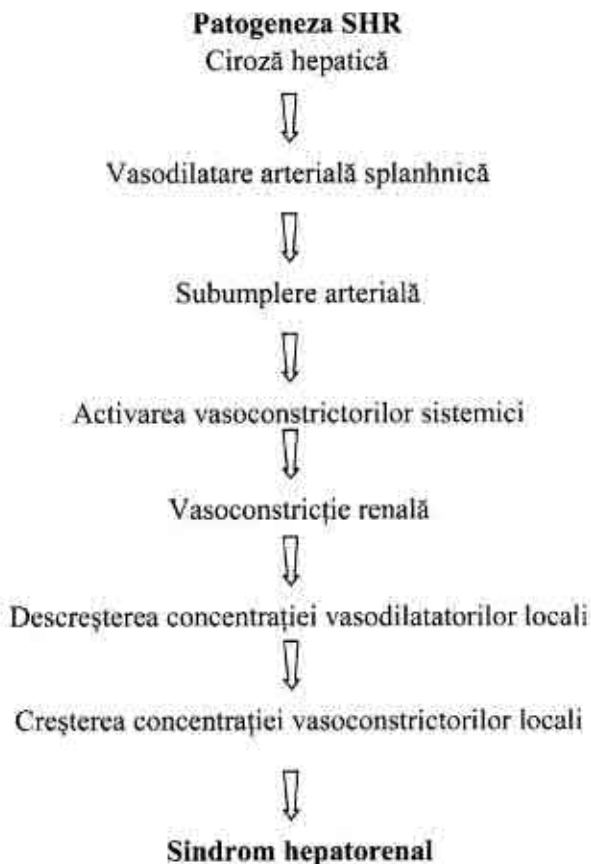
Cavasi și colegii săi au cercetat precursorul peptidei cerebrale natriuretice (TN-ProBNP) la pacienții cu ciroză hepatică. Autorii au inclus în studiu 88 de pacienți cu ciroză hepatică, care au fost divizați în 3 grupuri: pacienți fără ascită, pacienți non-azotemici cu ascită și pacienți cu SHR. Nivelurile serice ale TN-ProBNP au fost crescute semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică avansată și a corelat pozitiv cu intervalul QTc și scorul Child-Pugh, ceea ce dovedește legătura dintre funcția cardiacă și severitatea cirozei hepatice. A fost evidențiată o corelație între nivelurile serice ale TN-ProBNP și funcția renală. Cercetătorii au ajuns la concluzia că nivelurile crescute ale TN-ProBNP la pacienții cu ciroză hepatică indică asupra prezenței disfuncției cardiace care, la rândul ei, are un rol important în patogeneza SHR [96].

Pe de altă parte, asocierea infecțiilor bacteriene poate duce la eliberarea de endotoxine și sintetizarea substanțelor biologic active, cum ar fi citokinele inflamatorii, NO, CO și altele, care pot afecta și mai mult funcția cardiacă la pacienții cu boală hepatică în stadiul terminal [59].

Teoria conform căreia ar exista o legătură între circulația portală și cea renală nu a fost dovedită experimental, cu toate că anterior au fost publicate câteva studii în care este menționată legătura dintre vasoconstricția renală (însoțită de modificări ale funcției renale cu retenție de sodiu și apă) și presiunea portală crescută [279, 327].

Modificările circulațoare caracteristice pentru ciroza hepatică pot fi observate chiar și în stadiile precoce ale procesului patologic, iar SHR trebuie să fie privit ca punctul culminant al acestor modificări. Stadiul de ascită refractară, de asemenea, constituie un punct important de cotitură în dezvoltarea SHR. Totuși SHR poate apărea și la pacienții cu ciroză hepatică neavansată, cu un scor Child-Pugh 8 sau chiar mai mic, dar la care s-au suprapus factori precipitanți (infecții bacteriene, hemoragii digestive masive etc.) Deci un pacient cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B are același risc de dezvoltare a SHR ca un pacient în clasă Child-Pugh C. În

acest sens, valoare prognostică bună o are determinarea activității SNS (noradrenalina plasmatică), activității SRAA [202] sau a rezistenței în artera renală (aprecierea ultrasonografică a "indexului de rezistență" [477]. Suplimentar, risc crescut de apariție a SHR au pacienții cu boală hepatică avansată și ascită, cu hiponatremie de diluție, cu tahicardie și presiune arterială medie scăzută.



Diagnosticul SHR

Teste specifice de diagnostic care ar delimita cu certitudine SHR de alte cauze ale insuficienței renale ce pot apărea în ciroza hepatică nu există.

Criteriile pentru diagnosticarea SHR au fost revizuite de către Clubului Internațional al Ascitei [522] și sunt următoarele:

- Ciroză hepatică cu ascită
- Creatinina serică $>1,5$ mg/dl sau >133 $\mu\text{mol/l}$
- Excreția sodiului urinar scăzută (<10 mEq/l/zi)
- Absența stării de șoc
- Nu au fost administrate medicamente nefrot toxice
- Absența afectării parenchimotoase manifestate prin prezența proteinuriei >500 mg/24 ore, hematuriei microscopice >50 de eritrocite în câmpul de vedere și/sau a modificărilor renale ecografice
- Nu s-a obținut o ameliorare susținută a creatininei serice (descreștere la un nivel mai jos de 133 $\mu\text{mol/l}$) după administrarea a cel puțin 2 zile de diuretice și expansiune de volum cu soluție de albumină (doza recomandată de albumină este de 1 gram/kg masă corp/24 ore, doza maximă fiind de 100 g/24 ore).

Cele mai importante modificări în urma revizuirii criteriilor de diagnosticare a SHR au fost următoarele:

- Criteriile de diagnostic minore nu mai sunt considerate esențiale pentru stabilirea SHR
- Infecțiile bacteriene în curs nu sunt un criteriu de excludere a SHR
- Clearance-ul creatininei nu mai este considerat ca un test specific pentru diagnosticarea SHR.

În boala hepatică avansată multiple cauze pot contribui la apariția insuficienței renale: hipovolemia, șoc hemoragic sau septic, administrarea medicamentelor nefrot toxice, insuficiență renală de origine parenchimotoasă (care apare, de exemplu, în glomerulonefrite). Însă, insuficiența renală în ciroza hepatică apare, de regulă, în lipsa factorilor enumerați mai sus. La pacienții cu ciroză hepatică a fost observată o sensibilitate mai mare la ischemie din cauza dereglărilor vasculare [604].

SHR este o complicație a cirozei hepatice, care pune în pericol viața pacientului și se clasifică în două tipuri în funcție de evoluția clinică. Tipul I al SHR se caracterizează printr-un declin rapid și progresiv al funcției renale, măsurată prin dublarea nivelului creatininei serice la un nivel mai mare de 2,5

mg/dl sau o scădere a clearance-ului creatininei de la momentul inițial cu 50% până la un nivel mai mic de 20 ml/min în mai puțin de 2 săptămâni. Pacienții cu tipul 2 al SHR prezintă o scădere a funcției renale exprimată prin creșterea nivelului creatininei serice mai mare de 1,5 mg/dl, dar care nu corespunde criteriilor diagnostice pentru SHR tip 1. Tipul 2 al SHR are o evoluție mai cronică și un prognostic mai bun. Atributul indispensabil al acestei forme de SHR este ascita cu un răspuns slab la administrarea diureticelor sau ascită refractară la diuretici. Durata medie de supraviețuire a unui pacient cu SHR tip 1 este de aproximativ 2 săptămâni, iar pentru SHR tip 2 este de 4-6 luni. Rata de supraviețuire a pacienților cu ciroză hepatică și ascită fără alterarea funcției renale este semnificativ mai mare versus pacienților cu SHR. Recuperarea spontană a funcției renale la pacienții cu SHR este rară în cazul în care nu există o îmbunătățire a funcției hepatice.

Transplantul de ficat și SHR

Cel mai eficace tratament pentru SHR este transplantul de ficat, dar mulți pacienți decedază înaintea de aplicarea acestei metode radicale de tratament, în primul rând din cauza supraviețuirii reduse a pacienților cu SHR și penuriei de organe. Pacienții cu SHR necesită a fi tratați anterior de efectuarea transplantului hepatic, deoarece a fost dovedit că acești pacienți au o rată de supraviețuire mai joasă decât pacienții transplantați fără SHR preexistent. Pacienții cu SHR înainte de transplant de ficat necesită mai frecvent atât terapie intensivă, comparativ cu cei fără SHR (90% vs 33,4%, $p < 0,001$), cât și dializă (32,2% vs 1,5%, $p < 0,001$). La pacienții cu ciroză hepatică și SHR, în comparație cu omologii lor fără SHR, este drastic redusă filtrația glomerulară (19,9 vs 97,1 ml/min, $p < 0,001$), iar bilirubinemia este crescută (17,2 mg/dl vs 9,37 mg/dl, $p = 0,007$). Postoperator acești pacienți petrec mai multe zile în terapia intensivă (20,8 vs 4,4 zile, $p = 0,001$) și un procent mai mare de pacienți necesită dializă în perioada postoperatorie (57,9 vs 11,1%, $p = 0,001$) [135, 216]. *Josefsson și alții* au cercetat 202 pacienți cu ciroză hepatică, candidați pentru transplant de ficat [282]: insuficiență renală a fost identificată la 24% (48/202) de pacienți în perioada pretransplant. Disfuncții cardiace au fost depistate la 28% (56/202) de pacienți transplantați și, de regulă, dereglările cardiovasculare au apărut la pacienții la care SHR a fost

diagnosticat în perioada pretransplant. Analiza de regresie Cox a identificat în calitate de predictorii independenți ai disfuncțiilor cardiovasculare prezența insuficienței renale și prelungirea intervalului QTc în perioada pretransplant.

Ruiz și alții în cadrul Institutului Regional de Transplant Hepatic Baylor a identificat 130 de pacienți cu SHR care au fost supuși transplantului de ficat pe o perioadă de 10 ani (începând cu ianuarie 1995 până la decembrie 2004) cu o incidență de 9% [510]. Din numărul total de subiecți cercetați, 13 pacienți au dezvoltat SHR tip 1 și 117 pacienți – tip 2. În întregul grup de cercetare, ratele de supraviețuire a pacienților la 1 an, 3 ani și 5 ani după transplant au fost de 74%, 68%, și 62%, respectiv. Supraviețuirea a fost semnificativ mai joasă la pacienții cu SHR în comparație cu pacienții non-SHR supuși transplantului hepatic în aceeași perioadă de studiu ($p=0,0001$). Conform datelor lui *Distant și Gomwa*, supraviețuirea la 4 ani de la transplant la pacienții care nu au avut SHR atinge 70%, iar la cei care au avut SHR – 60% [135].

Chiar și în ciuda dispariției dereglărilor hemodinamice și neuro-umorale la 1 lună după transplantul hepatic, filtrarea glomerulară se îmbunătățește doar parțial, ajungând la 30–40 ml/min la 1–2 luni posttransplant [214]. Având în vedere că tacrolimusul și ciclosporina pot agrava insuficiența renală, la această categorie de pacienți nu se recomandă administrarea acestor medicamente, decât după 48–72 de ore de la transplantul de ficat.

Tratamentul farmacologic

Cu un deceniu în urmă, prognosticul pacienților cu ciroză hepatică complicată cu SHR era foarte nefavorabil. Conform unor cercetări, rata mortalității ajungea la 100%, iar supraviețuirea atingea două săptămâni de la diagnosticarea acestui sindrom. Însă, implementarea vasoconstrictoarelor în tratamentul SHR atât tip 1, cât și tip 2 au schimbat evoluția acestei complicații grave ale cirozei hepatice [88, 158, 331]. Vasoconstrictoarele sistemice folosite pentru SHR includ analogi ai vasopresinei (ornipresina, terlipresina) [633], analogi ai somatostatinei (octreotidul), agoniști alfa-adrenergici, inclusiv midodrina [151] și noradrenalina [200, 442, 553]. Literatura medicală este invadată de publicații cu referire la tratamentul SHR cu terlipresină, care este un analog al vasopresinei. Unii cercetători au asociat administrarea vasoconstrictoarelor cu transfuzie de albumină, pentru a îmbunătăți eficacitatea tratamentului [147, 495, 501]. Terlipresina a fost aprobată, în

primul rând, pentru tratamentul sângerării variceale acute și are un efect mult mai mare asupra receptorilor vasculari (V_1) decât asupra receptorilor renali ai vasopresinei (V_2). Receptorii V_1 ai vasopresinei sunt într-o concentrație majorată în vasele teritoriului splanhnic și, respectiv, în circulația mezenterică se obține o vasoconstricție mai mare comparativ cu circulația renală sau cu alte sisteme vasculare.

Administrarea terlipresinei în SHR este justificată având în vedere efectul ei de a contracara vasodilatația arterială splanhnică cu creșterea volumului efectiv de sânge arterial, ceea ce conduce la o suprimare a activității sistemelor vasoconstrictoare (în primul rând a SRAA și a SNS) și creșterea ulterioară a perfuziei renale și a filtrației glomerulare. Terlipresina este utilizată intravenos în bolus începând de la o doză inițială de 0,5 mg la fiecare 4–6 ore sau perfuzie intravenoasă continuă cu doza inițială de 2 mg/zi. La pacienții fără o reducere semnificativă a creatininei serice în primele 3 zile de la administrare se recomandă de a dubla doza terlipresinei. Dozele maxime ale terlipresinei utilizate în tratamentul SHR tip 1 sunt de 2 mg la fiecare 4–6 ore intravenos în bolus sau 12 mg/zi în perfuzie intravenoasă continuă.

A fost demonstrat că funcția renală la pacienții cu ciroză hepatică în perioada pretransplant joacă un rol important pentru supraviețuirea pacienților în timpul efectuării transplantului hepatic și în perioada posttransplant [214, 540].

Pacienții cu SHR au o rată mare a mortalității în perioada în care se află în lista de așteptare pentru transplant. În plus, prezența SHR la momentul efectuării transplantului hepatic este asociată cu un prognostic nefavorabil în perioada posttransplant [593].

Prezența SHR denotă, de asemenea, un risc crescut de complicații posttransplant, inclusiv sângerare, suprainfectare etc. Aceste complicații duc la o utilizare mai mare a resurselor medicale, care necesită cheltuieli suplimentare cauzate de creșterea duratei de spitalizare și aflării pacienților o durată mai lungă în unitățile de terapie intensivă. Restuccia și colegii săi au evaluat impactul tratamentului SHR asupra rezultatului transplantului de ficat [491]. Ei au cercetat 9 pacienți cu SHR tratați cu analogi ai vasopresinei și 27 de pacienți fără SHR. Pacienții din ambele grupuri au fost comparabili după

vârstă, stadiul bolii hepatice și programul de terapie imunosupresivă. Supraviețuirea pacienților după 3 ani de la transplant nu a fost diferită statistic semnificativ între cele două grupuri (100% vs 83%, $p=0,15$). S-au constatat diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește incidența insuficienței renale după transplantul de ficat (22% (2/9) vs 30% (8/27)) în primele 6 luni după transplant. Infecții severe (22% vs 33%), rejet acut (33% vs 41%), necesitatea în transfuzie (11 ± 3 vs 10 ± 2 unități) nu au fost semnificativ diferite între cele două grupuri de studiu ($p>0,05$ pentru toate cazurile). Durata aflării în unitățile de terapie intensivă, precum și durata totală a spitalizării, au fost similare între cele două grupuri (6 ± 1 vs 8 ± 1 zile, și 27 ± 4 vs 31 ± 4 zile, respectiv, $p>0,05$ pentru ambele).

Au fost efectuate multe cercetări care vizau eficacitatea terlipresinei în SHR, însă majoritatea din ele întruneau puțini pacienți. *Fabrizi și alții* au evaluat eficacitatea și siguranța terlipresinei în tratamentul SHR [156]. Pe de o parte, ei au estimat frecvența pacienților care au răspuns la tratament, iar, pe de altă parte, au apreciat frecvența reparației SHR după stoparea administrării terlipresinei. Scăderea creatininei la niveluri $<1,5$ mg/dl a fost considerată ca reversibilitate a SHR. Cercetarea a înrolat 10 studii clinice ($n=154$) și a constatat că rata recurenței după stoparea terapiei cu terlipresină este mare, îndeosebi în cazul tipului 2 al SHR, iar pentru tipul 1 rata relapse-ului este mică (0 – 5%).

Pacienții responderi la tratamentul cu terlipresină, dar cu recurență după anularea acestei terapii necesită a fi tratați din nou. Au fost publicate rezultatele a două cercetări unde s-a efectuat tratament pe termen lung cu terlipresină și albumină la pacienții cu recurențe ale SHR tip 1 ($n=6$) [87, 470]. Terapia continuă cu terlipresină și albumină a dat dovadă de eficacitate sporită și a servit ca o punte cu destinația "transplant de ficat" pentru o perioadă de 2 – 8 luni. Nu au fost observate efecte secundare majore în timpul utilizării terlipresinei. La 4 pacienți a fost constatată eficacitate excelentă, având în vedere faptul că în perioada de după transplant de ficat nu s-a dezvoltat insuficiență renală cronică.

Utilizarea terlipresinei în practica clinică este limitată de mai mulți factori. Costul mare al medicamentului și lipsa lui pe piața farmaceutică a mai multor țări reprezintă factorii principali care duc la reducerea capacității de utilizare

a terlipresinei. De asemenea, administrarea terlipresinei poate induce efecte secundare ischemice care necesită întreruperea tratamentului. Este de menționat faptul că pacienții cu SHR sunt predispuși a dezvolta complicații secundare în urma administrării terlipresinei, întrucât ei prezintă disfuncții severe și în alte organe, în afară de ficat și rinichi. *Kim*, împreună cu colegii săi, au descris un caz de necroză ischemică severă a intestinului la un pacient de 46 de ani cu ciroză hepatică, tratat cu terlipresină [296]. Deși pacientului s-a efectuat rezecție intestinală, decesul a survenit din cauza hipotensiunii arteriale și acidozei metabolice. Autorii recomand de a acorda o atenție deosebită pacienților care se plâng de dureri abdominale în timpul tratamentului cu terlipresină. Totuși terlipresina este mai sigură decât alte medicamente vasoconstrictoare (ca, de exemplu, ornipresina). Astfel, este nevoie de o selecție atentă a pacienților și o supraveghere clinică aproape continuă pe tot parcursul tratamentului cu terlipresină. Contraindicațiile de bază pentru utilizarea terlipresinei sunt următoarele: istoric de boală coronariană, cardiomiopatii, aritmii cardiace, boli cerebrovasculare, boli pulmonare obstructive cronice, hipertensiunea arterială și boala arterială obliterantă a membrelor inferioare.

Au fost efectuate încercări de a identifica factorii predictivi ai răspunsului terapeutic al terlipresinei în SHR. Cei mai veritabili predictorii ai răspunsului terapeutic al terlipresinei sunt nivelurile serice inițiale ale creatininei, bilirubinei și creșterea presiunii arteriale medii cu > 5 mmHg la a 3-a zi de tratament. Tratamentul necesită a fi inițiat cât mai curând posibil. De asemenea, în calitate de factori predictivi importanți ai răspunsului terapeutic la terlipresină în tratamentul SHR au fost identificați scorul Child-Pugh, scorul MELD și vârsta tânără a pacientului. A fost constatat că scorul Child-Pugh > 13 puncte are o predicție nefavorabilă pentru răspunsul terapeutic.

La ora actuală există suficiente dovezi convingătoare privind eficacitatea și siguranța utilizării terlipresinei în SHR. Mai mulți cercetători au efectuat meta-analize ale studiilor randomizate controlate cu referire la acțiunea tratamentului comparativ al terlipresinei *versus* placebo asupra funcției renale și asupra supraviețuirii pacienților cu SHR [157, 519]. *Fabrizi*, împreună cu

colegii săi, a identificat 5 studii (n=243) și a constatat că administrarea terlipresinei *versus* placebo crește semnificativ reversibilitatea SHR [157].

Meta-analiza efectuată de *Gluud și alții* cu includerea a 376 de pacienți cu SHR a ajuns la concluzia că administrarea vasoconstrictoarelor reduce semnificativ mortalitatea acestor pacienți. [207]. Totuși supraviețuirea pacienților este legată de gradul de insuficiență hepatică. Descreșterea semnificativă a funcției hepatice este un predictor nefavorabil nu numai pentru răspunsul terapeutic la administrarea terlipresinei, ci și pentru supraviețuirea pacienților.

Deși scopul terapiei vasoconstrictoare în SHR este de a ameliora în mod specific hemodinamica renală, acest efect este de obicei realizat cu o creștere concomitentă a tensiunii arteriale sistemice. O altă meta-analiză a 21 de studii clinice (n=501) a arătat că o creștere a presiunii arteriale medii este puternic asociată cu o scădere a creatininei serice ($r = -0,76$; $p < 0,001$) [617]. Pentru fiecare creștere cu 1 mmHg a PAM, este așteptată o descreștere a creatininei serice cu 0,12 mg/dl, iar fiecare creștere a PAM cu 8,6 mmHg este asociată cu o scădere a creatininei serice cu 1,0 mg/dl. Autorii au sugerat că, în funcție de vasoconstrictorul ales, creșterea PAM cu aproximativ 10 – 15 mmHg în timpul tratamentului vasoconstrictor poate duce la o ameliorare semnificativă a funcției renale. Majoritatea studiilor supuse acestei meta-analize se referă la utilizarea terlipresinei și numai două cercetări sunt dedicate utilizării norepinefrinei. Clinicienii chiar și până acum rămân a fi reticenți în adoptarea norepinefrinei în tratamentul SHR din cauza precauției cu referire la riscul de agravare a hipoperfuziei renale, iar în privința noradrenalinei – din cauza inducerii de către ea a vasoconstricției arteriolelor aferente prin stimularea receptorilor α_1 -adrenergici. Mai multe studii clinice randomizate de dimensiuni mici au raportat că noradrenalina ar putea fi o bună alternativă a terlipresinei în ameliorarea funcției renale [200, 553]. Meta-analiza acestor studii a arătat că noradrenalina și terlipresina au fost la fel de eficiente în tratamentul SHR, însă noradrenalina a fost mai puțin costisitoare decât terlipresina. În aceste studii s-a menționat că noradrenalina crește PAM datorită efectului său asupra receptorilor α_1 -adrenergici, a căror stimulare duce la creșterea rezistenței vasculare sistemice, iar acțiunea ei asupra receptorilor

β_1 -adrenergici mediază efectul său inotrop. Aceste fenomene sunt superioare în comparație cu efectele sale locale asupra circulației renale.

TIPS-ul în SHR

Alternativa terapiei vasoconstrictoare în SHR poate fi considerată TIPS-ul, care este o procedură non-chirurgicală de decompresie portală, folosită la pacienții cu ciroză hepatică complicată, cu sângerare din varice esofagiene sau gastrice care nu răspund la tratamentul endoscopic sau farmacologic. După cum s-a menționat, procedura este efectuată de medicul specialist în radiologie intervențională și constă în plasarea unui șunt portocaval *side-to-side* care leagă venele portale și hepatice în interiorul parenchimului hepatic. Scopul principal al TIPS-ului este de a reduce presiunea portală. De asemenea, TIPS reîntoarce în circulația sistemică o parte din volumul de sânge acumulat în teritoriul splanhnic.

A fost observat că la a 4-a săptămână de la instalarea TIPS-ului, se ameliorează excreția de sodiu urinar și a nivelurilor creatininei serice, iar, în asociere cu diuretice, starea pacienților se îmbunătățește pe termen lung. La acești pacienți cresc volumul urinar, filtrația glomerulară și concentrația serică de sodiu. De asemenea, scad activitatea SRAA, SNS și arginin-vasopresinei, iar circulația renală se ameliorează. Efectul TIPS-ului asupra funcției și hemodinamicii renale a fost investigată în diverse studii la pacienții cu ciroză și ascită refractară [507]. TIPS-ul s-a dovedit a fi eficient chiar și la pacienții cu ciroză și boală renală parenchimotoasă. *Guevara și alții* au fost primii cercetători care au efectuat TIPS la pacienții cu SHR: funcția renală s-a îmbunătățit semnificativ la 6 din cei 7 pacienți cu SHR de tip 1 [231]. *Breusing și alții* au instalat TIPS la 31 de pacienți cu SHR (14 de tip 1 și 17 de tip 2) și au obținut la 77% (24/31) o îmbunătățire susținută în filtrația glomerulară renală. Analiza de regresie Cox a arătat că bilirubina serică ($p < 0,001$) și tipul SHR ($p < 0,05$) au fost predictori independenți de supraviețuire după TIPS [82]. *Testino și alții* au tratat cu TIPS 9 pacienți cu hepatită alcoolică acută severă [594]. Ei au observat că peste 30 de zile de la instalarea TIPS-ului, nivelurile serice ale creatininei au descrescut de la $5,2 \pm 0,9$ mg/dl până la $1,6 \pm 0,6$ mg/dl ($p < 0,04$).

Cu toate acestea, există și unele dezavantaje asociate cu TIPS, inclusiv punctia trans-capsulară cu riscuri de hemoragie și stenoză de șunt. Pacienții cu ciroză avansată nu sunt candidați buni pentru procedura de TIPS, deoarece această categorie de pacienți au un risc major pentru agravarea insuficienței hepatice și/sau a encefalopatiei hepatice. În urma efectuării TIPS-ului, de regulă, are loc ameliorarea multor parametri clinici, biochimici și neuro-morali, însă această îmbunătățire nu este completă.

Dializa în SHR

Inițierea terapiei de substituție renală la pacienții cu tipul I de SHR, care nu sunt candidați pentru transplant de ficat, este controversată din cauza speranței de viață reduse și de o înaltă rată a mortalității, cauzată de efectuarea acestei metode de tratament [215]. Inițial au apărut publicații în care autorii menționau despre creșterea mortalității la pacienții cu ciroză hepatică, cărora s-a inițiat terapie de substituție renală, în parte, riscului crescut de hemoragie și hipotensiune. *Keller* și colaboratorii săi au constatat că pacienții cu ciroză hepatică și SHR care au efectuat terapie de substituție renală au supraviețuit mai mult decât cei cărora nu li s-a aplicat această metodă de tratament, dar 33% din zilele supraviețuite le-au petrecut în staționar [293].

Pentru pacienții cu SHR, care s-au dovedit a fi non-responderi la terapia cu vasoconstrictoare sau TIPS și sunt în lista de așteptare pentru transplant de ficat, terapia de substituție renală poate fi considerată o soluție temporară bună. Decizia referitor la alegerea în calitate de opțiune de tratament a hemodializei intermitente sau a terapiei de substituție renală continuă trebuie să fie individualizată [143, 148]. Pentru tratamentul SHR au fost propuse metode mai noi, cum ar fi dializa MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System), care presupune atașarea unui circuit de dializă cu dializant, la baza căruia este albumina recirculată și perfuzată continuu la nivelul unor coloane de cărbune și rășini schimbătoare de ion, la un circuit clasic de hemofiltrare sau hemodiafiltrare continuă venovenosă. Atașarea filtrului MARS și a circuitului cu dializant – albumină 20% – permite clearance-ul unor toxine care nu străbat membrana filtrelor obișnuite de dializă, dar care sunt fixate pe molecule de albumină: bilirubină, acizi biliari, fenoli, indoli, mercaptani, oxid nitric, aminoacizi aromatici, benzodiazepine endogene, TNF- α , IL-6 etc. Circuitul de hemofiltrare sau hemodiafiltrare continuă venovenosă

realizează, în același timp, suplینirea funcției renale. Dializa cu albumină tip MARS poate fi aplicată ca terapie intermitentă, 6 – 8 ore/zi sau terapie continuă. Într-un studiu randomizat, *Mitzner*, împreună cu colaboratorii săi, au arătat că MARS a crescut supraviețuirea pacienților și, de asemenea, a ameliorat parametrii clinici și biochimici [397]. Într-un studiu publicat în anul 2010, autorii au cercetat influența dializei MARS la pacienții cu SHR tip 1 care anterior nu au răspuns pozitiv la tratamentul cu vasoconstrictoare. La cei 6 pacienți cercetați nu s-a obținut o ameliorare a hemodinamicii sistemice, însă a avut loc o reducere tranzitorie a creatininei serice [654]. Iar rezultatele unui studiu publicat mai recent au arătat că 28% (9/32) de pacienți au răspuns pozitiv la terapia MARS [334].

4.2. CONCLUZII

Modificările hemodinamice în ciroza hepatică sunt reprezentate de cele două tipuri ale SHR, care, de regulă, apar în stadiul avansat al cirozei hepatice. Manifestările clinice sunt determinate de insuficiența renală cu diureză scăzută, retenție de sodiu și apă, edeme și hiponatriemie de diluție [150]. Apariția SHR este asociată cu o supraviețuire mai joasă atât înainte, cât și după transplant de ficat. Transplantul de ficat este cea mai eficientă metodă de tratament pentru SHR. Terlipresina, care reprezintă un analog al vasopresinei, îmbunătățește perfuzia renală prin inducerea vasoconstricției în circulația teritoriului splanhnic [95, 124]. A fost cert dovedit că terapia combinată cu terlipresină și albumină semnificativ ameliorează prognosticul pacienților cu SHR. Tratamentul continuu cu terlipresină efectuat la pacienții cu SHR cu recurență la primul episod de tratament, este o opțiune bună pentru perioada de până la transplantul de ficat. Iar terapia farmacologică combinată (terlipresina plus albumina) reduce rata non-responderilor la pacienții cu relapse [94, 524]. Terapia de substituție renală servește ca o punte până la transplant hepatic la pacienții din lista de așteptare pentru transplant.

5. MODIFICĂRILE HEMODINAMICII CENTRALE ȘI PERIFERICE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ (DATE PROPRII)

5.1. CARACTERISTICA MATERIALULUI CLINIC ȘI A METODELOR DE CERCETARE

Metodele de explorare au presupus investigații clinice, biochimice, hormonale, imunologice și instrumentale. În studiu au fost incluși pacienți cu ciroză hepatică de etiologie virală B, C și D care au constituit lotul de bază (n=384), pacienți cu hepatită cronică virală B, C și D ce au format lotul de comparație (n=50) și subiecți sănătoși (lotul martor, n=50). Lot martor au servit persoane practic sănătoase cu vârstă cuprinsă între 22 și 59 de ani și media $35,8 \pm 3,0$ ani, dintre care 27 de bărbați (68,7%) și 33 de femei (31,3%) fără boli hepatice și gastrointestinale, diabet zaharat, obezitate și boli cardiovasculare. În lotul de comparație vârsta pacienților a fost cuprinsă între 21 și 59 de ani, media fiind $34,0 \pm 2,4$ ani, dintre care 26 de bărbați (56,5%) și 24 de femei (43,5%). Pacienți de vârstă până la 40 de ani au constituit 69,6%.

Vârsta pacienților din lotul de bază a fost cuprinsă între 16 și 59 ani cu media $41,9 \pm 1,0$ ani, dintre care 196 de bărbați (57%) și 188 de femei (43%). Dintre ei pacienți cu vârsta până la 40 de ani au constituit 42,1%.

Din studiu au fost excluși pacienții cu patologie primară a miocardului, pericardului, cardiopatie ischemică, hipertensiune arterială și afecțiuni valvulare ale cordului. Repartizarea bolnavilor în lotul de bază s-a efectuat în baza a trei principii:

- 1) În funcție de stadiul evolutiv al cirozei după clasa Child-Pugh
- 2) În funcție de etiologia cirozei
- 3) În funcție de medicamentele administrate pe parcursul studiului.

La baza aprecierii clasei cirozelor după Child-Pugh s-au aflat următorii parametri: gradul ascitei, gradul encefalopatiei porto-sistemice, nivelurile albuminei serice, bilirubinemiei serice și protrombinei. Scorul Child-Pugh a fost stabilit conform aprecierii punctajului pentru fiecare parametru în parte.

Sindromul asteno-neurotic a inclus următoarele simptome: astenia neuro-psihică, cefalee cu localizare diversă, amețeli, labilitate emoțională, dereglarea

ritmului somnului, slăbirea memoriei și capacității de concentrare a atenției etc.

Sindromul distoniei vegetative a inclus simptomele: aflux de căldură spre față, hiperhidratare regională în fosele subaxilare, palme și tălpi, paliditatea tegumentelor palmelor și tălpilor, parestezii în membrele superioare și inferioare, modificări de dermografism etc.

În *sindromul dispepsiei gastrice* au fost incluse următoarele simptome: senzațiile de greutate în epigastriu, regurgitațiile cu aer și alimente, sughițul, grețurile, voma, inapetența.

Sindromul colecistului inflamăat a inclus: senzația de greutate și durere moderată în zona colecistică exacerbată de alimente colecistokinetice, prurit cutanat și icter tranzitoriu, subfebrilitate periodică, prezența unuia din semnele Lopeni, Orthner, Musse, Marphy, MacKenzie, Ionaș etc.

Sindromul hemoragic a inclus următoarele simptome: epistaxisuri, gingivoragii, peteșii și echimoze.

În tabelul nr. 1 este reprezentată caracteristica clinică a pacienților incluși în studiu.

Tabelul nr.1

Caracterizarea sindroamelor clinice ale pacienților din lotul de bază și lotul de comparație

Sindroame	Ciroză hepatică (n=384)	Hepatitis cronică (n=50)		
	n	%	n	%
Sindrom asteno-neurotic	343	88,9	42	84
Sindrom dispepsiei gastrice	21	5,5	3	6
Sindrom colecistului inflamăat	69	18	10	20
Sindrom algic în hipocondrul drept	97	25,2	23	46 %
Sindrom algic în hipocondrul stâng	85	22,3	6	12
Sindrom hemoragic	112	29,2	4	8

Sindrom hepatomegalie		344	89,5	50	100
Sindrom splenomegalie		384	100	8	16
Sindrom ascitic		132	34,5	—	—
Etiologia	Virus B	156	40,6	18	36
	Virus C	138	35,8	20	40
	Virus D	90	23,6	12	24

După cum se vede din tabelul de mai sus, sindromul asteno-neurotic predomină la majoritatea pacienților atât cu ciroză hepatică (88,9%), cât și cei hepatitici (84%). Dureri nepronunțate în hipocondrul drept (mai mult exprimate prin senzație de greutate în hipocondrii) au prezentat 25,2% din pacienții cu ciroză hepatică și 46% din pacienții cu hepatită cronică. Dureri nepronunțate în hipocondrul stâng au avut 22,3% de pacienți cu ciroză hepatică și doar 12% de pacienți cu hepatită cronică. Sindromul hemoragic la pacienții cu ciroză hepatică a fost găsit în 29,2%, pe când la pacienții cu hepatită cronică în 8%. Aceste date sunt în concordanță cu valorile medii descrescute ale protrombinei, nivelul mediu micșorat al fibrinogenemiei și valorile medii descrescute ale trombocitelor în sângele periferic, depistate la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu.

În tabelul de mai jos este reprezentată caracteristica generală a pacienților cu ciroze hepatice din lotul de bază al studiului.

*Tabelul nr.2
Caracterizarea generală a pacienților cu ciroze hepatice incluși în studiu*

Parametri	Ciroză hepatică (n=384)	
	n	%
Clasa Child-Pugh A	128	33
Clasa Child-Pugh B	135	35
Clasa Child-Pugh C	121	32

Scorul (puncte)	Child-Pugh	8,6±0,3	—
Gradul varicelor eso-gastrice	0	94	24,5
	1	97	25
	2	101	26,5
	3	92	24
Semne endoscopice roșii		68	17,7

În studiu au fost incluși pacienți cu ciroză hepatică în diferite stadii evolutive. Grad avansat al varicelor eso-gastrice a fost determinat la 24% de pacienți cu ciroză hepatică, "semnele roșii" depistându-se doar la 68 de pacienți (17,7%). Etiologia cirozelor e reprezentată de infecția cu virusul B, C și D, aproape uniform.

Se mai poate de menționat că hepatomegalia la pacienții cu ciroză hepatică a fost înregistrată în 89,5% cazuri. La pacienții cu hepatită cronică, hepatomegalia a fost găsită în 100%. Splenomegalia a fost depistată la toți pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu, pe când la pacienții cu hepatită cronică – în 16% de cazuri. Sindromul ascitic a fost prezent la 34,5% de pacienți cu ciroză hepatică. Deci, atât pacienții cu ciroză hepatică, cât și pacienții cu hepatită cronică cercetați au dat dovadă de sindrom asteno-vegetativ și sindrom algic nepronunțat în hipocondrul drept. Spre deosebire de pacienții cu hepatită cronică, pacienții cu ciroză hepatică au prezentat sindrom hemoragic manifest, sindrom algic nepronunțat în hipocondrul stâng, majoritatea absolută a pacienților cu ciroză hepatică au prezentat splenomegalie.

În tabelul de mai jos este reprezentată caracteristica sindroamelor de laborator ale pacienților cu ciroze hepatice și hepatite cronice incluși în studiu.

Tabelul nr.3

Caracterizarea sindroamelor de laborator la pacienții din lotul de bază și lotul de comparație

Sindroame	Ciroză hepatică (n=384)		Hepatitis cronică (n=50)	
	n	%	n	%
Sindrom citolitic	280	72,9	42	84
Sindrom colestatic	203	52,8	12	24
Sindrom hepatopriv	275	71,6	2	4
Sindrom imunoinflamator	355	92,4	35	70
Sindrom de hipersplenism	344	89,6	2	4

Și în cazul pacienților cu ciroză hepatică, și la pacienții cu hepatitis cronică sindromul imunoinflamator a fost manifest (92,4% și 70%). Sindromul hepatopriv și cel de hipersplenism au predominat la pacienții cu ciroză hepatică și au fost găsite doar la 2 pacienți cu hepatitis cronică. Sindroamele citolitic și colestatic s-au manifestat aproape în aceeași măsură atât la pacienții cu ciroză hepatică, cât și la cei hepatitici.

În lotul de bază metodele de cercetare descrise în continuare au fost efectuate inițial și peste 1 lună de tratament. În lotul de comparație și de control metodele de cercetare au fost efectuate numai la etapa inițială. Analizând datele clinice și cele de laborator, au fost evidențiate 5 sindroame hepatice mari și sindromul de hiperaldosteronism secundar

Sindromul de citoliză a fost evaluat după valorile transaminazelor. Activitatea transaminazelor a fost investigată conform metodei optice unificate optimizată cu 2,4-dinitrofenilhidrazină după metoda S. Reitman, S. Frankel în mcmol/oră/ml.

Pentru estimarea *sindromului de coleastăză* a fost utilizat un complex de teste hepatice: bilirubina și fracțiile ei (diazometoda L. Jendrassik, 1936),

colesterolul total (metoda *S. Ilka*, 1962), fosfotaza alcalină (metoda *King Armstrong*).

Caracteristica *sindromului hepatopriv* a fost efectuată cu ajutorul următoarelor teste de laborator: proteina generală (metoda unificată de biuret), albuminele serice (electroforeza pe hârtie după *A.E. Gurvici*, 1955) indicele de protrombină s-a apreciat conform metodei unificate Quik, ureea serică (metoda ureazică unificată).

Pentru diagnosticarea *sindromului imunoinflamator* au fost studiate următorii parametri: analiza sumară a sângelui (metoda unificată), VSH (metoda *Pancenkova*), globulinele α -1, α -2, γ (electroforeza pe hârtie după *A.U. Gurvici*), nivelul imunoglobulinelor serice ale claselor A, M, G (prin metoda imunodifuziei radiale în gel după *Mancini*, 1965), complexe imune circulante (CIC), limfocitele T-totale (rozete E) și subpopulațiile lor: limfocitele T-active (rozete EA), T-teofilinsensibile (rozete EAC), T-teofilinrezistente prin metoda de rozetare spontană cu hematii de oaie, limfocite B prin metoda de rozetare complementară cu hematii de oaie.

Sindromul de hipersplenism a fost evaluat după nivelurile leucocitelor, trombocitelor, eritrocitelor și hemoglobinei în sângele periferic.

Sindromul de hiperaldosteronism a fost determinat prin aprecierea activității reninei și nivelului aldosteronului seric (metoda radioimunologică cu utilizarea reactivelor firmei "Immunotech", Cehia). Calculele au fost efectuate la contorul "Гамма-12", Kiev.

Etiologia cirozelor hepatice și a hepatitelor cronice a fost constatată prin testarea markerilor HBV (AgHbs, anti-Hbs, AgHbe, anti-Hbe, anti-Hbcor total, anti-Hbcor IgM), markerilor HVC (anti-HCV total, anti-HCV IgM), markerilor HDV (anti-HDV total, anti-HDV IgM) prin metoda imunoenzimatică.

Toți pacienții au efectuat fibro-esofago-gastro-duodenoscopie pentru a depista prezența și gradul varicelor eso-gastrice, "semnelor roșii" și gastropatiei portal-hipertensive.

Tuturor pacienților li s-a efectuat ecografie abdominală cu Dopplerografie Duplex Color a trunchiului venei porte (TVP), venei splenice (VSp), arterei hepatice (AH) cu aprecierea dimensiunilor lobilor ficatului, ecogenității și conturului lui,

dimensiunilor splinei, diametrului TVP, VSp, AH, vitezei medii a fluxului sanguin (V_{meanFS}) și volumului fluxului sanguin (V_{oFS}) în aceste vase după metodologia recomandată, utilizând ultrasonograful SSD-2000 MultiView "Aloka" (Japonia). Volumul fluxului a fost calculat după formula:

$V_{oFS} = \text{aria secțiunii transversale a vasului} \times \text{viteza medie a fluxului sanguin portal} \times 0,57$, unde 0,57 este coeficient de variație.

În figurile 5, 6, 7 și 8 sunt prezentate imagini ecografice cu utilizarea Dopplerografiei duplex color, cu ajutorul căreia a fost apreciată direcția fluxului sanguin, viteza fluxului și volumul fluxului sanguin în vasele cercetate.

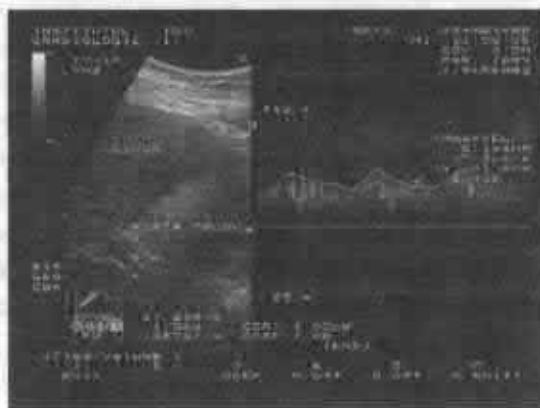


Figura 5. Aprecierea ecografică a diametrului, vitezei medii și volumului fluxului sanguin în trunchiul venei porte

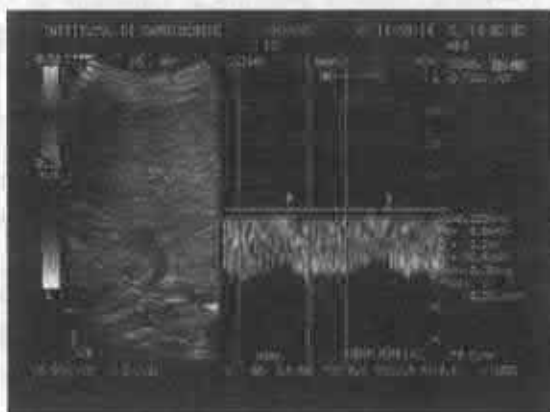


Figura 6. Aprecierea ecografică a diametrului, vitezei medii și volumului fluxului sanguin în vena splenică

Evaluarea parametrilor hemodinamicii centrale a fost efectuată prin metoda ecocardiografie la ultrasonograful SSD-2000 MultiView "Aloka" (Japonia), folosind transductorul de 3,5 MHz cu Doppler pulsatil și Doppler color, prin care s-au determinat în repaus următorii parametri: diametrul atrului stâng (AS), volumul telediastolic (VTD) al ventriculului stâng (VS), volumul telesistolic (VTS) al VS, fracția de ejecție (FE) al VS, indexul cardiac (IC), timpul relaxării isovolumetrică (TRIV) al VS, diametrul ventriculului drept (VD), diametrul atrului drept (AD), timpul accelerării fluxului pulmonar (TAFP), diametrul venei cave inferioare (VCI).



Figura 7. Aprecierea ecocardiografică a diametrelor camerelor cordului

Parametrii ecocardiografici ai funcției sistolice a VS: VTD al VS, VTS al VS și FE a VS au fost apreciați după formula Teichholz în regim M/B din poziție parasternală pe axa lungă a cordului (figura 7).



Figura 8. Aprecierea parametrilor ecocardiografici ai funcției sistolice a VS: VTD, VTS și FE a VS

Parametrii ecocardiografici ai funcției diastolice a VS: viteza maximă a umplerii rapide (V_{maxE}), viteza maximă a contracției atriale (V_{maxA}) și raportul E/A au fost apreciate prin poziționarea eșantionului de control la maximumul separării valvelor mitrale în cavitatea VS secțiunea apicală 4 camere de vizualizare a cordului. TRIV a fost determinat prin poziționarea eșantionului de control în tractul de ejecție al VS în secțiunea apicală 5 camere cu înregistrarea concomitentă în regim Doppler pulsatil a influxului transmitral și a fluxului în tractul de ejecție al VS.

Rezistența vasculară periferică (RVP) a fost apreciată după formula:

$$RVP = Pm/IC,$$

unde Pm este presiunea arterială medie și IC – indexul cardiac.

Presiunea arterială medie a fost calculată după formula:

$$Pm = A/3 + Pd,$$

unde A este presiunea pulsatilă (mmHg);

Pd – tensiunea arterială diastolică (mmHg).

Presiunea pulsatilă a fost apreciată după formula:

$$A = Ps - Pd,$$

unde Ps este tensiunea sistolică.

TAS, TAD și FCC au fost apreciate inițial și pe parcursul studiului.

Testul de efort fizic a fost efectuat folosind treadmill-ul T-600 "Burdick" (SUA). Programarea testului de efort și monitorizarea electrocardiogramei au fost efectuate prin intermediul unității electronice de programare Sicard-460-S "Siemens-Eléma" (Suedia). Electrocardiografia a fost efectuată în 12 derivații standarde prin intermediul electrocardiografului Sicard-460 "Siemens-Eléma" (Suedia). Inițial și la maximum de efort fizic a fost înregistrată ECG în 12 derivații standarde. Testul de efort fizic s-a efectuat conform protocolului Bruce standard (tabelul nr. 4):

Tabelul nr. 4
Etopele efectuării testului de efort fizic (treadmill)

Etapa	Durata (min)	Viteza (km/h)	Panta de înclinare (%)
1	3	2,7	10
2	3	4,0	12
3	3	5,5	14
4	3	6,8	16
5	3	8,0	18
6	3	8,8	20

Protocolul Bruce standard prevede următoarea gradație a METs, conform treptelor efortului fizic (tabelul nr. 5):

Tabelul nr.5
Gradația toleranței la efort fizic conform protocolului Bruce.

Etapa	Durata (min)	METs	METs/min
1	3	5	1.6
2	3	7	1.2
3	3	10	1.1
4	3	12	1
5	3	15	1
6	3	17	0.9

Inițial, la fiecare a 3-a minute și la finele probei de efort fizic au fost monitorizate FCC și TA. Durata efortului fizic a constituit criteriul toleranței la efort.

Pentru evaluarea clasei funcționale a pacienților s-au folosit unități de comensurare a efortului fizic – METs (echivalent metabolic), care reprezintă o unitate convențională a consumului de oxigen de către organismul uman.

$$1 \text{ MET} = 3,5 \text{ ml O}_2 \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}.$$

Metodele de prelucrare statistică. Rezultatele obținute în urma studiului au fost incluse într-o fișă individuală de investigații, ce reprezintă o descriere amănunțită a factorilor etiologici ai maladiei, sindroamelor clinice, de laborator, datelor instrumentale caracteristice patologiei cercetate. Materialul a fost prelucrat logic și statistic, conform programei speciale în secția de statistică a Institutului de Cardiologie din Republica Moldova, șef secție Constantin Jucovschi, cu aprecierea erorii veridice în loturile de bolnavi luați în studiu. Cercetările statistice au fost efectuate utilizând criteriul Student. Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată ca statistic semnificativă. Unele date obținute, în funcție de obiectivele studiului, au fost supuse analizei de corelație tetrahorice "x" și coeficientul de corelație "r". La necesitate au fost efectuate metoda multifactorială dispersă și metoda discriminantă "pas cu pas".

5.2. MODIFICĂRILE PARAMETRILOR HEMODINAMICII CENTRALE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ DE ETIOLOGIE VIRALĂ B, C ȘI D, CLASA CHILD-PUGH A, B ȘI C

Analiza comparativă a parametrilor ecocardiografici ce caracterizează hemodinamica centrală la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală B, C și D, clasa Child-Pugh A, B sau C (lot de bază), la pacienții cu hepatită cronică de etiologie virală B, C și D (lot de comparație) și la subiecții sănătoși (lot martor) a relevat că valorile absolute ale diametrului AS, AD, VD, IC, TRIV, diametrului VCI au fost găsite diferite între loturile de studiu. Indicii de bază,

ce caracterizează hemodinamica centrală a pacienților și subiecților sănătoși incluși în studiu, sunt prezentați în tabelul următor:

Tabelul nr. 6

Indicii hemodinamici principali ai pacienților cu ciroze hepatice, hepatite cronice și subiecților sănătoși incluși în studiu (M±m)

Loturi Parametri	Ciroze hepatice (n=384)	Hepatite cronice (n=50)	Subiecți sănătoși (n=50)
FCC (bătăi/min)	71,8±1,1	67,7±1,5	67,8±2,2
TAS (mmHg)	121,6±1,1	121,1±2,5	121,9±0,9
TAD (mmHg)	70,9±0,7*	72,3±1,4	75,6±1,1
RVP (UC)	32,4±0,7	33,2±1,3	35,6±1,6

Notă:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre lotul de bază și cel de control;

- $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,0001$ – diferența dintre lotul de bază și cel de comparație;

θ - $p < 0,05$; θθ - $p < 0,01$; θθθ - $p < 0,0001$ – diferența dintre lotul de comparație și cel de control.

Din tabelul nr. 6 se observă că FCC și TAS nu au avut diferențe esențiale între loturile de studiu. TAD s-a dovedit a fi scăzută semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică, comparativ cu subiecții sănătoși ($p < 0,05$). Pacienții cu hepatită cronică au dat dovadă de TAD scăzută nesemnificativ, comparativ cu subiecții sănătoși. Deci, se observă următoarele: odată cu progresarea procesului patologic hepatic, crește IC și FCC și scade TAD și RVP. RVP nu a fost găsită modificată semnificativ între grupele de studiu, dar totuși se

observă o tendință de scădere la pacienții cu hepatită cronică, dar în special la cei cu ciroză hepatică (tabelul nr. 6).

Analiza indicilor ecocardiografici ce caracterizează funcția părții stângi ale cordului la pacienții cu ciroză hepatică și la cei cu hepatită cronică incluși în studiu, comparativ cu subiecții sănătoși, evidențiază unele diferențe semnificative.

Tabelul nr.7

Parametrii principali ce caracterizează funcția părților stângi ale cordului la pacienții cu ciroză hepatică, cu hepatită cronică și subiecții sănătoși incluși în studiu (M±m)

Loturi Parametri	Ciroze hepatice (n=384)	Hepatite cronice (n=50)	Subiecți sănătoși (n=50)
Diametrul AS (cm)	4,03±0,3***## #	3,44±0,09	3,42±0,12
VTD al VS (ml)	119,8±2,2	113,1±3,9	113,0±4,8
VTS al VS (ml)	40,1±1,1	36,7±2,1	36,3±2,7
FE a VS (%)	69,2±0,6	67,3±1,2	66,5±1,4
IC (l/min/m ²)	2,98±0,07*	2,72±0,09	2,63±0,07
Vmax E (m/s)	67,3±1,9	65,8±4,3	68,1±4,3
Vmax A (m/s)	68,1±2,0**	66,2±4,6 θ	55,3±2,9
Raportul E/A	1,12±0,07	1,14±0,14	0,98±0,03
TRIV (ms)	98,1±1,4*	98,5±3,0 θ	85,9±2,4

Notă:

* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,0001 – diferența dintre lotul de bază și cel de control;

- p<0,05; ## - p<0,01; ### - p<0,0001 – diferența dintre lotul de bază și cel de comparație;

θ - p<0,05; θθ - p<0,01; θθθ - p<0,0001 – diferența dintre lotul de comparație și cel de control.

În pofida faptului că valorile medii ale diametrului AS au fost găsite în limitele normale, ele s-au dovedit a fi semnificativ crescute la pacienții cu ciroză hepatică atât comparativ cu subiecții sănătoși ($p < 0,0001$), cât și comparativ cu pacienții cu hepatită cronică ($p < 0,0001$). Este de menționat faptul că în lotul nr. 1 au fost găsite valori ale AS mai mari de valorile normale ($> 4,0$ cm) la 159 de pacienți cu ciroză hepatică (41,4%) și numai la un singur pacient cu hepatită cronică (2%). La subiecții sănătoși nu au fost înregistrate valori ale diametrului AS mai mari de 4,0 cm.

Valorile medii ale vitezei maxime (V_{maxA}) a contracției AS la pacienții din lotul nr. 1 au fost semnificativ accelerate comparativ cu subiecții din lotul martor ($p < 0,01$). De asemenea TRIV a fost găsit prelungit statistic semnificativ la pacienții din lotul nr. 1, comparativ cu lotul martor ($p < 0,05$).

Valorile medii ale VTD, VTS și FE al VS nu s-au dovedit a fi semnificativ deosebite între grupele de cercetare. Cu toate acestea, valori ale FE al VS mai mari de 75% (semne ale unei circulații hiperkinetice) au fost găsite la 46 de pacienți (11,9%), pe când la cei cu hepatită cronică numai la un singur pacient (2%), iar toți subiecții normali au avut valori ale FE între 50 și 75%. S-a determinat o dependență semnificativă ($p < 0,05$) între FE a pacienților cu CH și clasa celor din urmă: valori ale FE mai mari de 75% au fost înregistrate în 6% de pacienți cu ciroză hepatică clasa A după Child-Pugh, iar la pacienții cu ciroză hepatică clasa B în 20% de cazuri.

După cum se vede din tabelul de mai , IC s-a dovedit a fi crescut semnificativ ($p < 0,05$) la pacienții cu ciroză hepatică, comparativ cu subiecții sănătoși. La pacienții cu ciroză hepatică s-a determinat o careva dependență statistic nesemnificativă față de stadiul evolutiv al cirozei: dacă valori crescute ale IC mai mult de $4,2$ l/min/m² au fost depistate numai în 2,4% de pacienți cu ciroză hepatică în stadiul evolutiv cirotic A după Child-Pugh, atunci la pacienții în stadiu evolutiv B după Child-Pugh IC mai mult de $4,2$ l/min/m² a fost depistat în 8,2% cazuri.

Paralel se poate menționa că, în studiul nostru, normocardia a fost depistată la 226 de pacienți cu ciroză hepatică (59%), bradicardie – 62 de pacienți cu ciroză hepatică (16,1%) și tahicardie – 96 de pacienți cu ciroză hepatică (25%). Nu s-a evidențiat o dependență semnificativă între valorile TAS, TAD, FCC și stadiul evolutiv cirotic după Child-Pugh. Dar o tendință spre tahicardie s-a observat la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B și C, comparativ cu clasa A. În cazul hepatitelor cronice, situația e puțin alta: normocardie – 40 de pacienți (80%), bradicardie – 4 pacienți (8%), tahicardie – 6 pacienți (12%).

La pacienții cu ciroză hepatică au fost depistate modificări evidente ale funcției părții drepte a cordului.

Tabelul nr.8

Parametrii principali ce caracterizează funcția părților drepte ale cordului la pacienții cu ciroză hepatică, hepatită cronică și subiecții sănătoși incluși în studiu (M±m)

Loturi Parametri	Ciroză hepatică (n=384)	Hepatită cronică (n=50)	Subiecți sănătoși (n=50)
Diametrul AD (cm)	4,35±0,04***###	3,95±0,04 θ	3,74±0,06
Diametrul VD (cm)	2,66±0,03*	2,54±0,04	2,43±0,07
TAFP (ms)	125,8±3,4	138,1±4,8	140,9±5,2
Diametrul VCI (cm)	1,93±0,05***	1,80±0,06 θθ	1,59±0,03

Notă:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre lotul de bază și cel de control;

- $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,0001$ – diferența dintre lotul de bază și cel de comparație;

θ - $p < 0,05$; θθ - $p < 0,01$; θθθ - $p < 0,0001$ – diferența dintre lotul de comparație și cel de control.

Diametrul AD la pacienții din lotul de bază s-a găsit semnificativ crescut atât comparativ cu lotul martor ($p < 0,0001$), cât și cu lotul de comparație ($p < 0,0001$). Valori medii semnificativ crescute au avut loc și în lotul de comparație față de lotul martor ($p < 0,05$). Peste valorile normale ale diametrului AD de 4,0 cm au avut 314 pacienți cu ciroză hepatică (81,8%) și 11 pacienți cu hepatită cronică (22%).

Diametrul VD de asemenea a fost depistat semnificativ modificat în lotul de bază față de lotul martor ($p < 0,05$). Numai că valori crescute ale diametrului VD ($> 2,6$ cm) au avut 152 de pacienți cu ciroză hepatică (39,5%), pe când la

pacienții din lotul de comparație s-au întâlnit numai la 10 subiecți cu hepatită cronică (20%), ca și în cazul determinării diametrului AD.

Diametrul VCI a fost semnificativ mărit la pacienții din lotul de bază comparativ cu subiecții sănătoși din lotul martor ($p < 0,0001$). De asemenea a fost determinată o diferență semnificativă al diametrului VCI între lotul de comparație cu lotul martor ($p < 0,01$). Se poate menționa că în lotul de bază valori ce depășesc valorile normale ale diametrului VCI (mai mult de 2,0 cm) au avut 32% de pacienți cu ciroză hepatică, pe când în grupul de comparație au avut numai 18% de pacienți cu hepatită cronică.

Valorile medii ale TAFP nu s-au prezentat cu diferențe statistic semnificative între loturile de cercetare, dar totuși se observă o tendință de descreștere a TAFP la pacienții cu hepatită cronică și îndeosebi la pacienții cu ciroză hepatică față de subiecții sănătoși.

Testul de efort fizic a determinat modificări semnificative ale timpului efectuării exercițiului fizic (TEEF) și toleranței la efort fizic (TEF) între loturile de studiu: atât între lotul de bază comparativ cu cel martor și cel de comparație ($p < 0,0001$), cât și între lotul de comparație și cel martor ($p < 0,01$):

Tabelul nr. 9

Tolerarea efortului fizic de pacienții și subiecții sănătoși incluși în studiu ($M \pm m$)

Loturi Parametri	Ciroze hepatice (n=384)	Hepatite cronice (n=50)	Subiecți sănătoși (n=50)
TEEF (min)	6,18±0,25***###	8,51±0,3700	10,71±0,53
TEF (MET)	6,3±0,30***###	8,82±0,5100	10,92±0,49

Notă:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre lotul de bază și cel de control;

- $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,0001$ – diferența dintre lotul de bază și cel de comparație;

0 - $p < 0,05$; 00 - $p < 0,01$; 000 - $p < 0,0001$ – diferența dintre lotul de comparație și cel de control.

În tabelul de mai sus se observă următorul fapt: odată cu evoluarea procesului patologic în ficat, odată cu agravarea insuficienței hepatice cronice, scade toleranța la efort fizic. Dacă în lotul martor valorile medii ale TEEF au constituit $10,71 \pm 0,53$ minute, atunci în lotul de comparație ele deja au fost $8,51 \pm 0,37$ minute, iar la pacienții cu ciroză hepatică din lotul de bază aceste valori au coborât la $6,18 \pm 0,25$ minute. Respectiv, TEF scade odată cu progresarea procesului patologic hepatic: dacă în lotul martor valorile medii constituiau $10,92 \pm 0,49$ METs, în lotul pacienților cu hepatită cronică – $8,82 \pm 0,51$ METs, atunci la pacienții din lotul de bază valorile medii constituiau doar $6,3 \pm 0,30$ METs. Toți subiecții sănătoși din lotul martor aveau toleranță înaltă la efort fizic (au suportat un efort fizic mai mare de 9 METs), pe când deja în lotul de comparație TEF înaltă aveau doar 17 pacienți cu hepatită cronică (34%), TEF medie aveau 30 de pacienți (60%) și TEF joasă aveau 3 pacienți (6%). În lotul de bază tabloul s-a dovedit a fi altul: TEF înaltă au avut 48 de pacienți cu ciroză (12,5%), TEF medie aveau 207 de pacienți (53,9) și TEF joasă au avut 129 de pacienți cu ciroză hepatică (33,6%). Se poate concluziona că, odată cu evoluarea procesului patologic în ficat, scade și TEF a pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică. S-a găsit o dependență semnificativă ($p < 0,05$) între clasa stadiului evolutiv al cirozei hepatice și TEF: toleranță joasă la efort fizic au dat dovadă 25% de pacienți cu ciroză hepatică în stadiul evolutiv A, pe când la pacienții cu ciroză hepatică în stadiul evolutiv B TEF joasă a fost fixată în 47% de cazuri, iar pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C au avut TEF joasă în 97% de cazuri.

Analiza parametrilor hemodinamicii centrale la pacienții și subiecții sănătoși incluși în studiu atrage atenția asupra faptului că la pacienții cu ciroză hepatică se modifică în primul rând partea dreaptă a cordului: crește semnificativ diametrul AD, VD, VCI. Se poate menționa faptul că diametrul AD și VCI la pacienții cu hepatită cronică a fost găsit semnificativ crescut comparativ cu subiecții sănătoși. Diametrul AS la pacienții cu ciroză hepatică este semnificativ crescut comparativ cu subiecții sănătoși și cu pacienții hepatitici ($p < 0,0001$). Viteza maximă a contracției atriale (V_{maxA}) a AS e accelerată la pacienții cu ciroză hepatică comparativ cu subiecții sănătoși. De asemenea TRIV s-a dovedit a fi prelungit comparativ cu subiecții din lotul martor. TAD la pacienții cu ciroză hepatică este semnificativ joasă comparativ cu subiecții sănătoși, observându-se și o creștere nesemnificativă a FCC. La pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu IC este semnificativ crescut comparativ cu subiecții sănătoși și crescut nesemnificativ comparativ cu pacienții cu hepatită cronică. Deși

statistic nesemnificativ, însă se observă cert că RVP descrește la pacienții cu hepatită cronică, dar mai pronunțat descrește la pacienții cu ciroză hepatică. Testul de efort fizic a prezentat o micșorare a TEEF și TEF la pacienții cu hepatită cronică și îndeosebi la pacienții cu ciroză hepatică.

În concluzie se poate afirma că odată cu progresarea procesului patologic hepatic, cresc diametrul AD, VD, VCI, AS, valorile IC și FCC. Progresarea procesului patologic hepatic de asemenea scade TAD, RVP și îndeosebi TEF.

5.3. DEREGLĂRILE INDICILOR HEMODINAMICII PORTALE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ DE ETIOLOGIE VIRALĂ B, C ȘI D, CLASA CHILD-PUGH A, B ȘI C

Analiza comparativă a parametrilor ecografici ai hemodinamicii portale înregistrați în repaus, în poziție orizontală, pe foame și la un inspir superficial cu reținerea ulterioară a respirației la pacienții cu ciroze hepatice a relevat că valorile absolute ale diametrului TVP, diametrului VSp, VmeanFS în TVP, VmeanFS în VSp, VmeanFS în AH, VoFS în TVP, VoFS în VSp și VoFS în AH s-au găsit semnificativ modificate comparativ cu lotul martor și cu lotul de comparație.

Între grupele de studiu statistic semnificative s-au dovedit a fi, în primul rând, diferența dintre diametrele vaselor hepatice și VS. După cum se vede din tabelul tabelul nr. 10) pacienții cu ciroză hepatică din lotul de bază au dat dovadă de modificări semnificative ($p < 0,0001$) ale diametrului TVP atât comparativ cu subiecții sănătoși, cât și cu pacienții cu hepatite cronice din lotul de comparație. La rândul ei, diferența valorilor medii ale diametrului TVP între loturile de comparație și martor la fel a fost semnificativă ($p < 0,01$). Analizând datele statisticilor, s-a determinat că pacienții cu ciroză hepatică, ale căror valori ale diametrului TVP erau mai mari de 14,0 mm au constituit 30% ($n=115$). Pacienții cu ciroză hepatică al căror diametru TVP era cuprins între 12,0 mm și 14,0 mm, au constituit 62,7% ($n=241$). Doar 7,3% ($n=28$) de pacienți cu ciroză hepatică au avut diametrul TVP mai puțin de 12,0 mm (pentru confirmarea diagnosticului de ciroză hepatică acestor pacienți li s-a efectuat laparoscopie cu biopsie hepatică). La pacienții cu hepatită cronică, valori normale ale diametrului TVP (până la 12,0 mm) s-au depistat la 70% de pacienți ($n=35$). Valori ale diametrului TVP de la 12,0 mm la 14,0 mm au fost depistate la 14 pacienți (28%) din lotul de comparație și valori mai mari de 14,0 mm

s-a înregistrat la un singur pacient (la acești pacienți, pentru a exclude ciroză hepatică și pentru a confirma hepatita cronică, a fost efectuată biopsia hepatică).

Tabelul nr. 10

Dimensiunile ecografice ale diametrului venii porte, venei splenice și arterei hepatice la pacienții cu ciroză hepatică, la pacienții cu hepatită cronică și subiecții sănătoși incluși în studiu

Loturi Parametri	Ciroză hepatică (n=384)	Hepatită cronică (n=50)	Subiecți sănătoși (n=50)
Diametrul TVP (mm)	13,8±0,2 ***###	11,2±0,3 θθ	10,0±0,2
Diametrul VSp (mm)	11,2±0,1 ***###	8,5±0,2 θθθ	5,9±0,3
Diametrul AH (mm)	5,2±0,09	4,8±0,1	4,7±0,2

Notă:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre lotul de bază și cel de control;

- $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,0001$ – diferența dintre lotul de bază și cel de comparație;

θ - $p < 0,05$; θθ - $p < 0,01$; θθθ - $p < 0,0001$ – diferența dintre lotul de comparație și cel de control.

În lotul de control la toți subiecții sănătoși valorile diametrului TVP au fost sub 12,0 mm, media fiind 10,0±0,2 mm.

Valori medii crescute ale diametrului VSp ($p < 0,0001$) au fost găsite, de asemenea, la pacienții cu ciroză hepatică, comparativ cu pacienții hepatitici din lotul de comparație și subiecții sănătoși din lotul martor. La fel au fost evidențiate valori medii crescute ale diametrului VSp ($p < 0,0001$) la pacienții cu hepatită cronică, comparativ cu subiecții sănătoși. Analizând repartizarea pacienților cu ciroză hepatică după gradul dilatării VSp, se pare a fi interesant de prezentat următoarele date: diametrul VSp mai dilatat de 10,0 mm au avut 57,8% pacienți (n=222), diametrul VSp cuprins între 8,0 mm și 10,0 mm au avut 40,1% pacienți (n=154) și diametrul VSp mai îngust de 8,0 mm au avut 2,1% pacienți cu ciroză hepatică (n=8). Pe când în cazul pacienților cu hepatită cronică aceeași repartizare a avut următorul aspect: diametrul VSp mai dilatat

de 10,0 mm a fost depistat numai la un singur pacient (2%), diametrul VSp cuprins între 8,0 mm și 10,0 mm au avut 78% pacienți (n=39) și diametru mai mic de 8,0 mm au avut 20% pacienți cu hepatită cronică (n=10). În lotul de control la toți subiecții sănătoși valorile diametrului VSp au fost sub 7,0 mm, media fiind $5,9 \pm 0,3$ mm.

Valorile medii ale diametrului AH nu au fost înregistrate cu diferențe statistice semnificative între grupele de studiu, dar totuși la pacienții cu ciroză hepatică ele sunt mai mari decât la pacienții cu hepatită cronică și subiecții sănătoși ($5,2 \pm 0,09$ mm vs respectiv $4,8 \pm 0,1$ mm și $4,7 \pm 0,2$ mm).

Mai modeste s-au dovedit a fi diferențele dintre grupele de studiu ale VmeanFS în vasele cercetate.

Tabelul nr. 11

Valorile ecografice ale vitezei medii a fluxului sanguin în vena portă, în vena splenică și artera hepatică la pacienții cu ciroză hepatică, cu hepatită cronică și la subiecții sănătoși incluși în studiu (M \pm m)

Parametri Loturi	Ciroză hepatică (n=384)	Hepatită cronică (n=50)	Subiecți sănătoși (n=50)
VmeanFS în TVP (cm/s)	16,1 \pm 0,9	22,6 \pm 2,1	20,7 \pm 0,9
VmeanFS în VSp (cm/s)	18,7 \pm 0,7 ***	21,4 \pm 1,7 000	23,3 \pm 0,6
VmeanFS în AH (cm/s)	32,8 \pm 1,5	35,6 \pm 3,6	34,8 \pm 2,5
Direcția fluxului în sistemul portal	Hepatopetal (100% cazuri)	Hepatopetal (100% cazuri)	Hepatopetal (100% cazuri)

Notă:

* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,0001 – diferența dintre lotul de bază și cel de control;

- p<0,05; ## - p<0,01; ### - p<0,0001 – diferența dintre lotul de bază și cel de comparație;

θ - p<0,05; θθ - p<0,01; θθθ - p<0,0001 – diferența dintre lotul de comparație și cel de control.

Semnificativă s-a dovedit a fi diferența dintre valorile medii crescute ale V_{meanFS} în VSp ai pacienților din lotul de bază și lotul de comparație, versus cu subiecții sănătoși ($p < 0,0001$). Valorilor medii ale V_{meanFS} în TVP și AH nu au fost diferite între grupele de studiu. Valorile medii ale V_{oFS} în vasele examinate au fost găsite cu importante modificări semnificative între loturile de studiu. După cum se vede din tabelul nr. 12 între loturile de studiu diferența valorilor medii ale V_{oFS} în vasele cercetate este destul de convingătoare: dacă la subiecții sănătoși s-au înregistrat valori normale ale V_{oFS} în TVP (999 ± 51 ml/min), atunci deja la pacienții cu hepatită cronică acest indice era de 1298 ± 142 ml/min ($p = 0,058$).

Tabelul nr. 12
Valorile ecografice ale volumului fluxului sanguin în vena portă, în vena splenică și artera hepatică la pacienții cu ciroză hepatică, cu hepatită cronică și la subiecții sănătoși incluși în studiu ($M \pm m$)

Loturi Parametri	Ciroză hepatică (n=384)	Hepatită cronică (n=50)	Subiecți sănătoși (n=50)
V_{oFS} în TVP (ml/min)	1469 ± 62 **	1296 ± 139	999 ± 53
V_{oFS} în VSp (ml/min)	1229 ± 52 ***##	755 ± 115 $\theta\theta$	258 ± 15
V_{oFS} în AH (ml/min)	$397,8 \pm 21,7$	$425,1 \pm 51,3$	$332,6 \pm 21,7$

Notă:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre lotul de bază și cel de control;

- $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,0001$ – diferența dintre lotul de bază și cel de comparație;

θ - $p < 0,05$; $\theta\theta$ - $p < 0,01$; $\theta\theta\theta$ - $p < 0,0001$ – diferența dintre lotul de comparație și cel de control.

La pacienții cu ciroză hepatică din lotul de bază valorile medii ale V_{oFS} în TVP erau de 1469 ± 62 ml/min, având o diferență semnificativă cu lotul martor ($p < 0,01$) și o diferență ne semnificativă cu lotul de comparație. Studiind

valorile absolute ale VoFS în TVP, s-a constatat că debit crescut de sânge portal (mai mult de 1200 ml/min) au avut 226 de pacienți cu ciroză hepatică (58,8%), debit normal (900 – 1200 ml/min) de sânge portal – 80 de pacienți cu ciroză hepatică (20,1%) și debit scăzut de sânge portal (mai puțin de 900 ml/min) au avut 78 de pacienți cu ciroză hepatică (21,1%). În lotul pacienților cu hepatită cronică aceste valori s-a repartizat astfel: volum crescut de sânge portal s-a întâlnit la 18 pacienți (36%), volum normal – la 22 de pacienți cu hepatită cronică (44%) și volum scăzut la 10 pacienți (20%).

Valorile medii ale VoFS în VSp au fost găsite esențial crescute la pacienții cu ciroze hepatice comparativ cu pacienții cu hepatită cronică ($p < 0,0001$) și comparativ cu subiecții sănătoși ($p < 0,0001$). Între lotul de comparație și lotul martor la fel s-a găsit o diferență semnificativă: VoFS în VSp la pacienții cu hepatită cronică s-a dovedit a fi crescută semnificativ comparativ cu VoFS în VSp la subiecții sănătoși ($p < 0,01$). Toți pacienții cu ciroză hepatică și 95,7% de pacienți cu hepatită cronică au avut volum sanguin crescut în VSp, pe când la toți subiecții normali acest indice a fost normal.

În concluzie, se poate menționa că la pacienții cu ciroză hepatică, odată cu dilatarea vădită a diametrului venei porte și venei splenice, are loc creșterea V_{meanFS} în VSp, creșterea VoFS în vena portă și îndeosebi în vena splenică. La pacienții cu hepatită cronică, în comparație cu subiecții sănătoși, semnificativ sunt mai dilatate vena portă și vena splenică, e sporită viteza fluxului sanguin în VSp și e crescut VoFS în VSp.

5.4. EVALUAREA EFECTULUI TRATAMENTULUI COMPARATIV CU PROPRANOLOL, ENALAPRIL ȘI LOSARTAN ASUPRA PARAMETRILOR HEMODINAMICII CENTRALE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Pacienții din lotul de bază au fost grupați în 4 subgrupe în funcție de remediul administrat timp de 1 lună: în subgrupa nr. 1 ($n=52$) s-a administrat propranolol, în subgrupa nr. 2 ($n=50$) s-a administrat enalapril și în subgrupa nr. 3 ($n=51$) – losartan (majoritatea pacienților au administrat losartan în doză de 25 mg/24 ore). Pacienților din subgrupa nr. 4 ($n=50$) nu a fost administrat

nici unul din medicamentele sus-numite, în afară de tratamentul administrat tradițional în toate subgrupele, care includea hepatoprotectoare. Vârsta medie a pacienților din subgrupele de cercetare a constituit $41,9 \pm 1,2$ ani. În tabelele nr. 13–15 este reprezentată analiza pacienților din subgrupele de cercetare după vârstă și sex.

Tabelul nr. 13
Repartizarea pacienților din subgrupele de studiu după vârstă

Vârstă/Subgrupe	Subgrupa 1	Subgrupa 2	Subgrupa 3	Subgrupa 4
Vârsta până la 40 de ani	n=23	n=22	n=24	n=24
Vârsta după 40 de ani	n=29	n=28	n=27	n=26

Conform statisticilor, nu a fost o diferență semnificativă după vârstă în subgrupele de studiu.

Tabelul nr. 14
Repartizarea pacienților din subgrupele de studiu după sex

Sex/Subgrupe	Subgrupa 1	Subgrupa 2	Subgrupa 3	Subgrupa 4
Bărbați	n=24	n=23	n=25	n=24
Femei	n=28	n=27	n=26	n=26

După sex, de asemenea nu a fost determinată o diferență semnificativă între subgrupe.

Tabelul nr. 15
Distribuirea pacienților din subgrupele de studiu după sex și vârstă

Subgrupe	Subgrupa 1		Subgrupa 2		Subgrupa 3		Subgrupa 4	
	<40 ani	>40 ani	<40 ani	>40 ani	<40 ani	>40 ani	<40 ani	>40 ani
Bărbați	n=11	n=13	n=10	n=13	n=11	n=14	n=11	n=13
Femei	n=12	n=16	n=12	n=15	n=13	n=13	n=13	n=13

Între subgrupele de studiu nu a fost găsită o diferență semnificativă după sex și vârstă.

Inițial și peste 1 lună de tratament, pacienților le-au fost efectuate Ecocardiografia cu Doppler color, testul ECG de efort (treadmill), ultrasonografia organelor interne cu Dopplerflowmetria sistemului portal și arterei hepatice. Au fost determinate diametrul AS, VTD al VS, VTS al VS, FE a VS, FCC, TAS, TAD, IC, TRIV, diametrul VD, diametrul AD, TAFP, diametrul VCI, RVP, TEEF, TEF, dimensiunile splinei, prezența ascitei, diametrul TVP, VSp, AH, VmeanFS și VoFS în vasele sus-numite, precum și direcția fluxului. De asemenea, a fost apreciat nivelul plasmatic al aldosteronului și al activității reninei.

Tratamentul cu propranolol al pacienților cu ciroze hepatice a fost administrat în doze 30 – 120 mg în 24 ore divizate în trei prize, doza medie pe grup fiind de $45,7 \pm 2,6$ mg/24 ore. Doza medicamentului a fost apreciată individual, respectându-se principiul de reducere a frecvenței contracțiilor cardiace cu 25% din datele inițiale. Administrarea propranololului a modificat semnificativ indicii de bază ce caracterizează hemodinamica centrală.

Tabelul nr. 16

Dinamica indicilor hemodinamici principali ai pacienților cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu propranolol (M±m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
FCC(bătăi/min)	78,6±1,5	63,2±1,2***
TAS(mmHg)	123,1±1,8	107,2±1,7***
TAD(mmHg)	77,7±1,7	66,2±1,2***
RVP(UC)	31,3±1,6	29,7±1,4

Notă:

* - $p < 0,05$;

** - $p < 0,01$;

*** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

Administrarea propranololului timp de 1 lună la pacienții cu ciroză hepatică a descrescut semnificativ FCC ($p < 0,0001$), a micșorat concludent TAS și TAD ($p < 0,0001$). Nu au fost găsite modificări semnificative ale RVP peste 1 lună de tratament.

Mai modestă a fost dinamica parametrilor, ce caracterizează funcția părților stângi ale cordului. După cum se vede din tabelul de mai jos (tabelul nr. 17), unicele modificări semnificative în dinamica părților stângi ale cordului a fost descreșterea diametrului AS ($p < 0,01$), precum și micșorarea IC ($p < 0,01$).

VTD al AS, VTS al AS nu s-au modificat semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu propranolol.

De asemenea nu au suportat schimbări statistic semnificative nici FE al VS, descreșcând neesențial, nici TRIV.

Tabelul nr.17

Dinamica parametrilor principali ce caracterizează funcția părților stângi ale cordului la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu propranolol (M±m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
Diametrul AS (cm)	3,91±0,07	3,77±0,06*
VTD al VS (ml)	116,9±4,7	114,8±4,2
VTS al VS (ml)	37,7±2,4	37,4±2,3
FE a VS (%)	68,9±1,0	68,1±1,2
IC (l/min/m ²)	3,22±0,15	2,81±0,12**
Vmax E (m/s)	0,67±0,04	0,65±0,05
Vmax A (m/s)	0,66±0,05	0,65±0,03
Raportul E/A	1,03±0,07	1,07±0,08
TRIV (ms)	94,1±2,7	94,7±2,9

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

Parametrii ce caracterizează părțile drepte ale cordului au avut unele modificări mai evidente.

Tabelul nr. 18

Dinamica parametrilor principali ce caracterizează funcția părților drepte ale cordului la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu propranolol (M±m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
Diametrul AD (cm)	4,23±0,06	4,09±0,07**
Diametrul VD (cm)	2,56±0,06	2,53±0,05
TAFP (ms)	128,1±4,2	137,1±3,9*
Diametrul VCI (cm)	1,84±0,05	1,78±0,05

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

Tratamentul timp de 1 lună cu propranolol a micșorat semnificativ diametrul VD ($p < 0,01$), nemodificând semnificativ diametrul AD. De asemenea s-a observat o accelerare semnificativă a TAFP ($p < 0,05$).

Testul de efort fizic a prezentat modificări vădite în urma tratamentului pacienților cirofici cu propranolol.

Tabelul nr. 19

Dinamica toleranței efortului fizic la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu propranolol (M±m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
TEEF (min)	5,31±0,39	7,08±0,41***
TEF (MET)	5,59±0,38	7,47±0,42***

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

TEEF, precum și TEF, a crescut semnificativ ($p < 0,0001$) peste 1 lună de tratament.

Deci tratamentul pacienților cu ciroză hepatică cu propranolol a descrescut semnificativ FCC, TAS, TAD, IC, diametrul VD, AS, a accelerat TAFP, totodată semnificativ majorând toleranța la efort fizic.

Tratamentul timp de 1 lună cu enalapril al pacienților cu ciroză hepatică a fost administrat în doze de la 5 mg la 10 mg în 24 ore într-o unică priză matinală, doza medie pe grup fiind de $7,6 \pm 0,5$ mg/24 ore. Doza medicamentului a fost apreciată individual, ținându-se cont de menținerea tensiunii arteriale nu mai jos de nivelul 90/60 mmHg. Ca și în cazul tratamentului cu propranolol, administrarea enalaprilului de asemenea a influențat dinamica indicilor hemodinamici principali, însă cu unele diferențe față de administrarea β -blocantului. Enalaprilul a sporit statistic semnificativ FCC ($p < 0,05$), dar nu atât de vădit ca propranololul. Tensiunea arterială sistolică și diastolică a scăzut esențial ($p < 0,0001$) comparativ cu datele inițiale. De asemenea s-a micșorat semnificativ RVP ($p < 0,0001$).

Tabelul nr. 20

Dinamica indicilor hemodinamici principali ai pacienților cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu enalapril (M \pm m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
FCC(bătăi/min)	68,5 \pm 2,2	73,2 \pm 2,1*
TAS(mmHg)	124,3 \pm 2,8	109,5 \pm 2,4***
TAD(mmHg)	75,6 \pm 1,7	66,2 \pm 1,3***
RVP(UC)	34,1 \pm 1,4	28,7 \pm 1,2***

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

În tabelul nr. 21 este prezentată funcția părții stângi a cordului care nu a suferit modificări în urma tratamentului cu enalapril.

Tabelul nr. 21

Dinamica parametrilor principali ce caracterizează funcția părții stângi ale cordului la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu enalapril (M±m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
Diametrul AS (cm)	3,87±0,06	3,82±0,08
VTD al VS (ml)	114,1±3,9	115,7±4,0
VTS al VS (ml)	37,5±1,8	37,1±1,7
FE a VS (%)	67,4±0,08	67,5±1,0
IC (l/min/m ²)	2,83±0,10	3,01±0,14
Vmax E (m/s)	0,70±0,04	0,72±0,06
Vmax A (m/s)	0,80±0,06	0,82±0,07
Raportul E/A	1,25±0,08	1,21±0,11
TRIV (ms)	98,6±3,5	97,6±3,2

Notă: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,0001 – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

Nu s-au depistat modificări semnificative ale IC în urma tratamentului cu enalapril.

Alta s-a dovedit a fi situația în funcția părților drepte ale cordului după administrarea timp de 1 lună a enalaprilului.

Tabelul nr. 22

Dinamica parametrilor principali ce caracterizează funcția părților drepte ale cordului la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu enalapril (M±m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
Diametrul AD (cm)	4,15±0,07	4,02±0,07**
Diametrul VD (cm)	2,65±0,05	2,57±0,05**
TAFP (ms)	130,5±6,3	128,3±5,3
Diametrul VCI (cm)	1,81±0,05	1,78±0,05

Notă: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,0001 – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

În tabelul prezentat mai sus se evidențiază descreșterea semnificativă a diametrului AD ($p < 0,0001$) și VD ($p < 0,0001$) peste 1 lună de administrare a enalaprilului.

Analiza testului de efort fizic efectuat de pacienții cu ciroză hepatică inițial și peste 1 lună de tratament cu enalapril a semnalat modificări importante.

*Tabelul nr. 23
Dinamica toleranței efortului fizic la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu enalapril (M±m)*

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
TEEF (min)	6,19±0,50	7,47±0,48***
TEF (MET)	6,59±0,47	7,86±0,44***

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența între valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

Enalaprilul esențial a crescut TEEF și TEF la pacienții cu ciroză hepatică ($p < 0,0001$).

Poate fi menționat faptul că administrarea enalaprilului în doze de 5 – 10 mg/24 ore timp de 1 lună la pacienții cu ciroză hepatică descrește semnificativ TAS, TAD, RVP, diametrul AD, VD, totodată majorând toleranța la efort fizic și într-o măsură mai mică sporind FCC.

Tratamentul pacienților cu ciroză hepatică din subgrupa nr. 3 a constatat în administrarea într-o singură priză matinală a losartanului în doze de la 12,5 la 25 mg/24 ore, doza medie fiind 23,8±0,9 mg/24 ore. Alegerea individuală a dozei a ținut cont de principiul neadmiterii descreșterii tensiunii arteriale mai puțin de 90/60 mmHg. Administrarea losartanului a dus la modificări vădite ale indicilor hemodinamici principali.

Tabelul nr. 24

Dinamica indicilor hemodinamici principali ai pacienților cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu losartan (M±m).

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
FCC (bătăi/min)	66,7±1,9	68,0±1,8
TAS (mmHg)	120,5±1,8	107,5±3,4**
TAD (mmHg)	75,3±1,4	65,0±1,4***
RVP (UC)	35,1±1,6	30,1±1,5***

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

Peste 1 lună de tratament cu losartan s-au depistat semnificativ micșorate TAS ($p < 0,01$) și în special – TAD ($p < 0,0001$). Deosebit de semnificativ a descrescut RVP ($p < 0,0001$) în urma tratamentului cu losartan.

Dinamica parametrilor, ce caracterizează părțile stângi ale cordului, a avut deosebiri comparativ cu dinamica subgrupelor descrisă mai sus.

Analiza tabelului de mai jos (tab. nr. 25) denotă creșterea semnificativă a FE a VS ($p < 0,05$) după 1 lună de administrare a losartanului, ce este în raport cu descreșterea semnificativă a VTS a VS ($p < 0,05$). IC a crescut neînsemnat comparativ cu datele inițiale. Alte modificări din partea părții stângi a cordului nu au fost semnificative.

Modificări statistic semnificative ale diametrului AS, volumului telediastolic și telesistolic al VS, a TRIV-ului, precum și a Vmax E și a Vmax A, nu au fost depistate.

Tabelul nr. 25

Dinamica parametrilor principali ce caracterizează funcția părții stângi ale cordului la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu losartan (M±m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
Diametrul AS (cm)	3,80±0,11	3,83±0,09
VTD al VS (ml)	120,0±4,4	119,7±4,7
VTS al VS (ml)	42,3±2,4	39,1±2,3*
FE a VS (%)	65,0±1,3	69,4±1,5*
IC (l/min/m ²)	2,67±0,12	2,75±0,14
V _{max} E (m/s)	0,50±0,03	0,64±0,04
V _{max} A (m/s)	0,56±0,03	0,69±0,06
Raportul E/A	1,07±0,11	1,15±0,11
TRIV (ms)	102,3±3,0	100,1±3,4

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

Parametrii care caracterizează funcția părții drepte a cordului au reacționat cu modificări concludente la administrarea timp de 1 lună a tratamentului cu losartan. În primul rând, a fost depistată o descreștere a valorilor medii ale diametrului cavității AD (4,20±0,09 vs 4,07±0,07, $p < 0,05$). De asemenea, diametrul VD semnificativ a descrescut în urma tratamentului cu losartan (2,59±0,06 vs 2,57±0,05, $p < 0,05$).

Diametrul VCI a descrescut neînsemnat în urma tratamentului cu losartan. La fel și în dinamica TAFP nu au fost înregistrate modificări semnificative peste 1 lună de administrare a antagonistului angiotensinei II.

Tabelul nr. 26

Dinamica parametrilor principali ce caracterizează funcția părții drepte ale cordului la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu losartan (M±m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
Diametrul AD (cm)	4,20±0,09	4,07±0,07*
Diametrul VD (cm)	2,59±0,06	2,57±0,05*
TAFP (ms)	131,7±6,2	136,3±6,0
Diametrul VCI (cm)	1,84±0,06	1,80±0,05

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

Efortul fizic tolerat prost de pacienții cu ciroză hepatică, la administrarea timp de 1 lună a losartanului, a fost tolerat semnificativ mai bine de pacienți.

Tabelul nr. 27

Dinamica toleranței efortului fizic la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu losartan (M±m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
TEEF (min)	7,48±0,49	9,34±0,48***
TEF (MET)	7,75±0,49	9,30±0,49***

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

TEEF și TEF au crescut esențial la pacienții cu ciroză hepatică în urma administrării losartanului ($p < 0,0001$).

Așadar, administrarea losartanului pacienților cu ciroză hepatică timp de 1 lună a descrescut semnificativ în primul rând TAD, RVP, apoi TAS, diametrul AD, VD, VTS al VS. Totodată, au crescut semnificativ FE a VS și îndeosebi toleranța la efort fizic.

Parametrii ce caracterizează hemodinamica centrală de asemenea au fost analizați inițial și peste 1 lună de administrare a tratamentului standard. A fost

observată o dinamică semnificativă a parametrilor principali ai hemodinamicii centrale numai în creșterea FCC ($p < 0,05$).

Tabelul nr. 28

Dinamica indicilor hemodinamici principali ai pacienților cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu terapie standard (M±m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
FCC (bătăi/min)	72,8±3,9	74,0±3,7*
TAS (mmHg)	120,9±2,7	120,5±2,3
TAD (mmHg)	74,5±1,7	74,5±1,7
RVP (UC)	32,6±2,2	32,5±2,2

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

Funcția părții stângi a cordului nu a suportat modificări semnificative peste 1 lună de tratament standard (tabelul 29):

Tabelul nr. 29

Dinamica parametrilor principali ce caracterizează funcția părții stângi a cordului la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu terapie standard (M±m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
Diametrul AS (cm)	4,11±0,14	4,12±0,16
VTD a VS (ml)	122,4±3,9	119,8±2,7
VTS a VS (ml)	39,3±2,5	38,1±2,3
FE a VS (%)	68,1±1,6	68,3±1,4
IC (l/min/m ²)	2,87±0,18	2,88±0,17
Vmax E (m/s)	0,64±0,05	0,62±0,04*
Vmax A (m/s)	0,54±0,04	0,52±0,04
Raportul E/A	0,88±0,09	0,88±0,09
TRIV (ms)	93,1±6,6	93,8±6,3

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

Administrarea terapiei standard timp de 1 lună nu a influențat nici indicii ecocardiografici ai părții drepte a cordului la pacienții cu ciroză hepatică din studiul nostru.

Tabelul nr. 30

Dinamica parametrilor principali ce caracterizează funcția părții drepte a cordului la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu terapie standard (M±m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
Diametrul AD (cm)	4,15±0,07	4,20±0,15
Diametrul VD (cm)	2,65±0,05	2,70±0,12
TAFP (ms)	133,3±6,5	133,2±6,1
Diametrul VCI (cm)	1,95±0,08	1,94±0,08

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

Administrarea tratamentului standard timp de 1 lună a crescut puțin, dar totuși statistic semnificativ TEEF.

Tabelul nr. 31

Dinamica toleranței efortului fizic la pacienții cu ciroze hepatice tratați timp de 1 lună cu terapie standard (M±m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
TEEF (min)	5,53±0,35	5,74±0,37*
TEF (MET)	5,45±0,41	5,55±0,39

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

Deci administrarea timp de o lună a tratamentului standard a crescut puțin, dar statistic semnificativ numai doi indici ce reprezintă hemodinamica pacienților cu ciroză hepatică: FCC și TEEF.

În continuare este prezentată compararea dinamicii parametrilor hemodinamicii centrale între subgrupele de pacienți cu ciroză hepatică tratați cu diferite grupe de medicamente. La pacienții cu ciroză hepatică tratați cu propranolol, reducerea FCC a fost semnificativă ($p < 0,0001$) comparativ cu creșterea FCC în celelalte subgrupe de studiu.

TAS a fost redusă semnificativ în subgrupele de administrare a propranololului ($p < 0,0001$), enalaprilului ($p < 0,0001$) și losartanului ($p < 0,05$), comparativ cu pacienții cirofici din subgrupa de administrare a tratamentului standard. TAD a descrescut semnificativ deopotrivă ($p < 0,0001$) în subgrupele de administrare a propranololului, enalaprilului și losartanului, comparativ cu subgrupa de administrare a tratamentului standard.

Descrășterea IC în subgrupa de administrare a propranololului a fost semnificativă comparativ cu creșterea lui în cazul administrării enalaprilului ($p < 0,0001$) și losartanului ($p < 0,05$).

Administrarea enalaprilului și losartanului la pacienții cu ciroză hepatică a micșorat semnificativ RVP atât comparativ cu administrarea tratamentului standard ($p < 0,01$), cât și cu administrarea propranololului ($p < 0,01$).

Comparația dinamicii parametrilor ce caracterizează funcția părții stângi a cordului este prezentată mai jos. Semnificativă s-a dovedit a fi descrășterea FE a VS la pacienții cărora le-a fost administrat propranolol, comparativ cu creșterea FE a VS la pacienții tratați cu losartan ($p < 0,01$).

Părtea dreaptă a cordului s-a modificat esențial la pacienții cu ciroză hepatică în urma tratamentului de 1 lună cu propranolol, enalapril sau losartan. Se observă și o diferență mare a dinamicii diametrului AD în aceste subgrupe de tratament, comparativ cu subgrupa de administrare a tratamentului standard, dar această diferență este statistic neesențială ($p = 0,05$).

Toleranța la efort fizic a crescut semnificativ la pacienții tratați cu propranolol, enalapril și losartan, comparativ cu pacienții tratați cu terapie standard ($p < 0,0001$).

În concluzie, administrarea *propranololului* timp de 1 lună a influențat mult hemodinamica centrală la pacienții cu ciroză hepatică, comparativ cu alte subgrupe de tratament, îndeosebi descrășcând semnificativ FCC, TAS, TAD, IC, FE a VS. Administrarea *enalaprilului* la pacienții cu ciroză hepatică a micșorat semnificativ TAS, TAD, RVP, comparativ cu alte subgrupe de

tratament. *Losartanul* administrat la pacienții cu ciroză hepatică, comparativ cu administrarea altor preparate, a descrescut semnificativ RVP, TAD și într-o măsură mai mică TAS. Toleranța la efort fizic a crescut semnificativ peste 1 lună de tratament la pacienții cărora li s-a administrat propranolol, enalapril sau losartan, comparativ cu pacienții din subgrupa de administrare a tratamentului standard. *Tratamentul standard* nu a influențat semnificativ hemodinamica centrală a pacienților cu ciroză hepatică.

5.5. EVALUAREA EFECTULUI TRATAMENTULUI COMPARATIV CU PROPRANOLOL, ENALAPRIL ȘI LOSARTAN ASUPRA INDICILOR HEMODINAMICII HEPATICE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Dozele preparatelor administrate în subgrupele de studiu au fost menționate în subcapitolul precedent. Mai jos este prezentată dinamica indicilor ecografici, care caracterizează hemodinamica hepatică. La toți pacienții din subgrupele de studiu inițial și peste 1 lună de tratament s-a înregistrat flux hepatopet în rețeaua sistemului port. Administrarea propranololului timp de 1 lună a cauzat modificări statistice semnificative ale diametrului TVP, VSp, AH și dimensiunilor splinei.

Tabelul nr.32

Dinamica diametrului venei porte și venei splenice, arterei hepatice și a dimensiunilor splinei la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu propranolol (M_{tm})

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
Diametrul TVP (mm)	13,7±0,4	12,9±0,3**
Diametrul VSp (mm)	10,9±0,3	10,5±0,4**
Diametrul AH (mm)	5,1±0,1	5,0±0,1
Dimensiunile splinei (mm)	Longitud.	17,3±0,4
	Transvers	7,5±0,2
		16,6±0,5**
		6,9±0,2**

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

Propranololul semnificativ a descrescut diametrul TVP ($p < 0,01$), deopotrivă cu diametrul VSp ($p < 0,01$) peste 1 lună de utilizare. De asemenea au descrescut concludent și dimensiunile longitudinale și transversale ale splinei ($p < 0,01$).

Dopplerflowmetria TVP, VS și AH a fixat unele modificări esențiale, care au avut loc în urma tratamentului de 1 lună cu propranolol (tabelul nr. 33).

Administrarea propranololului a încetinit semnificativ viteza fluxului în vena portă ($p < 0,01$) și splenică ($p < 0,01$), concomitent micșorând debitul sanguin în aceste vase ($p < 0,01$). Deși se observă o descreștere a VmeanFS și a VoFS în AH, ea nu s-a dovedit a fi statistic concludentă.

Tabelul nr. 33

Dinamica vitezei medii a fluxului sanguin și volumului fluxului sanguin în vena portă, în vena splenică și în artera hepatică la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu propranolol (M±m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
VmeanFS în TVP (cm/s)	23,4±1,6	19,8±1,3**
VmeanFS în VSp (cm/s)	20,8±1,1	17,3±0,9**
VmeanFS în AH (cm/s)	34,6±4,2	31,9±2,6
VoFS în TVP (ml/min)	1563,5±136,1	1183,2±96,6**
VoFS în VSp (ml/min)	1259,9±113,9	928,6±81,7**
VoFS în AH (ml/min)	436,0±69,0	368,1±41,2

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența între valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

Așadar, administrarea propranololului timp de 1 lună la pacienții cu ciroză hepatică a descrescut semnificativ diametrele TVP, VSp, a încetinit semnificativ viteza sângelui în TVP și VSp, totodată micșorând VoFS în TVP și VSp.

Tratamentul cu enalapril timp de 1 lună, efectuat la pacienții cu ciroză hepatică, a modificat semnificativ unii parametri ai hemodinamicii portale.

Tabelul nr. 34

Dinamica diametrului venei porte, venei splenice, arterei hepatice și a dimensiunilor splinei la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu enalapril (Mzm)

Parametri		Inițial	Peste 1 lună de tratament
Diametrul TVP (mm)		12,9±0,3	12,2±0,3***
Diametrul VSp (mm)		10,7±0,3	9,8±0,2***
Diametrul AH (mm)		5,0±0,1	5,0±0,1
Dimensiuni ale splinei (mm)	Longitud.	16,5±0,3	15,6±0,3***
	Transvers.	6,8±0,1	6,3±0,1***

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

Enalaprilul administrat timp de 1 lună la pacienții cu ciroză hepatică a descrescut semnificativ diametrul TVP ($p < 0,0001$), VSp ($p < 0,0001$), dimensiunile longitudinale și transversale ale splinei ($p < 0,0001$). Micșorarea în dimensiuni a splinei la pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune portală este un indice de descreștere a gradului de HTP.

Tabelul nr. 35

Dinamica vitezel medii a fluxului sanguin și a volumului fluxului sanguin în vena portă, în vena splenică și în artera hepatică la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu enalapril (Mzm)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
VmeanFS în TVP (cm/s)	21,7±1,4	22,8±1,5
VmeanFS în VSp (cm/s)	20,9±1,2	20,4±1,0
VmeanFS în AH (cm/s)	32,7±1,8	31,0±2,3
VoFS în TVP (ml/min)	1466,3±124,4	1352,7±101,2
VoFS în VSp (ml/min)	1174,7±106,1	929,1±64,1**
VoFS în AH (ml/min)	363,0±26,1	347,0±30,1

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

Dopplerflowmetria a constatat că enalaprilul a modificat semnificativ numai VoFS în VSp ($p<0,01$), descrescând debitul portal cu aproximativ $245,6\pm 67,1$ ml/min. După cum se vede din tabelul de mai sus, nu s-au depistat modificări statistice semnificative ale VmeanFS în TVP, în VSp, în AH, de asemenea ale VoFS în TVP și AH.

Deci, administrarea enalaprilului timp de 1 lună la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu a descrescut semnificativ diametrul TVP, VSp, dimensiunile splinei și VoFS în VSp. Nu au fost modificate semnificativ VmeanFS în vasele cercetate și VoFS în TVP și AH.

Losartanul administrat zilnic într-o singură priză în doze cuprinse între 12,5 și 25 mg/24 ore a influențat important hemodinamica hepatică și în special cea portală.

Tabelul nr. 36

Dinamica diametrului venei porte, venei splenice, arterei hepatice și a dimensiunilor splinei la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu losartan (Mtm)

Parametri		Inițial	Peste 1 lună de tratament
Diametrul TVP (mm)		13,8±0,5	12,7±0,4***
Diametrul VSp (mm)		11,3±0,4	10,2±0,3***
Diametrul AH (mm)		5,2±0,1	5,4±0,4
Dimensiunile splinei (mm)	Longitudin.	16,2±0,4	15,6±0,3**
	Transversal.	6,8±0,2	6,3±0,2**

Notă: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

Peste 1 lună de tratament cu losartan la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu au descrescut vădit diametrele TVP ($p<0,0001$) și VSp ($p<0,0001$), s-au micșorat dimensiunile longitudinale și transversale ale splinei ($p<0,01$).

Analiza examenului dopplerografic nu a evidențiat modificări statistice semnificative ale vitezei fluxului sanguin în vasele cercetate în urma tratamentului cu losartan. S-a determinat o descresștere importantă a VoFS în TVP ($p<0,01$) și VSp ($p<0,01$).

În tabelul nr. 37 se observă o descreștere a VoFS în AH (micșorarea debitului în AH în mediu cu aproximativ $54,0 \pm 29,1$ ml/min), cu toate că această modificare s-a dovedit a fi statistic ne semnificativă ($p=0,08$).

Tabelul nr. 37

Dinamica vitezei medii a fluxului sanguin și a volumului fluxului sanguin în vena portă, în vena splenică și în artera hepatică la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu losartan (M±m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
VmeanFS în TVP (cm/s)	22,0±1,9	20,3±1,5
VmeanFS în VSp (cm/s)	20,3±1,5	20,4±1,4
VmeanFS în AH (cm/s)	32,3±2,3	31,1±3,1
VoFS în TVP (ml/min)	1522,4±173,3	1206,9±122,4**
VoFS în VSp (ml/min)	1303,1±137,4	1058,7±108,5**
VoFS în AH (ml/min)	379,0±31,0	313,0±41,0

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

În concluzie, la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu losartan au descrescut semnificativ diametrele TVP, VSp, dimensiunile splinei, VoFS în TVP și în VSp. Se mai poate menționa și tendința de micșorare a VoFS în AH la acești pacienți.

Administrarea tratamentului standard nu a modificat esențial parametrii ce caracterizează hemodinamica hepatică. Nu au fost găsite diferențe semnificative peste 1 lună de tratament standard ale diametrelor vaselor cercetate. Tratamentul standard timp de 1 lună nu a modificat dimensiunile splinei în această subgrupă de pacienți.

Tabelul nr. 38

Dinamica diametrului venei porte, venei splenice, arterei hepatice la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu terapie standard (M±m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
Diametrul TVP (mm)	13,5±0,3	13,3±0,2
Diametrul VSp (mm)	10,4±0,7	11,1±0,6
Diametrul AH (mm)	5,1±0,1	5,0±0,1

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

Peste 1 lună de administrare a tratamentului standard dopplerflowmetria sistemului port și arterei hepatice a înregistrat modificări semnificative numai ale V_{meanFS} în TVP ($p < 0,05$). Modificări ale altor parametri nu au fost depistate în vasele studiate.

Tabelul nr. 39

Dinamica vitezei medii a fluxului sanguin și volumului fluxului sanguin în vena portă, în vena splenică și în artera hepatică la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu terapie standard (M±m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament
V_{meanFS} în TVP (cm/s)	27,7±2,5	27,4±2,3
V_{meanFS} în VSp (cm/s)	23,5±2,2	22,9±2,0*
V_{meanFS} în AH (cm/s)	44,7±5,1	42,9±4,5
$VoFS$ în TVP (ml/min)	1748,1±170,3	1758,9±152,2
$VoFS$ în VSp (ml/min)	1514,5±269,3	1482,3±247,1
$VoFS$ în AH (ml/min)	519,0±67,2	477,1±55,0

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

În continuare e prezentată comparația dinamicii parametrilor, ce caracterizează hemodinamica portală peste 1 lună de tratament cu diferite grupe de medicamente. Diferențe semnificative au fost găsite la pacienții cu ciroză hepatică tratați cu propranolol, enalapril și losartan în primul rând, comparativ cu pacienții din subgrupa tratamentului standard.

Diametrul TVP la pacienții cu ciroză hepatică tratați cu propranolol și enalapril a scăzut semnificativ ($p < 0,01$), comparativ cu pacienții tratați cu terapie standard. Mai concludent a scăzut diametrul TVP al pacienților cu ciroză hepatică, cărora le-a fost administrat losartan ($p < 0,0001$), comparativ cu subgrupa nr. 4. Diametrul VSp la pacienții tratați cu propranolol a scăzut semnificativ ($p < 0,05$) comparativ cu subgrupa nr. 4. Scăderea diametrului VSp la pacienții din subgrupa administrării losartanului a fost statistic mai convingătoare ($p < 0,01$) comparativ cu dinamica diametrului VSp la pacienții tratați cu tratament standard, decât în cazul administrării propranololului sau enalaprilului. Dimensiunile splinei au scăzut aproape deopotrivă în subgrupele de administrare a propranololului, enalaprilului și losartanului, comparativ cu subgrupa de administrare a tratamentului standard.

Comparația dinamicii V_{meanFS} în vasele cercetate peste 1 lună de tratament arată o diferență semnificativă a vitezei sângelui în TVP și VSp. Scăderea V_{meanFS} în TVP la pacienții cu ciroză hepatică în urma tratamentului cu propranolol e semnificativă comparativ cu creșterea vitezei în subgrupa de administrare a enalaprilului ($p < 0,01$) și cu scăderea V_{meanFS} în subgrupa de administrare a tratamentului standard. Scăderea V_{meanFS} în VSp la administrarea propranololului este semnificativă comparativ cu scăderea vitezei sanguine în VSp la pacienții tratați cu enalapril.

Scăderea V_{oFS} în TVP la pacienții cu ciroză hepatică tratați cu propranolol a fost semnificativă comparativ cu mărirea neînsemnată a V_{oFS} în TVP ($p < 0,01$) și scăderea fluxului sanguin la pacienții tratați cu enalapril ($p < 0,01$). Scăderea V_{oFS} în VSp la pacienții tratați cu propranolol e statistic semnificativă cu scăderea neînsemnată a fluxului sanguin tratați cu terapia standard.

Administrarea losartanului a scăzut semnificativ V_{oFS} în TVP ($p < 0,05$) comparativ cu modificările V_{oFS} în TVP în urma administrării tratamentului standard. Modificările V_{oFS} în AH ce au avut loc peste 1 lună de tratament nu au fost cu diferențe între subgrupele de studiu.

În concluzie, administrarea propranololului timp de 1 lună la pacienții cu ciroză hepatică, comparativ cu administrarea celorlalte preparate, a scăzut mai mult V_{meanFS} în TVP și VSp și V_{oFS} în TVP. Administrarea enalaprilului a

crescut comparativ cu alte preparate VmeanFS în TVP. *Administrarea losartamului* timp de 1 lună, comparativ cu alte preparate, a descrescut cel mai bine diametrul TVP și VSp, a micșorat vădit debitul portal. *Administrarea tratamentului standard* nu a influențat semnificativ asupra parametrilor ce caracterizează hemodinamica portală.

5.6. DINAMICA INDICILOR SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENZINĂ-ALDOSTERON LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ ÎN URMA TRATAMENTULUI CU PROPRANOLOL, ENALAPRIL ȘI LOSARTAN

Pacienților cu ciroză hepatică divizați în subgrupe conform preparatelor administrate, după cum a fost descris în subcapitolele precedente, au fost apreciate inițial și peste 1 lună de tratament valorile potasiului, sodiului, clorului, calciului, magneziului, aldosteronului și activității reninei. În subgrupa de administrare a propranololului nu s-au descoperit modificări semnificative peste 1 lună de tratament al nivelului seric al potasiului, sodiului, calciului, magneziului.

Tabelul nr. 40

Dinamica modificărilor electrolitice și ale indicilor sistemului renină-angiotenzină-aldosteron la pacienții cu ciroze hepatice tratați timp de 1 lună cu propranolol (M±m)

Indici	Subgrupa nr. 1	
	Inițial	Peste 1 lună
Potasiu(mmol/l)	3,95±0,11	4,06±0,08
Sodiu(mmol/l)	140,1±1,3	140,8±1,2
Clor(mmol/l)	101,9±0,7	102,5±0,8
Calciu (mmol/l)	2,16±0,04	2,13±0,03
Magneziu (mmol/l)	0,76±0,02	0,77±0,02
Aldosteron (pg/ml)	196,4±45,0	176,8±39,1*
Activitatea reninei (ng/ml/oră)	0,86±0,29	1,73±0,90**

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

Este necesar de menționat faptul că tratamentul pacienților cu ciroză hepatică cu propranolol timp de 1 lună a descrescut semnificativ nivelul plasmatic al aldosteronului ($p < 0,05$) și a crescut semnificativ activitatea reninei plasmatice ($p < 0,01$).

Administrarea enalaprilului la pacienții cu ciroză hepatică în doze 5 – 10 mg/24 ore timp de 1 lună a modificat important atât nivelul electroliților plasmatici, cât și nivelul plasmatic al aldosteronului și activității reninei plasmatice.

Tabelul nr. 41

Dinamica modificărilor electrolitice și a indicilor sistemului renină-angiotenzină-aldosteron la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu enalapril (M±m)

Indici	Subgrupa nr. 2	
	Inițial	Peste 1 lună de tratament
Potasiu (mmol/l)	3,89±0,07	4,30±0,06***
Sodiu (mmol/l)	140,0±1,3	135,1±0,8***
Clor (mmol/l)	101,7±0,8	102,6±0,5
Calciu (mmol/l)	2,17±0,03	2,21±0,02*
Magneziu (mmol/l)	0,72±0,02	0,76±0,02***
Aldosteron (pg/ml)	111,8±19,9	71,4±15,8**
Activitatea reninei (ng/ml/oră)	0,67±0,15	1,48±0,49**

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

Tratamentul cu enalapril a crescut semnificativ nivelul plasmatic al potasiului ($p < 0,0001$), magneziului ($p < 0,0001$), calciului ($p < 0,05$), descrescând important nivelul seric mediu al sodiului ($p < 0,0001$). Totodată, s-a depistat o descreștere semnificativă a concentrației plasmatice a aldosteronului ($p < 0,01$) și o creștere semnificativă a activității reninei plasmatice ($p < 0,01$).

Administrarea losartanului timp de 1 lună în doze 12,5 – 25 mg/24 ore la pacienții cu ciroză hepatică a modificat nivelul plasmatic al electroliților: au crescut semnificativ nivelurile plasmatice ale potasiului ($p < 0,0001$), ale magneziului ($p < 0,01$) și a descrescut esențial nivelul sodiului ($p < 0,0001$).

Tratamentul cu losartan al pacienților cu ciroză hepatică foarte semnificativ a scăzut nivelul plasmatic al aldosteronului ($p < 0,0001$), crescând paralel activitatea reninei plasmatice ($p < 0,01$).

Este interesant de menționat faptul, că activitatea reninei plasmatice la pacienții cu ciroză hepatică a fost depistată crescută odată cu descreșterea nivelului plasmatic al sodiului, al potasiului și a nivelului seric al aldosteronului.

Tabelul nr. 42

Dinamica modificărilor electrolitice și a indicilor sistemului renină-angiotenzină-aldosteron la pacienții cu ciroze hepatice tratați timp de 1 lună cu losartan

Indici	Subgrupa nr. 3	
	Inițial	Peste 1 lună de tratament
Potasiu (mmol/l)	4,07±0,09	4,44±0,06***
Sodiu (mmol/l)	139,2±1,5	134,7±0,84***
Clor (mmol/l)	101,4±0,8	102,1±0,5
Calciu (mmol/l)	2,19±0,04	2,22±0,03
Magneziu (mmol/l)	0,72±0,03	0,76±0,03**
Aldosteron (pg/ml)	182,9±45,7	119,0±30,8***
Activitatea reninei (ng/ml/oră)	0,69±0,15	1,45±0,44**

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

Terapia standard a pacienților cu ciroză hepatică nu a modificat semnificativ nivelul plasmatic al electroliților, aldosteronului și activității reninei plasmatice.

Tabelul nr.43

Dinamica modificărilor electrolitice și a indicilor sistemului renină-angiotenzină-aldosteron la pacienții cu ciroză hepatică tratați timp de 1 lună cu terapie standard

Indici	Subgrupa nr. 4	
	Inițial	Peste 1 lună de tratament
Potasiu (mmol/l)	3,58±0,04	3,57±0,03
Sodiu (mmol/l)	148,9±0,4	148,1±0,4
Clor (mmol/l)	99,8±0,9	99,5±0,8
Calciu (mmol/l)	1,95±0,05	1,98±0,04
Magneziu (mmol/l)	0,69±0,03	0,69±0,03
Aldosteron (pg/ml)	180,4±18,3	174,7±15,1
Activitatea reninei (ng/ml/oră)	0,93±0,38	0,98±0,45

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

În concluzie, propranololul administrat la pacienții cu ciroze hepatice semnificativ scade concentrația aldosteronului seric ($p < 0,05$). Tratamentul cu enalapril al pacienților cu ciroză hepatică semnificativ crește nivelul plasmatic al potasiului ($p < 0,0001$), al magneziului ($p < 0,0001$), al calciului ($p < 0,05$) și descrește semnificativ nivelul sodiului ($p < 0,0001$). Totodată, administrarea enalaprilului scade concludent nivelul concentrației aldosteronului seric ($p < 0,01$) paralel cu ridicarea activității reninei plasmatice ($p < 0,01$). Tratamentul pacienților cu ciroză hepatică timp de 1 lună cu losartan a descrescut esențial nivelul plasmatic al sodiului ($p < 0,0001$) și al aldosteronului ($p < 0,0001$), înregistrându-se paralel o creștere vădită a nivelului plasmatic al potasiului ($p < 0,0001$), al magneziului ($p < 0,01$) și activității reninei plasmatice ($p < 0,01$). Administrarea tratamentului standard nu a modificat indicii sus-numiți.

Analiza comparației dinamicii valorilor medii ale electroliților cercetați, aldosteronului seric și activității reninei plasmatice la pacienții din subgrupele

de studiu a depistat diferențe semnificative între subgrupele de studiu. Administrarea propranololului la pacienții cu ciroză hepatică a descrescut semnificativ nivelul aldosteronului seric ($p < 0,05$) și a crescut semnificativ nivelul activității reninei plasmatice ($p < 0,01$), comparativ cu administrarea tratamentului standard.

Tratamentul cu enalapril al pacienților cu ciroză hepatică a majorat semnificativ, comparativ cu tratamentul standard, concentrația potasiemiei ($p < 0,0001$), magneziei ($p < 0,05$) și activitatea reninei plasmatice ($p < 0,01$). Totodată, tratamentul cu enalapril a micșorat semnificativ concentrația sodiului ($p < 0,01$) și a aldosteronului plasmatic ($p < 0,01$). Creșterea concentrației potasiemiei, calciemiei și magneziei s-a dovedit a fi semnificativă ($p < 0,05$) comparativ cu situația din subgrupa de administrare a propranololului.

Administrarea losartanului, în comparație cu administrarea tratamentului standard, a crescut semnificativ potasiemia ($p < 0,01$), magnezia ($p < 0,05$) și activitatea reninei plasmatice ($p < 0,01$), descrescând semnificativ concentrația sodiului ($p < 0,05$) și a aldosteronului seric ($p < 0,0001$). Administrarea losartanului, comparativ cu administrarea propranololului, a majorat semnificativ concentrația magneziului ($p < 0,05$) și a micșorat vâdit concentrația sodiului ($p < 0,01$) și a aldosteronului ($p < 0,01$). Tratamentul cu losartan administrat la pacienții cu ciroză hepatică a micșorat semnificativ ($p < 0,05$) mai mult concentrația aldosteronului, decât tratamentul acestui contingent de pacienți cu enalapril. Tratamentul standard timp de 1 lună al pacienților cu ciroză hepatică nu a influențat semnificativ concentrația plasmatice a electroliților studiați, concentrația aldosteronului și activitatea reninei plasmatice.

În concluzie, la pacienții cu ciroză hepatică descreșterea concentrației sodiului și creșterea concentrației potasiului au loc în primul rând în urma tratamentului cu enalapril, apoi al celui cu losartan. Descreșterea concentrației aldosteronului are loc cel mai eficient sub acțiunea tratamentului cu losartan, apoi sub acțiunea celui cu enalapril și, în cele din urmă, sub acțiunea tratamentului cu propranolol. *Activitatea reninei plasmatice* crește aproape deopotrivă sub acțiunea propranololului, enalaprilului și losartanului.

5.7 CORELAȚIA DINTRE INDICII PRINCIPALI AI HEMODINAMICII CENTRALE, AI HEMODINAMICII PERIFERICE ȘI AI INDICILOR BIOCHIMICI AI SINDROAMELOR PATOLOGICE HEPATICE ESENȚIALE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

La pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu s-a determinat existența unei corelații între indicii principali ai hemodinamicii centrale, celei portale și indicii de laborator. În urma unei analize minuțioase, s-au găsit corelații de diferit grad între parametrii studiați la acești pacienți. În primul rând, s-a evidențiat o corelație strânsă între vârsta și sexul pacienților cu indicii ce caracterizează hemodinamica centrală, hemodinamica portală și cu indicii de laborator.

Vârsta pacienților cu ciroză hepatică incluși în studiu a fost găsită într-o corelație directă și cu un grad moderat de corelare cu TAS ($r=0,37$, $p<0,001$), cu TAD ($r=0,44$, $p<0,0001$). Corelație directă, dar slabă a fost depistată între vârsta pacienților și diametrul VD ($r=0,26$, $p<0,01$), AD ($r=0,29$, $p<0,01$), AS ($r=0,29$, $p<0,01$), diametrul VCI ($r=0,23$, $p<0,05$), TRIV ($r=0,26$, $p<0,05$), nivelurile serice ale colesterolului ($r=0,22$, $p<0,05$) și fibrinogenului ($r=0,26$, $p<0,05$). Corelație indirectă și cu grad moderat de corelare a fost găsită între vârsta pacienților cirofici și TEEF ($r=-0,44$, $p<0,0001$), TEF ($r=-0,40$, $p<0,0001$), TAFP ($r=-0,34$, $p<0,01$), iar indirectă și slabă cu diametrul VSp ($r=-0,29$, $p<0,01$). Sexul pacienților cu ciroză hepatică incluși în studiu a determinat o diferență semnificativă a unor indici de laborator și instrumentali. Diferență semnificativă între pacienții de sex diferit au prezentat nivelul trombocitelor, care la femeile cu ciroză hepatică s-a dovedit a fi scăzut, comparativ cu bărbații cu ciroză hepatică ($113,7\pm 6,3$ vs $135,9\pm 7,6 \times 10^9/l$, $p<0,05$). Diametrul TVP la femeile cirofice a fost mai îngust comparativ cu bărbații cu ciroză hepatică ($12,9\pm 0,1$ vs $13,8\pm 0,1$ mm, $p<0,05$), diametrul AH a fost mai îngust la femei, decât la bărbați ($4,97\pm 0,01$ vs $5,16\pm 0,01$ mm, $p<0,05$). VmeanFS în TVP la femei a fost mai sporită, decât la bărbați ($25,28\pm 1,48$ cm/s vs $21,33\pm 1,05$ cm/s, $p<0,05$), de asemenea VmeanFS în VSp la femeile cu ciroză hepatică a fost mai sporită comparativ cu bărbații

cirotici ($22,44 \pm 1,14$ cm/s vs $19,99 \pm 0,77$ cm/s, $p=0,07$). Diametrul AS a depins de sexul pacienților cu ciroză hepatică incluși în studiu: la femei valorile medii s-au dovedit a fi statistic semnificativ mai mici, comparativ cu subiecții de sex opus ($3,77 \pm 0,06$ cm vs $4,00 \pm 0,06$ cm, $p < 0,01$). Valorile medii ale VTD al VS, dar în special ale VTS al VS la bărbați a fost găsit mai mare decât la femei (respectiv, $124,2 \pm 2,8$ ml vs $108,4 \pm 3,2$ ml, $p < 0,001$ și $43,0 \pm 1,3$ ml vs $33,6 \pm 1,5$ ml, $p < 0,0001$). FE a VS statistic semnificativ a fost diferită între bărbați și femei, fiind mai crescută la femei ($65,5 \pm 0,8$ % vs $69,7 \pm 0,8$ %, $p < 0,001$). Valorile medii ale FCC au fost statistic semnificativ diferite între bărbați și femei cu ciroză hepatică incluși în studiu ($68,6 \pm 1,4$ bătăi/min vs $74,7 \pm 1,8$ bătăi/min, $p < 0,001$). De asemenea IC la bărbați s-a dovedit a fi mai mic, decât la femei ($2,77 \pm 0,09$ l/min/m² vs $3,09 \pm 0,10$ l/min/m², $p < 0,05$). Valorile medii ale diametrului VD la bărbați au fost crescute comparativ cu aceleași valori la femeile cu ciroză hepatică ($2,69 \pm 0,05$ cm vs $2,52 \pm 0,04$ cm, $p < 0,01$) și, îndeosebi, valorile medii ale diametrului AD au fost la bărbați mai mari decât la femei ($4,32 \pm 0,05$ cm vs $4,04 \pm 0,06$ cm, $p < 0,001$). Diametrul VCI la bărbați a fost semnificativ mai dilatat decât la femei ($1,91 \pm 0,03$ cm vs $1,77 \pm 0,05$ cm, $p < 0,05$). Valorile medii ale RVP au fost găsite la bărbați mai mari, decât la femei ($34,9 \pm 1,1$ UC vs $30,4 \pm 1,1$ UC, $p < 0,01$), deci RVP descrescută, care a fost descrisă mai sus e mai pronunțată la femei. Atât TEEF, cât și TEF la bărbați a fost mai mare, decât la femei ($p < 0,01$). Diametrul TVP a corelat direct și cu un grad moderat de corelație în primul rând cu VoFS în TVP ($r=0,59$, $p < 0,0001$), cu diametrul VSp ($r=0,36$, $p < 0,001$) și cu un grad slab de corelație cu VoFS în VSp ($r=0,27$, $p < 0,01$), cu VTD ($r=0,25$, $p < 0,01$) și VTS a VS ($r=0,26$, $p < 0,01$). Corelație indirectă și cu un grad moderat de exprimare s-a găsit între diametrul TVP și unii indici de laborator: albuminele serice ($r=-0,39$, $p < 0,001$), fibrinogenul ($r=-0,35$, $p < 0,001$), cu indicele protrombinic ($r=-0,24$, $p < 0,01$), fosfotaza alcalină ($r=-0,24$, $p < 0,05$).

VmeanFS în TVP a corelat direct și puternic cu VoFS în TVP ($r=0,79$, $p < 0,0001$), moderat cu VmeanFS în VSp ($r=0,52$, $p < 0,0001$) și VoFS în VSp ($r=0,46$, $p < 0,0001$).

Tabelul nr. 44

Corelația parametrilor hemodinamicii în vena portă cu indicii de laborator, cu parametrii hemodinamicii centrale și celei portale la pacienții cu ciroză hepatică

Parametri	Diametrul TVP	V _{mean} FS în TVP	VoFS în TVP
	r±mr	r±mr	r±mr
Diametrul AS	- 0,07±0,094	- 0,08±0,094	- 0,11±0,093
VTD în VS	0,25±0,088*	- 0,14±0,092	0,04±0,094
VTS în VS	0,26±0,088*	- 0,11±0,093	0,07±0,094
FE a VS	- 0,08±0,094	0,04±0,094	- 0,03±0,094
Index cardiac	0,05±0,094	- 0,01±0,094	0,03±0,094
Diametrul AD	0,07±0,094	- 0,20±0,075	- 0,11±0,093
Diametrul VD	- 0,04±0,094	- 0,09±0,093	- 0,10±0,093
TAFP	0,08±0,094	0,09±0,093	0,09±0,093
RVP	- 0,04±0,094	- 0,02±0,094	- 0,04±0,094
Toleranța la efort fizic	0,17±0,092	0,01±0,094	0,10±0,093
Diametrul TVP	-	0,03±0,094	0,59±0,062****
Diametrul VSp	0,36±0,087***	0,20±0,075	0,39±0,079***
Diametrul AH	0,06±0,094	0,28±0,087*	- 0,16±0,092
V _{mean} FS în TVP	0,03±0,094	-	0,79±0,035****
V _{mean} FS în VSp	0,27±0,086**	0,52±0,069****	0,40±0,079****
V _{mean} FS în AH	- 0,12±0,103	- 0,24±0,097*	0,04±0,105
VoFS în TVP	0,59±0,062****	0,79±0,035****	-
VoFS în VSp	0,27±0,087*	0,46±0,074****	0,55±0,066****
VoFS în AH	- 0,14±0,102	- 0,16±0,102	- 0,03±0,105
Dimensiunile splinei	0,29±0,086**	0,12±0,092	0,29±0,086**
Proteină totală serică	- 0,16±0,092	- 0,04±0,094	- 0,12±0,093
Albumine serice	- 0,39±0,079***	0,04±0,094	- 0,20±0,090
Indice protrombinic	- 0,24±0,089**	- 0,07±0,094	- 0,22±0,089*
Fibrinogen seric	- 0,35±0,087***	- 0,02±0,094	- 0,21±0,090
Bilirubina totală	0,18±0,091	0,14±0,092	0,23±0,089*
Fosfatasa alcalină	- 0,24±0,089**	0,14±0,092	- 0,09±0,094
ALAT	- 0,09±0,093	- 0,05±0,094	- 0,02±0,094
Trombocite	0,03±0,094	- 0,15±0,092	- 0,13±0,092

Notă: r – indice de corelație, mr – eroarea indicelui de corelație,

* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001; **** - <0,0001.

La rândul său, VoFS în TVP a corelat direct și puternic în primul rând cu VmeanFS în TVP ($r=0,79$, $p<0,0001$). De asemenea corelație directă și cu un grad moderat de corelare s-a găsit între VoFS în TVP și diametrul TVP ($r=0,59$, $p<0,0001$), VmeanFS în VSp ($r=0,40$, $p<0,0001$), VoFS în VSp ($r=0,46$, $p<0,0001$), diametrul VSp ($r=0,39$, $p<0,001$) și dimensiunile splinei ($r=0,29$, $p<0,01$).

Diametrul VSp a fost depistat într-o corelație directă, cu un grad moderat de corelație în primul rând cu VoFS în VSp ($r=0,67$, $p<0,0001$), cu dimensiunile splinei ($r=0,66$, $p<0,0001$), cu VoFS în TVP ($r=0,39$, $p<0,001$), cu diametrul TVP ($r=0,36$, $p<0,001$). Într-o corelație indirectă slabă, diametrul TVP a fost găsit cu nivelul plasmatic al fibrinogenului ($r= - 0,25$, $p<0,05$), al indicelui protrombinic ($r= - 0,25$, $p<0,05$), al ALAT-ului ($r= - 0,22$, $p<0,05$).

VmeanFS în VSp a corelat direct și cu grad puternic de corelație cu VoFS în VSp ($r=0,73$, $p<0,0001$). VmeanFS în VSp a corelat direct și cu un grad moderat de corelare cu VmeanFS în TVP ($r=0,52$, $p<0,001$), cu VoFS în TVP ($r=0,40$, $p<0,001$). Corelație indirectă și slabă s-a depistat între VmeanFS în VSp cu nivelul sangin al trombocitelor ($r= - 0,29$, $p<0,01$). Direct și slab a corelat VmeanFS în VSp cu diametrul VSp ($r=0,23$, $p<0,05$).

VoFS în VSp a corelat, după cum s-a menționat mai sus, în primul rând cu VmeanFS în VSp ($r=0,73$, $p<0,0001$), care s-a dovedit a fi o corelație directă și puternică. De asemenea VoFS în VSp a corelat direct și cu un grad moderat de exprimare cu diametrul VSp ($r=0,67$, $p<0,0001$), cu dimensiunile splinei ($r=0,51$, $p<0,0001$), cu VmeanFS în TVP ($r=0,46$, $p<0,0001$), cu VoFS în TVP ($r=0,55$, $p<0,0001$), cu diametrul VSp ($r=0,67$, $p<0,0001$).

Corelație directă, dar cu grad mic de corelare a fost între VoFS în VSp și diametrul TVP ($r=0,27$, $p<0,05$), dar indirectă și cu grad moderat de corelare cu nivelul sanguin al trombocitelor ($r= - 0,34$, $p<0,01$).

Tabelul nr. 45

Corelația parametrilor hemodinamicii în vena splenică cu indicii de laborator, cu parametrii hemodinamicii centrale și celei portale la pacienții cu ciroză hepatică

Parametri	Diametrul VSp	VmeanFS în VSp	VoFS în VSp
	r±mr	r±mr	r±mr
Diametrul AS	- 0,13±0,092	- 0,14±0,093	- 0,09±0,093
VTD în VS	- 0,09±0,093	- 0,34±0,087**	- 0,16±0,092
VTS în VS	- 0,01±0,094	- 0,26±0,088*	- 0,04±0,094
FE a VS	- 0,08±0,094	0,04±0,094	- 0,11±0,093
Index cardiac	- 0,01±0,094	- 0,13±0,093	- 0,06±0,094
Diametrul AD	0,10±0,093	- 0,24±0,089*	- 0,05±0,094
Diametrul VD	- 0,07±0,094	- 0,16±0,092	- 0,09±0,093
TAFP	0,13±0,093	0,04±0,094	0,10±0,093
RVP	0,02±0,094	0,06±0,094	0,01±0,094
Toleranța la efort fizic	- 0,01±0,094	- 0,04±0,094	- 0,03±0,094
Diametrul TVP	0,36±0,087***	- 0,03±0,094	0,27±0,088*
Diametrul VSp	-	0,23±0,089*	0,67±0,052****
Diametrul AH	- 0,09±0,093	- 0,09±0,093	- 0,02±0,094
VmeanFS în TVP	0,20±0,090*	0,52±0,069****	0,46±0,074****
VmeanFS în VSp	0,23±0,089*	-	0,73±0,044****
VmeanFS în AH	- 0,18±0,102	0,01±0,105	- 0,21±0,100
VoFS în TVP	0,39±0,079***	0,40±0,078****	0,55±0,066****
VoFS în VSp	0,67±0,052****	0,73±0,044****	-
VoFS în AH	- 0,15±0,102	- 0,03±0,105	- 0,13±0,103
Dimensiun. splinei	0,57±0,065****	0,18±0,092	0,50±0,071****
Proteină totală serică	0,02±0,094	0,06±0,094	- 0,07±0,094
Albumine serice	- 0,12±0,093	0,13±0,093	- 0,08±0,094
Indice protrombinic	- 0,25±0,088*	0,05±0,094	- 0,15±0,093
Fibrinogen seric	- 0,25±0,088*	- 0,04±0,094	- 0,18±0,091
Bilirubina totală	0,03±0,094	- 0,05±0,094	0,02±0,094
Fosfotaza alcalină	- 0,01±0,094	- 0,15±0,093	- 0,16±0,092
ALAT	- 0,22±0,089	- 0,09±0,093	- 0,15±0,092
Trombocite	- 0,26±0,088*	- 0,29±0,087	- 0,34±0,086**

Notă: r – indice de corelație, mr – eroarea indicelui de corelație,
* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001; **** - <0,0001.

Tabelul nr. 46

Corelația parametrilor hemodinamicii în artera hepatică cu indicii de laborator, cu parametrii hemodinamicii centrale și celei portale la pacienții cu ciroză hepatică

Parametri	Diametrul AH	VmeanFS în AH	VoFS în AH
	r+mr	r+mr	r+mr
Diametrul AS	0,09±0,093	0,08±0,104	0,02±0,105
VTD în VS	0,05±0,094	0,11±0,103	0,13±0,103
VTS în VS	- 0,03±0,094	0,03±0,105	0,08±0,104
FE a VS	0,09±0,093	0,07±0,104	0,07±0,104
Index cardiac	0,04±0,094	0,16±0,102	0,21±0,100
Diametrul AD	0,10±0,093	0,02±0,105	0,03±0,105
Diametrul VD	- 0,06±0,094	- 0,01±0,105	- 0,01±0,105
TAFP	- 0,03±0,094	- 0,15±0,102	- 0,18±0,101
RVP	- 0,01±0,094	- 0,12±0,103	- 0,19±0,101
Toleranța la efort fizic	- 0,22±0,090*	- 0,19±0,101	- 0,17±0,102
Diametrul TVP	0,06±0,094	- 0,12±0,103	- 0,14±0,103
Diametrul VSp	- 0,09±0,093	- 0,18±0,101	- 0,15±0,102
Diametrul AH	-	0,15±0,102	0,28±0,097
VmeanFS în TVP	- 0,24±0,089*	0,10±0,104	0,01±0,105
VmeanFS în VSp	- 0,09±0,093	0,01±0,105	- 0,03±0,105
VmeanFS în AH	0,15±0,102	-	0,89±0,022****
VoFS în TVP	- 0,16±0,092	0,04±0,105	- 0,03±0,105
VoFS în VSp	- 0,02±0,094	- 0,15±0,102	- 0,14±0,103
VoFS în AH	0,28±0,097*	0,89±0,022****	-
Dimensiun. splinci	- 0,13±0,093	- 0,18±0,101	- 0,14±0,103
Proteină totală serică	- 0,15±0,092	0,01±0,105	- 0,06±0,104
Albumine serice	- 0,04±0,094	- 0,11±0,104	- 0,04±0,105
Indice protrombinic	- 0,21±0,090*	- 0,09±0,104	- 0,18±0,101
Fibrinogen seric	- 0,08±0,093	0,09±0,104	0,06±0,105
Bilirubina totală	- 0,05±0,094	0,35±0,092**	0,50±0,079****
Fosfotaza alcalină	- 0,02±0,094	- 0,07±0,104	- 0,07±0,104
ALAT	0,12±0,093	0,16±0,102	0,02±0,105
Trombocite	0,07±0,094	- 0,16±0,102	- 0,17±0,102

Notă: r – indice de corelație, mr – eroarea indicelui de corelație,

* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001; **** - <0,0001.

După cum se vede din tabelul de mai sus (tabelul nr. 46), diametrul AH a corelat direct și cu un grad slab de corelație cu VoFS în AH ($r=0,28$, $p<0,05$), dar a corelat slab și indirect cu VmeanFS în TVP ($r=-0,24$, $p<0,05$) și cu protrombina ($r= - 0,21$, $p<0,05$).

VmeanFS în AH a fost găsită într-o corelație directă și cu un grad puternic de corelare cu VoFS în AH ($r=0,89$, $p<0,0001$), cu grad moderat de corelare cu bilirubinemia serică ($r=0,35$, $p<0,05$) și colesterolul seric ($r=0,30$, $p<0,05$). VmeanFS în AH a corelat indirect și slab cu TEF ($r= - 0,22$, $p<0,05$).

După cum s-a menționat mai sus, VoFS în AH s-a aflat într-o corelare directă și puternică în primul rând cu VmeanFS în AH ($r=0,89$, $p<0,0001$). De asemenea VoFS în AH a corelat direct, cu grad moderat de corelare cu bilirubinemia serică ($r=0,50$, $p<0,0001$), cu grad slab de corelare cu diametrul AH ($r=0,28$, $p<0,05$) și cu colesterolul ($r=0,25$, $p<0,05$).

În concluzie, la pacienții cu ciroză hepatică în stadiul evolutiv A și B, odată cu dilatarea diametrului venei porte are loc o creștere a VTD și VTS al VS. Dilatarea diametrului arterei hepatice a corelat cu scăderea toleranței la efort fizic la această categorie de pacienți. Alte corelații importante și semnificative ale parametrilor hemodinamicii hepatice cu parametrii hemodinamicii centrale nu au fost găsite.

Corelații importante au fost depistate între indicii hemodinamicii hepatice și cei de laborator, care caracterizează gradul insuficienței hepatice: dilatarea venei porte la pacienții cu ciroză hepatică a corelat cu descreșterea nivelului albuminemic, protrombinemic, fibrinogenemic și creșterea nivelului seric al fosfotazei alcaline. Creșterea VoFS în TVP a corelat cu descreșterea nivelului indicelui protrombinic, albuminemic și creșterea nivelului bilirubinemic. Dilatarea AH a corelat cu descreșterea nivelului indicelui protrombinic, iar accelerarea VmeanFS în AH și, mai cu seamă sporirea VoFS în AH, a corelat cu creșterea nivelului bilirubinemic la acești pacienți.

Parametrii hemodinamicii hepatice au corelat strâns între ei la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu. Dilatarea venei porte a corelat puternic cu creșterea VoFS în TVP, cu accelerarea vitezei și creșterea VoFS în VSp și cu creșterea dimensiunilor splinei. Creșterea VoFS în TVP a corelat strâns și cu

grad puternic de corelare cu dilatarea venei porte și a celei splenice, cu sporirea V_{meanFS} în TVP, în VSp, cu creșterea $VoFS$ în VSp și majorarea dimensiunilor splinei.

După o analiză minuțioasă a tuturor parametrilor hemodinamicii hepatice și hemodinamicii centrale, pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu au putut fi împărțiți în două grupe, care se deosebeau semnificativ după gradul de avansare a modificărilor hemodinamice. Analiza selectivă a indicilor hemodinamici a evidențiat șapte parametri hemodinamici, care pretind a fi cei mai importanți în aprecierea severității dereglărilor hemodinamice în ciroză hepatică: $VoFS$ în TVP, $VoFS$ în VSp, $VoFS$ în AH, dimensiunile splinei, RVP, TEF și FE a VS.

Tabelul nr. 47

Comparația parametrilor hemodinamici evidențiați și divizați în două grupe pentru caracterizarea modificărilor depistate la pacienții cu ciroză hepatică

nr.	Parametri	Pacienți cu dereglări hemodinamice moderate	Pacienți cu dereglări hemodinamice severe
1.	$VoFS$ în TVP (ml/min)	1125,8±51,9	2259,2±106,9*** *
2.	$VoFS$ în VSp (ml/min)	1013,6±50,3	1862,9±86,9****
3.	$VoFS$ în AH (ml/min)	388,7±27,4	410,3±31,5
4.	Dimensiunile splinei (cm)	16,53±0,24	17,76±0,39**
5.	RVP (UC)	33,0±1,5	32,1±0,87
6.	TEF (METs)	6,51±0,28	6,07±0,38
7.	FE a VS (%)	68,2±0,7	66,6±0,9

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; **** - $p < 0,0001$

După cum se vede din tabelul de mai sus, în grupa de pacienți cu dereglări hemodinamice severe $VoFS$ în TVP și VSp era semnificativ crescut comparativ cu grupa de pacienți cirofici cu modificări hemodinamice

moderate. De asemenea, dimensiunile splinei s-au dovedit a fi semnificativ mai mari la pacienții cu dereglări hemodinamice severe, comparativ cu pacienții cirofici cu modificări hemodinamice moderate.

Deci, la pacienții aflați în stadiul evolutiv inițial al cirozei hepatice, modificările hemodinamice se caracterizează prin creșterea VoFS în TVP, VSp și AH, precum și prin micșorarea RVP. De asemenea, creșterea dimensiunilor splinei și descreșterea TEF sunt atribute ale pacienților cu dereglări hemodinamice severe la această categorie de pacienți.

5.8. ÎNCHEIERE

În ciuda eforturilor tuturor organismelor medico-sanitare din majoritatea țărilor lumii, țintite spre micșorarea morbidității și mortalității prin afecțiuni hepatice, cele din urmă sunt în continuă ascensiune. Ciroza hepatică este o patologie gravă a ficatului, ce se manifestă prin câteva sindroame de bază, unul din cele mai importante fiind sindromul de HTP. Anume acest sindrom induce apariția unor manifestări clinice caracteristice cirozei cum ar fi *splenomegalia* (în multe cazuri cu hipersplenism), *circulația colaterală portocavă*, *ascita*, *gastropatia portal-hipertensivă*, *encefalopatia portal-sistemică*, *sindromul hepatopulmonar*, *hipertensiunea porto-pulmonară și circulația sistemică hiperdinamică*.

Cauzele modificărilor hemodinamicii centrale înregistrate la pacienții cu ciroză hepatică sunt în continuă cercetare începând cu anii '50 ai secolului trecut. Inițial era presupus că etanolul are acțiune toxică asupra mușchiului cardiac. Studii efectuate ulterior pe modele de ciroze nealcoolice au infirmat această ipoteză, modificările hemodinamice fiind întâlnite și la cirozele alcoolice. Actualmente se consideră că, în geneza circulației sistemice hiperdinamice întâlnită la pacienții cu ciroză hepatică, un rol deosebit îl dețin creșterea IC și reducerea RVP. În declanșarea acestor modificări sunt presupuși mai mulți factori: factorii fizicali (deschiderea anastamozelor porto-cave), metabolici (ipoteza eliberării metaboliților vasodilatatori în ciroza hepatică), umorali (glucagonul, prostaglandinele, sărurile biliare, VIP, substanța P, NO, endotelina-1) și neurologici (nivel plasmatic crescut al cateholaminelor). Ulterior a apărut ipoteza conform căreia circulația hiperdinamică se dezvoltă ca rezultat al activării nucleilor centrali de reglare a sistemului cardiovascular prin intermediul genei *c-fos*. Studiul a fost efectuat pe șobolani și administrarea anticorpilor oligonucleizi *c-fos* a eliminat circulația hiperdinamică la șobolanii cu venele portale stenozate, însă nu a avut efect la animalele de control. Cercetătorii au concluzionat că activarea nucleilor centrali de reglare a sistemului cardiovascular prin intermediul genei *c-fos* este necesară pentru dezvoltarea circulației hiperdinamice la șobolanii portal-hipertensivi. Nu în ultimul rând sunt implicate dereglările SRAA în patogenia modificărilor

cardiovasculare la pacienții cu ciroză hepatică, precum și factorul natriuretic atrial.

Sindromul hipervolemic prezent la pacienții cu ciroză hepatică este asociat cu creșterea activității SRAA. Nivelul reninei este crescut preponderent la pacienții cu ascită, ce prezintă retenție activă de sodiu. Activitatea SRAA este mai bine exprimată la pacienții cu sindrom hepatorenal. Însă, în ultimii ani, atenția cercetătorilor este orientată asupra stării SRAA, echilibrului sodic și hidric la pacienții cu ciroză hepatică preascitică și rolul lor în dezvoltarea HTP. A fost demonstrat că, la pacienții cu ciroză hepatică preascitică, reabsorbția tubulară distală a sodiului este deja mărită. Dereglarea excreției sodiului este asociată cu retenția apei și cu volumul sanguin circulant majorat. În contextul rolului SRAA în evoluția cirozei hepatice, a fost dovedit că infuzarea angiotensinei II crește presiunea hepatică venoasă și presiunea hepatică venoasă blocată la pacienții cu ciroză hepatică. Această relație, deopotrivă cu raportul pozitiv dintre activitatea SRAA și presiunea venoasă hepatică (sau presiunea venoasă hepatică blocată) determinată în câteva studii, sugerează ideea că SRAA poate contribui asupra gradului hipertensiunii venoase portale în ciroze. Suplimentar, mai multe cercetări au documentat o prăbușire a presiunii venoase hepatice în timpul infuziei saralazinei (antagonist competitiv al angiotensinei II) pacienților cu ciroză și ascită. S-a evidențiat o importanță semnificativă a nivelurilor preinfuzionale ale activității reninei plasmatică. Din contra, în alte studii a fost raportat despre unele modificări neînsemnate ale presiunii venoase hepatice blocate pe o perioadă de 90 de minute după administrarea captoprilului în doze 12,5 – 25 mg la pacienții cu ciroză hepatică. Similar, a fost semnalat că doza de 25 mg de captopril administrată la pacienții nonazotemici cu ciroză și ascită n-au afectat gradientul presiunii venoase hepatice pe parcursul intervalului de timp de la 30 de minute la două ore după administrare.

Într-un fel sau altul, SRAA este implicat în lanțul patogenetic al HTP cirogene. Aceasta i-a determinat pe cercetători să includă în terapia complexă a HTP cirogene inhibitorii ACE. Efectul pozitiv al acestor preparate este bazat, în primul rând, pe capacitatea inhibitorilor ACE de a reduce retenția de sodiu și apă, care se asociază cu descreșterea volumului plasmatic. Pe de altă parte, inhibitorii ACE, inducând vasodilatație, scad rezistența intrahepatică la

pacienții cu ciroză hepatică. Reacțiile adverse ale administrării inhibitorilor ACE sunt dominate de prăbușirea tensiunii arteriale, iar în cazul utilizării îndelungate – apariția tusei uscate. Actualmente se consideră că angiotensina II este sintetizată nu numai prin implicarea enzimei de conversie, dar și pe căi alternative. Pentru prima dată această presupunere a fost formulată în 1982, când a apărut o comunicare potrivit căreia, sintetizarea angiotensinei II continuă, în ciuda blocării aproape totale a enzimei de conversie prin administrarea enalaprilului. Ulterior a fost demonstrat următorul fapt: convertirea angiotensinei I în angiotensină II are loc nu numai sub acțiunea enzimei de conversie, dar și sub acțiunea *chimazei*. De exemplu, 75% din angiotensina II ce se formează în cord are loc sub acțiunea *chimazei*. De asemenea, această convertire poate avea loc și sub acțiunea altor enzime: toninei, catepsinei G și calicreinei.

În ultimul timp tot mai larg sunt utilizați antagoniștii receptorilor angiotensinei II (losartan, valsartan, candesartan, irbesartan) în tratamentul hipertensiunii arteriale și insuficienței cardiace cronice. A fost studiat rolul angiotensinei II în fibrogeneza hepatică. Se presupune că acțiunea angiotensinei II asupra receptorilor AT₁ induce proliferarea celulelor hepatice stelate. Autorii acestui studiu au administrat șobolanilor cu fibroză hepatică candesartan (antagonist ai receptorilor AT₁ ai angiotensinei II) și perindopril (inhibitor ACE). Rezultatele au fost surprinzătoare: în grupul de administrare a candesartanului și perindoprilului markerii fibrozei au fost depistați semnificativ supresați. Aceste date sugerează faptul că SRAA, în special angiotensina II prin receptorii AT₁ joacă un rol important în dezvoltarea fibrozei hepatice prin intermediul celulelor hepatice stelate.

SRAA are un rol esențial în secreția aldosteronului, nivelului tensiunii arteriale, retenției renale de sodiu. Contribuția angiotensinei II într-o acțiune tubulară directă de reabsorbție a sodiului nu este până acum pe deplin clară. Nivelurile crescute ale angiotensinei II, probabil, posedă o acțiune suplimentară în retenția lichidului tisular, în dezvoltarea sindromului hipervolemic și creșterea presiunii portale.

Sunt destul de interesante și rezultatele mai multor cercetări efectuate la pacienții cu ciroză hepatică și la animale cu ciroză hepatică, care au sugerat ideea unei hiporesponsivități cronotropice β -adrenergice cauzată, probabil, de

o densitate redusă de receptori β -adrenergici, fapt determinat la șobolanii cu ciroză biliară secundară indusă experimental.

Rezultatele studiului nostru nu au determinat diferențe semnificative ale FCC, TAS și RVP între grupele de pacienți cu ciroză hepatică, hepatită cronică și subiecții sănătoși. Semnificativ diferită a fost descreșterea TAD la pacienții cu ciroză hepatică comparativ cu subiecții sănătoși ($p < 0,05$). E necesar de menționat că RVP la pacienții cu ciroză hepatică a fost scăzută (deși nesemnificativ) în comparație cu aceiași indici la subiecții din lotul martor ($32,4 \pm 0,7$ vs $35,6 \pm 1,6$ UC). Rezultatele descrise mai sus, împreună cu creșterea semnificativă a IC în stare de repaus la pacienții cu ciroză hepatică, comparativ cu subiecții sănătoși ($p < 0,05$), sunt în favoarea dezvoltării circulației hiperdinamice descrisă atât de mult la pacienții cu ciroză hepatică. Se mai poate de menționat că VTD și VTS al VS, FE a VS nu au avut diferențe semnificative între loturile de studiu, chiar și între pacienții cu ciroză hepatică față de subiecții sănătoși. Dar s-a determinat o dependență semnificativă ($p < 0,05$) între FE a VS și stadiul evolutiv al cirozei: valori ale FE a VS mai mari de 75% au fost înregistrate la 5,6% de pacienți cu ciroză hepatică clasa A după Child-Pugh, iar la cei cu clasa B – în 19,1% cazuri. Valori crescute ale IC (mai mult de $4,2$ l/min/m²) au fost înregistrate în 1,4% de pacienți cu ciroză hepatică în stadiul evolutiv A după Child-Pugh, pe când la pacienții cu ciroză hepatică în stadiul evolutiv B după Child-Pugh IC crescut peste normă a fost fixat în 7,1% cazuri. Luând în considerație faptul că studiile anterioare au fost efectuate preponderent pe loturi de pacienți cu ciroză hepatică în stadii avansate, rezultatele obținute în studiul nostru demonstrează că statutul hiperdinamic este deja prezent și la pacienții cu ciroză hepatică în stadii evolutive inițiale, dar într-o formă de exprimare diminuată. Chiar și la pacienții cu hepatită cronică incluși în studiu se observă o tendință statistic nesemnificativă spre o circulație hiperdinamică, comparativ cu subiecții normali.

Diametrul AS la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiul nostru a fost găsit semnificativ crescut, comparativ cu acest indice la subiecții sănătoși și la pacienții hepatitici ($p < 0,0001$). Viteza maximă a contracției atriale (V_{maxA}) a AS s-a dovedit a fi accelerată la pacienții cu ciroză hepatică, comparativ cu

subiecții sănătoși. De asemenea TRIV la pacienții cu ciroză hepatică a fost prelungit comparativ cu subiecții din lotul martor. A fost cercetată funcția cardiacă inițial și după efectuarea exercițiului fizic la pacienții cu ciroză hepatică, utilizând angiografia radionucleidă și ecocardiografia bidimensională. Până la îndeplinirea exercițiului fizic cercetătorii la fel ca și noi au depistat disfuncții diastolice cu prelungirea TRIV ($p=0,02$), dilatarea AS și creșterea rigidității pereților VS la toți pacienții cu ciroză din studiu ($p=0,02$). Incapacitatea îndeplinirii exercițiului fizic a pacienților cu ciroză, lipsa creșterii semnificative în urma îndeplinirii efortului fizic a FE a VS și a IC erau asociate cu creșterea densității miocardiale și a rigidității ventriculare, care provoca o descreștere a funcției diastolice și o incompetență inotropică și cronotropică.

Studiul nostru reflectă mult mai elocvent modificările parametrilor ce caracterizează partea dreaptă a cordului la pacienții cu ciroză hepatică incluși în cercetare. Diametrul cavității AD la pacienții cu ciroză hepatică s-a depistat mult crescut atât comparativ cu datele subiecților sănătoși ($p<0,0001$), cât și cu ale pacienților cu hepatită cronică ($p<0,0001$). Peste valorile normale ale AD (dilatare mai mare de 4,0 cm) au avut 71,9% de pacienți cu ciroză hepatică și 21,7% pacienți cu hepatită cronică. Diametrul VD al pacienților cu ciroză hepatică a fost descoperit dilatat, comparativ cu diametrul VD al subiecților sănătoși din lotul martor ($p<0,05$). Diametrul VD peste limita superioară a normei ($>2,6$ cm) a fost înregistrat la 38,6% de pacienți cu ciroză hepatică și la 21,7% de pacienți cu hepatită cronică. De asemenea, diametrul VCI al pacienților cu ciroză hepatică era semnificativ dilatat, comparativ cu aceleași valori ale subiecților sănătoși. Aceste modificări ale părții drepte a cordului la fel sunt în favoarea prezenței unui sindrom hipervolemic și hiperdinamic la pacienții cu ciroză hepatică chiar și în stadiile evolutive inițiale ale cirozei. Luând în considerație faptul că, la pacienții cu hepatită cronică, valorile diametrului AD și VCI s-au depistat statistic semnificativ dilatate, comparativ cu subiecții sănătoși, se poate de presupus că sindromul inimii suprasolicitate cu volum este deja declanșat la etapa modificărilor hepatitice.

Testul ECG de efort a determinat o scădere semnificativă a toleranței la efort fizic la pacienții cu ciroză hepatică, comparativ cu subiecții sănătoși și cu pacienții cu hepatită cronică. Mai mult ca atât, chiar și pacienții cu hepatită

cronică au toleranță semnificativ redusă la efortul fizic, în comparație cu subiecții sănătoși.

Deci la pacienții cu ciroză hepatică, creșterea semnificativă a cavității AS, a părții drepte a cordului și a diametrului VCI, care, împreună cu creșterea semnificativă a IC, dovedesc prezența unui sindrom hipervolemic și hiperdinamic al hemodinamicii centrale la această categorie de pacienți. Aceste modificări, concomitent cu descoperirea disfuncțiilor diastolice ale VS la pacienții cu ciroză hepatică, determină o reducere semnificativă a capacității de îndeplinire a efortului fizic. Modificările hemodinamicii centrale, ce apar la pacienții cu ciroză hepatică, necesită a fi luate în considerație în alegerea tratamentului HTP în cirogene și în aprecierea prognosticului.

Modificările parametrilor hemodinamicii hepatice la pacienții și subiecții sănătoși incluși în studiul nostru au fost găsite cu diferențe semnificative între grupele de studiu. La pacienții cu ciroză hepatică în primul rând s-a evidențiat dilatarea diametrelor TVP și VSp, care a fost foarte semnificativă comparativ cu diametrele vaselor sus-numite atât la subiecții sănătoși ($p < 0,0001$), cât și la pacienții cu hepatită cronică ($p < 0,0001$). Creșterea diametrelor vaselor ce formează sistemul portal este considerat un semn veridic al sindromului de HTP la pacienții cu ciroză hepatică. Este logic de presupus că declanșarea sindromului de HTP în ciroze se datorează, în primul rând, faptului că ficatul cirozat opune rezistență fluxului portal. Conform rezultatelor studiului nostru, chiar și valorile medii ale diametrului TVP la pacienții cu hepatite cronice sunt dilatate semnificativ ($p < 0,01$) față de subiecții sănătoși incluși în studiu. Este necesar de menționat faptul că la pacienții cu hepatită cronică, care au constituit lotul de comparație al cercetării noastre, diametrul VSp a fost depistat dilatat foarte semnificativ în raport cu același indice studiat la subiecții sănătoși ($p < 0,0001$). În urma analizei celor expuse, se poate afirma următoarele:

- Diametrul TVP și al VSp la pacienții cu ciroză hepatică clasa A și B sunt semnificativ dilatate, în comparație cu aceiași indici studiați pe pacienții cu hepatită cronică și subiecții sănătoși.
- Deși diametrul vaselor sanguine cercetate la pacienții cu hepatite cronice este cuprins în limitele normei, totuși valorile medii ale

diametrului TVP și, mai cu seamă ale VSp, s-au dovedit a fi semnificativ dilatate, în comparație cu subiecții sănătoși. Acest fapt ne permite să presupunem că, la etapa procesului hepatitic, se observă deja o tendință spre dilatarea vaselor sistemului portal, chiar dacă diametrul lor se află în limitele considerate drept normă.

Dopplerflowmetria sistemului portal a depistat o viteză sporită (dar statistic ne semnificativă) a fluxului sanguin în sistemul portal la pacienții cu ciroză hepatică în stadiul evolutiv inițial al procesului cirotic (clasa A și B) și hepatite cronice, comparativ cu subiecții sănătoși. Velocitatea în VSp la pacienții cu ciroză hepatică și hepatită cronică s-a deosebit printr-o sporire semnificativă ($p < 0,0001$) comparativ cu viteza fluxului în VSp la subiecții sănătoși. Dopplerflowmetria a înregistrat o creștere importantă a volumului fluxului sanguin în TVP și în VSp la pacienții cu ciroză hepatică, comparativ nu numai cu subiecții sănătoși ($p < 0,0001$), dar și cu pacienții cu hepatită cronică. La rândul lor, pacienții cu hepatită cronică au dat dovadă de o creștere semnificativă a VoFS în VSp, comparativ cu persoanele sănătoase din lotul martor ($p < 0,01$). Rezultate asemănătoare cu ale noastre au fost obținute și de alți investigatori în ultimii ani, în pofida faptului că anterior se considera că pentru ciroză este caracteristică descreșterea volumului portal și încetinirea vitezei fluxului sanguin (cauzate de creșterea rezistenței intrahepatice). Însă, analizând loturile de pacienți cercetate de noi și comparându-le cu loturile de pacienți cu ciroză hepatică din studiile anterioare observăm că descreșterea volumului portal și încetinirea vitezei fluxului portal au fost observate la pacienții în stadiul evolutiv C după Child-Pugh, pe când la pacienții cu ciroză în clasa Child-Pugh A, volumul fluxului portal crește (HTP prin hiperflux). Creșterea VmeanFS și VoFS portal la pacienții cu ciroză hepatică în stadiul evolutiv neavansat poate fi explicată, probabil, în felul următor:

1. Conform legiților fluidelor, în orice sistem vascular presiunea este direct proporțională cu volumul fluxului de lichid și cu rezistența opusă acestui flux (legea lui Ohm: $P = Volum \times Rezistență$).
2. Volumul de lichid, la rândul lui, depinde de doi indici de bază: de viteza fluxului și de aria secțiunii transversale ale vasului. Deci, cu cât vasul are un diametru mai mare și cu cât viteza fluxului e mai sporită, cu atât e mai mare și volumul fluxului.

3. În ciroza hepatică se instalează o circulație hiperdinamică sistemică exprimată prin rezistență vasculară arteriolară redusă și debit cardiac crescut. Studiul nostru a confirmat faptul că circulația hiperdinamică sistemică este prezentă deja la etapa cirozei preascitice și că o tendință spre circulație hiperdinamică există chiar și în hepatita cronică. Cu alte cuvinte, în ciroza hepatică rezistența arteriolară splanhnică redusă și debitul cardiac crescut creează condiții favorabile pentru sporirea afluxului sanguin în sistemul portal. În cele din urmă, are loc atât creșterea volumului sanguin portal, cât și accelerarea vitezei în sistemul venei porte, fapt care, conform legii lui Ohm, va condiționa creșterea presiunii intravasale.
4. E necesar de menționat faptul că, inițial sindromul de HTP apare datorită creșterii rezistenței intrahepatice cauzată de procesul cirotic în ficat (teoria *backflow*). Circulația sistemică hiperdinamică, instalată la pacienții cu ciroză hepatică, agravează sindromul de HTP (teoria *forwardflow*), având efecte nefaste asupra hemodinamicii hepatice. Numeroase studii arată că chiar valorile de la limita superioară ale gradientului presiunii portale (12 mmHg) sunt asociate cu riscul de apariție a hemoragiei variceale. Reducerea medicamentoasă a presiunii portale la pacienții cu ciroză hepatică cu mai mult de 20% față de valorile de bază este asociată cu un risc redus de apariție sau reapariție a hemoragiei variceale. Așadar, terapia medicamentoasă complexă a cirozei hepatice nu poate fi închipuită fără includerea administrării tratamentului hipotensor portal.

Modificările hemodinamice înregistrate la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu au corelat, în primul rând, cu indicii de laborator, care caracterizează gradul de avansare al insuficienței hepatice cronice. Gradul de dilatare a venei porte, gradul de majorare a VoFS în TVP au corelat cu descreșterea nivelului indicelui protrombinic, descreșterea albuminemiei și creșterea nivelului bilirubinemiei. Cu alte cuvinte, modificările hemodinamice ale pacienților cu ciroză hepatică sunt în strânsă legătură cu gradul de avansare a sindromului hepatopriv la această categorie de pacienți. Majorarea

dimensiunilor splinei, sporirea V_{meanFS} în VSp și creșterea $VoFS$ în VSp au corelat cu gradul de avansare a sindromului de hipersplenism.

Este interesant de menționat faptul că dilatarea diametrului venei porte corelează pozitiv cu majorarea VTD și VTS al VS . Deci se poate trage concluzia, că gradul de avansare al procesului cirotic este asociat cu gradul de avansare a modificărilor hemodinamicii portale și cu gradul de avansare a dereglărilor funcției cardiace (conform clasificării insuficienței cardiace cronice după Vasilenko – Strajesco modificate de N. M. Muharleamov anume creșterea VTD al VS caracterizează stadiul I A, preclinic, al insuficienței cardiace). Aceste modificări intră într-un cerc vicios, se agravează reciproc, conducând la avansarea procesului patologic și progresiv agravând starea pacientului cu ciroză hepatică.

Divizarea pacienților cu ciroză hepatică, incluși în studiu în două grupe conform gradului de avansare a dereglărilor hemodinamice, au evidențiat șapte parametri hemodinamici, care pretind a fi cei mai importanți în aprecierea severității dereglărilor hemodinamice la această categorie de pacienți. Acești parametri s-au dovedit a fi următorii: $VoFS$ în TVP , $VoFS$ în VSp , $VoFS$ în AH , dimensiunile splinei, RVP , TEF și FE a VS . Adică pacienții cu ciroză hepatică clasa A și B (după Child-Pugh) cu dereglări hemodinamice severe vor avea, în primul rând, debit portal crescut, dimensiuni majorate ale splinei, rezistență vasculară scăzută și FE a VS scăzută. Deci aceste modificări hemodinamice corelează cu progresarea procesului cirotic.

Tratamentul hipotensor portal al pacienților cu ciroză hepatică se administrează luându-se în considerație schimbările hemodinamice sistemice ce au loc la acești pacienți. Încă în 1980 D. Lebrech a implementat administrarea β -blocanților neselectivi în tratamentul sindromului de HTP cirogenă. Acest remediu rămâne a fi inclus în diverse scheme terapeutice de corecție farmacologică a sindromului de HTP. În studiul curent, administrarea propranololului la pacienții cu ciroze hepatice semnificativ a descrescut diametrul AS , AD , FE a VS , FCC , TAS , TAD și IC . Blocarea de către propranolol a receptorilor β_1 -adrenergici a redus FCC , tensiunea arterială, FE al VS și IC . V_{meanFS} și $VoFS$ în TVP la pacienții cu ciroză hepatică tratați cu propranolol a descrescut grație blocării receptorilor β_1 -adrenergici (a fost

reduc fluxul sanguin splanhnic prin scăderea debitului cardiac), precum și datorită blocării receptorilor β_2 -adrenergici (a fost indusă vasoconstricția splanhnică). Micșorarea diametrului TVP a avut loc, probabil, odată cu reducerea volumului portal. Aplicând legea lui Ohm, putem conchide că descreșterea vitezei sanguine în sistemul portal și reducerea debitului portal pot fi considerate ca semne indirecte ale unui efect pozitiv al tratamentului hipotensor portal. Efectele nedorite ale β -blocantelor neselective sunt reprezentate de creșterea rezistenței intrahepatice și la nivelurile anastamozelor porto-cave, care scade decompresia sistemului portal. Din această cauză pentru mulți ani a fost recomandat meniul fix "a la carte", care constă în administrarea asociată a β -blocantelor neselective și isosorbit-5-mononitrat. Însă β -blocantele neselective nu pot fi administrate în prezența bronhospasmului, a blocurilor atrioventriculare, a bradicardiilor, a psihozelor, a diabetului zaharat insulino-dependent, iar eficacitatea nitraților în administrarea cronică este redusă din cauza apariției toleranței.

Administrarea enalaprilului timp de 1 lună la pacienții cu ciroză hepatică din studiul nostru a descrescut semnificativ VoFS în VSp și a micșorat dimensiunile splinei datorită acțiunii inhibitorilor ACE asupra SRAA. Tratamentul cu enalapril a sporit, pe de o parte, secreția de sodiu și a redus volumul sanguin circulant, iar, pe de altă parte, a micșorat rezistența intrahepatică și rezistența la nivelul anastamozelor porto-cave, sporind afluxul caval prin colaterale. Reducerea volumului sanguin circulant în urma terapiei cu enalapril a diminuat sindromul hipervolemic descris la pacienții cu ciroză hepatică și a dus la descreșterea diametrului atrului și al ventriculului drept.

Tratamentul cu losartan a fost mai eficient față de cel cu propranololul, observându-se, ca rezultat, micșorarea vădită a diametrului TVP și VSp. Același tratament, în raport cu administrarea enalaprilului, a redus mai eficient VoFS în TVP și VSp, diametrul TVP și VSp, cavitățile AD, VD și VTS al VS. De asemenea, administrarea losartanului a scăzut concentrația serică a aldosteronului în raport cu administrarea propranololului și a enalaprilului, favorizând secreția de sodiu. Mecanismele care condiționează eficacitatea losartanului sunt următoarele:

1. Losartanul inhibă inducerea eliberării cateholaminelor de către angiotenzina II și stimularea sistemului nervos simpatic (rezistența portală crescută e cauzată și de sistemul adrenergic excitat).
2. Losartanul descrește secreția aldosteronului și, concomitent cu accelerarea eliminării sodiului și apei, micșorează gradul hidremiei și descrește presiunea portală la pacienții cu ciroză hepatică.
3. Losartanul reduce rezistența intrahepatică prin contracararea contracției celulelor hepatice stelate de către angiotenzina II, având în vedere că celulele hepatice stelate au funcție reglatoare a fluxului sanguin sinusoidal. De asemenea, losartanul posedă efect antifibrotic care este obținut prin blocarea receptorilor angiotensinei II de pe suprafața celulelor hepatice stelate.

Spre deosebire de administrarea enalaprilului, losartanul a descrescut semnificativ VTS al VS ($p < 0,05$).

Deci tratamentul pacientului cu ciroză hepatică necesită includerea obligatorie a medicamentelor ce au efect benefic asupra hemodinamicii sistemice și a celei hepatice. Un asemenea tratament ar preveni sau ar îndepărta apariția primului episod de hemoragie digestivă superioară și apariția recurențelor. Tratamentul hipotensor portal al pacientului cu ciroză hepatică necesită a fi selectat individual, luându-se în considerație indicii ce caracterizează hemodinamica centrală, hemodinamica hepatică, gradul de avansare a dereglărilor SRAA, precum și contraindicațiile individuale, care fac imposibilă administrarea multor remedii. Se impune, de asemenea, selectarea individuală a dozelor preparatelor.

BIBLIOGRAFIE:

1. Abid S, Ali S, Baig MA, Waheed AA. Is it time to replace propranolol with carvedilol for portal hypertension? *World J Gastrointest Endosc.* 2015 May 16;7(5):532-9.
2. Abrahamovych OO, Abrahamovych MO, Tolopko Sla, Ferko MR. Characteristics of the autonomic nervous system in patients with liver cirrhosis. *Lik Sprava.* 2013 Jul-Aug;(5):38-46.
3. Abraldes JG, Albillos A, Banares R, Turnes J, Gonzalez R, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2009, 136:1651-8.
4. Abraldes JG, Aracil C, Catalina MV, Monescillo A, Banares R, Villanueva C, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Value of HVPg predicting 5-day treatment failure in acute variceal bleeding. Comparison with clinical variables. *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl 2): S12 (abstract).
5. Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, et al. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290:G980-7.
6. Abraldes JG, Rodriguez-Vilarrupla A, Graupera M, Zafra C, Garcia-Caldero H, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCl4 cirrhotic rats. *J Hepatol.* 2007, 46:1040-6.
7. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 902-908.
8. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol* 2008; 48: 229-236.

9. Abrams GA, Fallon MB. Treatment of hepatopulmonary syndrome with *Allium sativum* L. (garlic): a pilot trial. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:232-235.
10. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:1283-8.
11. Abrams GA, Sanders MK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry in the detection of arterial hypoxemia in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2002;8:391-6.
12. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005, 129:113-21.
13. Aday AW, Mayo MJ, Elliott A, Rockey DC. The Beneficial Effect of Beta-Blockers in Patients With Cirrhosis, Portal Hypertension and Ascites. *Am J Med Sci.* 2016 Feb;351(2):169-76.
14. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, Subramanian GM, Zhu Y, Dvory-Sobol H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Sulkowski M, Kwo P. ION-2 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014, 370:1483-93.
15. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P. ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014, 370:1889-98.
16. Aguilar-Olivos N, Motola-Kuba M, Candia R, Arrese M, Méndez-Sánchez N, Uribe M, Chávez-Tapia NC. Hemodynamic effect of

- carvedilol vs. propranolol in cirrhotic patients: Systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2014 Jul-Aug;13(4):420-8.
17. Akhtar E, Manne V, Saab S. Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a meta-analysis. *Liver Int.* 2015 Jan;35(1):30-6.
 18. Alam I, Bass NM, Bacchetti P, Gee L, Rockey DC. Hepatic tissue endothelin-1 levels in chronic liver disease correlate with disease severity and ascites. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:199-203.
 19. Albillos A, Bañares R, González M, Catalina MV, Pastor O, Gonzalez R, Ripoll C, Bosch J. The extent of the collateral circulation influences the postprandial increase in portal pressure in patients with cirrhosis. *Gut.* 2007;56:259-264.
 20. Albillos A, de la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, Ruiz-del-Arbol L, Alvarez-Mon M. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology.* 2003;37: 208-217.
 21. Aldenkortt F, Aldenkortt M, Caviezel L, Waeber JL, Weber A, Schiffer E. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 7;20(25):8072-81.
 22. Aljudaibi B, Qumosani K, Chandok N. Pentoxifylline for slow to resolve hepatopulmonary syndrome post liver transplantation: helpful or unnecessary? *Acta Gastroenterol Belg.* 2013 Mar;76(1):70-1.
 23. Al-Khafaji A, Nadim MK, Kellum JA. Hepatorenal Disorders. *Chest.* 2015 Aug;148(2):550-8.
 24. Alqahtani SA, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 59-69.
 25. Ames PR, Guardascione M, Batuca JR, Arcaro A, Gentile F, Amitrano L. Nitric oxide metabolites, nitrate stress, and paraoxonase activity in hepatopulmonary syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2016 Jan;51(1):73-7.
 26. Anderson JR, Nawarskas JJ. Pharmacotherapeutic management of pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Rev* 2010;18:148-62.

27. Añel RM, Sheagren JN. Novel presentation and approach to management of hepatopulmonary syndrome with use of antimicrobial agents. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(10):E131–E136.
28. Angeli P, Morando F, Cavallin M, Piano S. Hepatorenal syndrome. *Contrib Nephrol* 2011;174:46-55.
29. Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007, 25:883–9.
30. Angus PW. Role of endothelin in systemic and portal resistance in cirrhosis. *Gut* 2006; 55: 1230–2.
31. Anstee QM, McPherson S, Day CP. How big a problem is non-alcoholic fatty liver disease? *BMJ*. 2011, 343:d3897.
32. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013, 10:330–44.
33. Antunes LC, Davies JE, Finlay BB. Chemical signaling in the gastrointestinal tract. *F1000 Biol Rep*. 2011, 3:4.
34. Appenrodt B, Grunhage F, Gentemann MG, Thyssen L, Sauerbruch T, Lammert F. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Hepatology*. 2010, 51:1327–33.
35. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2009, 13:511–31.
36. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH: Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2009, 51:371–9.
37. Arguedas MR, Drake BB, Kapoor A, Fallon MB. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2005;128:328–33.
38. Arroyo V, Gines P, Gerbes A, Dudley F, Gentilini P, Laffi G, Reynolds T, Ring-Larsen H, Scholmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164–176.

39. Arroyo V, Terra C, Gines P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007;46:935–46.
40. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1 Suppl):S131–43.
41. Arthur MJ. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002, 122:1525–8.
42. Asbert M, Gines A, Gines P. *et al*. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;104:1485–91.
43. Ates F, Topal E, Kosar F, *et al*. The relationship of heart rate variability with severity and prognosis of cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2006;51:1614–8.
44. Augustin S, Altamirano J, González A, Dot J, Abu-Suboh M, Armengol JR, Azpiroz F, Esteban R, Guardia J, Genescà J. Effectiveness of combined pharmacologic and ligation therapy in high-risk patients with acute esophageal variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1787–1795.
45. Avgerinos A, Armonis A, Stefanidis G, Mathou N, Vlachogiannakos J, Kougioumtzian A, Triantos C, Papaxoinis C, Manolakopoulos S, Panani A, Raptis SA. Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1623–1630.
46. Babbs C, Warnes TW, Haboubi NY. Non-cirrhotic portal hypertension with hypoxaemia. *Gut* 1988;29:129–31.
47. Baffy G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. *J Hepatol*. 2009;51:212–223.
48. Bajaj JS, O'Leary JG, Wong F, Reddy KR, Kamath PS. Bacterial infections in end-stage liver disease: current challenges and future directions. *Gut*. 2012;61:1219–1225.
49. Baldassarre M, Giannone FA, Napoli L, Tovoli A, Ricci CS, Tufoni M, Caraceni P. The endocannabinoid system in advanced liver

- cirrhosis: pathophysiological implication and future perspectives. *Liver Int.* 2013 Oct;33(9):1298–308.
50. Bañares R, Albillos A, Rincón D, Alonso S, González M, Ruiz-del-Arbol L, Salcedo M, Molinero LM. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002; 35: 609–615.
 51. Bansal R, Prakash J, Post E, Beljaars L, Schuppan D, Poelstra K. Novel engineered targeted interferon-gamma blocks hepatic fibrogenesis in mice. *Hepatology.* 2011, 54:586–96.
 52. Barakat AA, Nasr FM, Metwaly AA, El-Ghannam M. Systemic vascular resistance and fluid status in patients with decompensated liver cirrhosis with or without functional renal failure in Egypt. *Electron Physician.* 2015 Aug 10;7(4):1174–82.
 53. Baraldi O, Valentini C, Donati G, Comai G, Cuna V, Capelli I, Angelini ML, Moretti MI, Angeletti A, Piscaglia F, La Manna G. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and treatment. *World J Nephrol.* 2015 Nov 6;4(5):511–20.
 54. Barbano B, Sardo L, Gigante A, Gasperini ML, Liberatori M, Giraldi GD, Lacanna A, Amoroso A, Cianci R. Pathophysiology, diagnosis and clinical management of hepatorenal syndrome: from classic to new drugs. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014 Jan;12(1):125–35.
 55. Barreto R, Fagundes C, Guevara M, Solá E, Pereira G, Rodríguez E, Graupera I, Martín-Llahí M, Ariza X, Cárdenas A, et al. Type-I hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis: natural history, outcome of kidney function, and survival. *Hepatology.* 2014 Apr; 59(4):1505–13.
 56. Bartneck M, Peters FM, Warzecha KT, Bienert M, van Bloois L, Trautwein C, Lammers T, Tacke F. Liposomal encapsulation of dexamethasone modulates cytotoxicity, inflammatory cytokine response, and migratory properties of primary human macrophages. *Nanomedicine.* 2014, 10:1209–20.
 57. Bataller R, Sancho-Bru P, Gines P, Brenner DA: Liver fibrogenesis: a new role for the renin-angiotensin system. *Antioxid Redox Signal.* 2005, 7:1346–55.

58. Battaglia SE, Pretto JJ, Irving LB, Jones R.M, Angus PW. Resolution of gas exchange abnormalities and intrapulmonary shunting following liver transplantation. *Hepatology* 1997;25:1228–32.
59. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, Ansari N, Coca SG, Garcia-Tsao G, Parikh CR. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology*. 2014 Aug;60(2):622–32.
60. Bellot P, Garcia-Pagán JC, Francés R, Abraldes JG, Navasa M, Pérez-Mateo M, Such J, Bosch J. Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2010;52:2044–2052.
61. Bendtsen F, Simonsen L, Henriksen JH. Effect on hemodynamics of a liquid meal alone and in combination with propranolol in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1992;102:1017–1023.
62. Benoit JN, Granger DN. Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension. *Semin Liver Dis*. 1986;6:287–298.
63. Bernard B, Grangé JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655–1661.
64. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. B-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 1997; 25: 63–70.
65. Bernardi M, Maggioli C, Dibra V, Zaccherini G. QT interval prolongation in liver cirrhosis: innocent bystander or serious threat? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Feb;6(1):57–66.
66. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, Reid L. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver – lung spider nevi. *N. Engl. J. Med*. 1966; 274: 291–8.
67. Berzigotti A, De Gottardi A, Vukotic R, Siramolpiwat S, Abraldes JG, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Effect of meal ingestion on liver stiffness

- in patients with cirrhosis and portal hypertension. *PLoS One*. 2013;8:e58742.
68. Biecker E, Trebicka J, Kang A, Hennenberg M, Sauerbruch T, Heller J. Treatment of bile duct-ligated rats with the nitric oxide synthase transcription enhancer AVE 9488 ameliorates portal hypertension. *Liver Int*. 2008, 28:331–8.
 69. Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int*.2006;26:1175–1186.
 70. Bolognesi M, Sacerdoti D, Di Pascoli M, et al. Haeme oxygenase mediates hyporeactivity to phenylephrine in the mesenteric vessels of cirrhotic rats with ascites. *Gut* 2005;54:1630–6.
 71. Bolognesi M, Di Pascoli M, Verardo A, Gatta A. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 14;20(10):2555–63.
 72. Boots AW, Haenen GRMM, Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *European Journal of Pharmacology*. 2008;585(2-3):325–337.
 73. Bos R, Mougnot N, Findji L, et al. Inhibition of catecholamine-induced cardiac fibrosis by an aldosterone antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;45:8–13.
 74. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 3–25.
 75. Bosch J, García-Pagán JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003; 361: 952-954.
 76. Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J, D'Amico G, Lebrech D, de Franchis R, Fabricius S, Cai Y, Bendtsen F. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008; 47: 1604–1614.
 77. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albillos A, González Abraldes J, Fabricius S, Erhardtson E, de Franchis R. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with

- cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 1123–1130.
78. Bozbas SS, Bozbas H. Portopulmonary hypertension in liver transplant candidates. *World J Gastroenterol.* 2016 Feb 14;22(6):2024–9.
79. Boztosun A, Piçnak A, Kosar MI, Gulturk S, Cetin A. Effects of methylene blue, pentoxifylline and enoxaparin on postoperative adhesion formation and markers of angiogenesis in a rat uterine horn model. *Clinical & Experimental Obstetrics & Gynecology.* 2012;39(1):89–95.
80. Bradberry SM. Occupational methaemoglobinaemia: mechanisms of production, features, diagnosis and management including the use of methylene blue. *Toxicological Reviews.* 2003;22(1):13–27.
81. Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepatol.* 2002;1:1.
82. Brensing K, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, Klehr H, Kramer H, Spengler U, Schild H, Sauerbruch T. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in nontransplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase 2 study. *Gut* 2000;47:288–295.
83. Brinch K, Møller S, Bendtsen F, et al. Plasma volume expansion by albumin in cirrhosis. Relation to blood volume distribution, arterial compliance and severity of disease. *J Hepatol* 2003;39:24–31.
84. Bruns T, Peter J, Reuken PA, Grabe DH, Schuldes SR, Brenmoehl J, Schölmerich J, Wiest R, Stallmach A. NOD2 gene variants are a risk factor for culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and monomicrobial bacterascites in cirrhosis. *Liver Int.* 2012, 32:223–30.
85. Caldwell SH, Jeffers LJ, Narula OS, Lang EA, Reddy KR, Schiff ER. Ancient remedies revisited: does *Allium sativum* (garlic) palliate the hepatopulmonary syndrome? *Journal of Clinical Gastroenterology.* 1992;15(3):248–250.
86. Calvaruso V, Craxi A. Regression of fibrosis after HBV antiviral therapy. Is cirrhosis reversible? *Liver Int.* 2014, 34(Suppl 1):85–90.

87. Caraceni P, Santi L, Mirici F, Montanari G, Bevilacqua V, Pinna A, Bernardi M. Long-term treatment of hepatorenal syndrome as a bridge to liver transplantation. *Dig Liver Dis* 2011;43:242–245.
88. Cardenas A. Hepatorenal syndrome: A dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:460–467.
89. Carella M, Hunter JO, Fazio S, et al. Capillary blood flow to the skin of forearm in cirrhosis. *Angiology* 1992;43:969–74.
90. Carter EP, Hartsfield CL, Miyazono M, Jakkula M, Morris KG Jr, McMurtry IF. Regulation of heme oxygenase-1 by nitric oxide during hepatopulmonary syndrome. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2002;283:346–53.
91. Cartin-Ceba R, Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. *Clin Liver Dis.* 2014 May;18(2):421–38.
92. Casado JL, Quereda C, Moreno A, Perez-Elias MJ, Marti-Belda P, Moreno S. Regression of liver fibrosis is progressive after sustained virological response to HCV therapy in patients with hepatitis C and HIV coinfection. *J Viral Hepat.* 2013, 20:829–37.
93. Castañeda B, Morales J, Lionetti R, Moitinho E, Andreu V, Pérez-Del-Pulgar S, Pizcueta P, Rodés J, Bosch J. Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. *Hepatology* 2001; 33: 821–825.
94. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, Bernardi M, Romanelli RG, Colletta C, Salinas F, Di Giacomo A, Ridola L, Fornasiere E, Caraceni P, Morando F, Piano S, Gatta A, Angeli P. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenalsyndrome: A randomized trial. *Hepatology.* 2015 Aug;62(2):567–74.
95. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, Gola E, Morando F, Stanco M, Rosi S, Sticca A, Cillo U, Angeli P. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology.* 2016 Mar;63(3):983–92.
96. Cavasi A, Cavasi E, Grigorescu M, Sitar-Taut A. Relationship between NT-proBNP and cardio-renal dysfunction in patients with

- advanced liver cirrhosis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2014 Mar;23(1):51–6.
97. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in cirrhotic patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2007;56:869–75.
98. Chang CC, Chuang CL, Lee FY, et al. Sorafenib treatment improves hepatopulmonary syndrome in rats with biliary cirrhosis. *Clinical Science.* 2013;124(7):457–466.
99. Chang CC, Wang SS, Hsieh HG, Lee WS, Chuang CL, Lin HC, Lee FY, Lee SD, Huang HC. Rosuvastatin improves hepatopulmonary syndrome through inhibition of inflammatory angiogenesis of lung. *Clin Sci (Lond).* 2015 Sep;129(6):449–60.
100. Chang SW, Ohara N. Chronic biliary obstruction induces pulmonary intravascular phagocytosis and endotoxin sensitivity in rats. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 2009–19.
101. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010, 1:CD007340.
102. Chawla A, Gaikwad V, Dubey N, Bosco J. CT Pulmonary Angiography Features of a Hepatopulmonary Syndrome. *Korean J Radiol.* 2015 Jul-Aug;16(4):951–2.
103. Chen Y-M, Lin S-L, Chiang W-C, Wu K-D, Tsai T-J. Pentoxifylline ameliorates proteinuria through suppression of renal monocyte chemoattractant protein-1 in patients with proteinuric primary glomerular diseases. *Kidney International.* 2006;69(8):1410–1415.
104. Chiva T, Ripoll C, Sarnago F, Rincón D, Gómez-Camarero J, Galindo E, Catalina MV, Elizaga J, Bañares R. Characteristic haemodynamic changes of cirrhosis may influence the diagnosis of portopulmonary hypertension. *Liver Int.* 2015 Feb;35(2):353–61.
105. Chung EJ, Jeon YS, Kim HJ, Lee KH, Lee JW, Han KA, Jung SH. Torsade de pointes in liver transplantation recipient after induction of

- general anesthesia: a case report. *Korean J Anesthesiol.* 2014 Jan;66(1):80–4.
106. Chung RT, Baumert TF. Curing chronic hepatitis C – the arc of a medical triumph. *N Engl J Med.* 2014, 370:1576–8.
107. Cirera I, Martin Bauer T, Navasa M. *et al.* Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 2001;34:32–7.
108. Colomo A, Hernandez-Gea V, Muniz-Diaz E, Villanueva C. Transfusion strategy in patients with cirrhosis and acute gastrointestinal bleeding. *Hepatology* 2008; 48: 413A.
109. Čulafić D, Štulić M, Obrenović R, Miletić D, Mijač D, Stojković M, Jovanović M, Čulafić M. Role of cystatin C and renal resistive index in assessment of renal function in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun 7;20(21):6573–9.
110. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, Colombo M, Bedossa P. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2012, 56:532–43.
111. D'Amico M, Mejias M, Garcia-Pras E, Abrahams JG, Garcia-Pagan JC, Fernandez M, Bosch J. Effects of the combined administration of propranolol plus sorafenib on portal hypertension in cirrhotic rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012, 302:G1191–8.
112. Dahl EK, Møller S, Kjær A, Petersen CL, Bendtsen F, Krag A. Diastolic and autonomic dysfunction in early cirrhosis: a dobutamine stress study. *Scand J Gastroenterol.* 2014 Mar; 49(3):362–72.
113. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006; 131: 1611–1624.
114. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475–505.
115. Davenport AP, O'Reilly G, Molenaar P. *et al.* Human endothelin receptors characterized using reverse transcriptase-polymerase chain

- reaction, In situ hybridization, and subtype selective ligands BQ123 and BQ3020: evidence for expression of ETB receptors in human vascular smooth muscle. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993; 22(Suppl. 8); S22-5.
116. De BK, Dutta D, Pal SK, Gangopadhyay S, Baksi SD, Pani A. The role of garlic in hepatopulmonary syndrome: a randomized controlled trial. *Canadian Journal of Gastroenterology.* 2010;24(3):183-188.
117. De BK, Sen S, Biswas PK. *et al.* Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology* 2002; 122: 897-903.
118. de Franchis R, Pascal JP, Ancona E, Burroughs AK, Henderson M, Fleig W, Groszmann R, Bosch J, Sauerbruch T, Soederlund C. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A Consensus Development Workshop, Baveno, Lake Maggiore, Italy, April 5 and 6, 1990. *J Hepatol* 1992; 15: 256-261.
119. de Franchis R. Developing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 1996; 25: 390-394.
120. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-176.
121. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-768.
122. de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33: 846-852.
123. de la Peña J, Brullet E, Sanchez-Hernández E, Rivero M, Vergara M, Martin-Lorente JL, Garcia Suárez C. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005; 41: 572-578.
124. de Mattos ÂZ, de Mattos AA, Ribeiro RA. Terlipressin versus noradrenaline in the treatment of hepatorenal syndrome: systematic

- review with meta-analysis and full economic evaluation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Mar;28(3):345–51.
125. de Queirós AS, Brandão SC, Macedo LG, Ourem MS, Mota VG, Leite LA, Lopes EP, Domingues AL. Evaluation of normality and reproducibility parameters of scintigraphy with (99m)Tc-MAA in the diagnosis of intrapulmonary vascular dilatations. *Ann Nucl Med*. 2015 Jan;29(1):46–51.
126. De Souza V, Hadj-Aissa A, Dolomanova O, Rabilloud M, Rognant N, Lemoine S, Radenne S, Dumortier J, Chapuis-Cellier C, Beyerle F, Bon C, Iwaz J, Selistre L, Dubourg L. Creatinine-versus cystatine C-based equations in assessing the renal function of candidates for liver transplantation with cirrhosis. *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1522–31.
127. DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells and liver regeneration. *J Clin Invest*. 2013;123:1861–1866.
128. Desmet VJ. Comments on cirrhosis reversal. *Dig Liver Dis*. 2005, 37:909–16.
129. Devaraj A, Loveridge R, Bosanac D, Stefanidis K, Bernal W, Willars C, Wendon JA, Auzinger G, Desai SR. Portopulmonary hypertension: improved detection using CT and echocardiography in combination. *Eur Radiol*. 2014 Oct;24(10):2385–93.
130. Dhoble C, Saoji N, Jeswani J, Rios R. A 45-Year-Old Undiagnosed Cirrhotic Patient with Hepatopulmonary Syndrome as First Presentation: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2015 Oct 22;16:751–5.
131. Diao TJ, Chen X, Deng LH, et al. Protective effect of nitric oxide on hepatopulmonary syndrome from ischemia-reperfusion injury. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(25):3310–3316.
132. Ding BS, Nolan DJ, Butler JM, et al. Inductive angiocrine signals from sinusoidal endothelium are required for liver regeneration. *Nature*. 2010;468(7321):310–315.
133. Ding Q, Tian XG, Li Y, Wang QZ, Zhang CQ. Carvedilol may attenuate liver cirrhosis by inhibiting angiogenesis through the

- VEGF-Src-ERK signaling pathway. *World J Gastroenterol*. 2015 Aug 28;21(32):9566–76.
134. Dirchwolf M, Ruf AE. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. *World J Hepatol*. 2015 Aug 8;7(16):1974–81.
135. Distant D, Gonwa T. The kidney in liver transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:129–136.
136. Domenicali M, Ros J, Fernandez-Varo G, Cejudo-Martin P, Crespo M, Morales-Ruiz M, Briones AM, Campistol JM, Arroyo V, Vila E, Rodes J, Jimenez W. Increased anandamide induced relaxation in mesenteric arteries of cirrhotic rats: role of cannabinoid and vanilloid receptors. *Gut* 2005; 54: 522–7.
137. Domhan S, Muschal S, Schwager C, et al. Molecular mechanisms of the antiangiogenic and antitumor effects of mycophenolic acid. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2008;7(6):1656–1668.
138. Dongiovanni P, Donati B, Fares R, Lombardi R, Mancina RM, Romeo S, Valenti L. PNPLA3 I148M polymorphism and progressive liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013, 19:6969–78.
139. DuBrock HM, Channick RN, Krowka MJ. What's new in the treatment of portopulmonary hypertension? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jul;9(7):983-92.
140. Dundar HZ, Yılmazlar T. Management of hepatorenal syndrome. *World J Nephrol*. 2015 May 6;4(2):277–86.
141. Ebrahimkhani MR, Mani AR, Moore K. Hydrogen sulphide and the hyperdynamic circulation in cirrhosis: a hypothesis. *Gut* 2005;54:1668–71.
142. Ecochard-Dugelay E, Lambert V, Schleich JM, Duché M, Jacquemin E, Bernard O. Portopulmonary Hypertension in Liver Disease Presenting in Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Sep;61(3):346–54.
143. Egerod Israelsen M, Gluud LL, Krag A. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;30(2):236–43.

144. Ehling J, Bartneck M, Wei X, Gremse F, Fech V, Möckel D, Baeck C, Hittatiya K, Eulberg D, Luedde T, Kiessling F, Trautwein C, Lammers T, Tacke F. CCL2-dependent infiltrating macrophages promote angiogenesis in progressive liver fibrosis. *Gut*. 2014 Dec;63(12):1960–71.
145. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006, 44:865–73.
146. El-Ashry N, El-Damarawy M, Salem M, Mogawer S. Large volume abdominal paracentesis effect on some humoral factors and cardiac performance in patients with liver cirrhosis and tense ascities. *J Egypt Soc Parasitol*. 2007 Aug;37(2):571–84.
147. Elia C, Solà Vergés E, Rodríguez E, Ginès P. Transient increase in urine protein excretion during treatment with terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 2014 Oct 2. pii: S0168-8278(14)00724–7.
148. Elizabeth Parsons C, Nelson R, Book LS, Kyle Jensen M. Renal replacement therapy in infants and children with hepatorenal syndrome awaiting liver transplantation: A case-control study. *Liver Transpl*. 2014 Dec;20(12):1468–74.
149. Epstein SK, Ciubotaru RL, Zilberberg MD, et al. Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1998;43:1701–7.
150. Erly B, Carey WD, Kapoor B, McKinney JM, Tam M, Wang W. Hepatorenal Syndrome: A Review of Pathophysiology and Current Treatment Options. *Semin Intervent Radiol*. 2015 Dec;32(4):445–54.
151. Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, Hu KQ, Runyon BA. Octreotide/ Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2007;52:742–748.
152. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53:397–417.

153. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012, 57:167–85.
154. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014, 60:392–420.
155. European Association For The Study Of The Liver: EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2012, 57:399–420.
156. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:935–944.
157. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Terlipressin for hepatorenal syndrome: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Artif Organs* 2009;32:133–140.
158. Fabrizi F, Martin P, Messa P. Recent advances in the management of hepatorenal syndrome. *Acta Clinica Belg* 2007;62:S393–S396.
159. Fagundes C, Ginès P. Hepatorenal syndrome: a severe, but treatable, cause of kidney failure in cirrhosis. *Am J Kidney Dis*. 2012;59:874–885.
160. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000;32:859–65.
161. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS. *et al*. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology* 2008; 135:1168–75.
162. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, Salinas F, Donà S, Fagioli S, Sticca A, *et al*. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology*. 2007;45:223–229.
163. Fauconnet P, Klopfenstein CE, Schiffer E. Hepatopulmonary syndrome: the anaesthetic considerations. *Eur J Anaesthesiol*. 2013 Dec;30(12):721–30.

164. Fede G, Privitera G, Tomaselli T, Spadaro L, Purrello F. Cardiovascular dysfunction in patients with liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol*. 2015 Jan-Mar;28(1):31–40.
165. Felipe V, Urios A, Garcia-Torres ML, El Mili N, del Olmo JA, del Olmo JA, Civera M, Ortega J, Ferrandez A, Martínez-Valls J, Cassinello N, Montoliu C. Alterations in adipocytokines and cGMP homeostasis in morbid obesity patients reverse after bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2013, 21:229–37.
166. Feng G, Rong H. The role of hemodynamic and vasoactive substances on hepatopulmonary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(3):380–6.
167. Ferguson JW, Dover A, Chia S, et al. Inducible nitric oxide synthase activity contributes to the regulation of peripheral vascular tone in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2005;55:542–6.
168. Ferlitsch A, Pleiner J, Mittermayer F, et al. Vasoconstrictor hyporeactivity can be reversed by antioxidants in patients with advanced alcoholic cirrhosis of the liver and ascites. *Crit Care Med* 2005;33:2028–33.
169. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;56 Suppl1:S1–12.
170. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, Planas R, Arroyo V, Navasa M. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006; 131: 1049–1056.
171. Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol*. 2009, 50:604–20.
172. Fernández M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portalsystemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology* 2004;126:886–94.
173. Fernández M, Mejias M, Angermayr B, et al. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal–systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2005;43:98–103.

174. Finucci G, Desideri A, Sacerdoti D, et al. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:279–84.
175. Fiorucci S, Antonelli E, Morelli O, Mencarelli A, Casini A, Mello T, Palazzetti B, Tallet D, del Soldato P, Morelli A. NCX-1000, a NO-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, selectively delivers NO to the liver and protects against development of portal hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001, 98:8897–902.
176. Fiorucci S, Antonelli E, Tocchetti P, Morelli A. Treatment of portal hypertension with NCX-1000, a liver-specific NO donor. A review of its current status. *Cardiovasc Drug Rev*. 2004, 22:135–46.
177. Fisher JH, Johnson SR, Chau C, Kron AT, Granton JT. Effectiveness of phosphodiesterase-5 inhibitor therapy for portopulmonary hypertension. *Can Respir J*. 2015 Jan-Feb;22(1):42–6.
178. Flückiger M. Vorkommen von trommelschlegelförmigen Fingerendphalangen ohne chronische Veränderungen an den Lungen oder am Herzen. *Wien Med Wochenschr* 1884; 49:1457–8.
179. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, Rimola A, Gassull MA, Arroyo V, Rodés J. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology*. 1994;20:1495–1501.
180. Frerichs FT. Tratado practico de las Enfermedades del Hígado, de los Vasos Hepaticos y de las Vias Biliares. *Madrid: Libreria Extranjera y Nacional, Cientifica y Literaria*, 1877.
181. Friedman SL, Sheppard D, Duffield JS, Violette S. Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line. *Sci Transl Med*. 2013;5:167sr1.
182. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev*. 2008;88:125–172.
183. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008;134:1655–1669.

184. Gaduputi V, Abdulsamad M, Sakam S, Abbas N, Tariq H, Ihimoyan A. Systemic vascular resistance in cirrhosis: a predictor of severity? *Hepat Med*. 2014 Aug 6;6:95–101.
185. Gaio E, Amado V, Rangel L, Huang W, Storck R, Melo-Silva CA. Levofloxacin decreased chest wall mechanical inhomogeneities and airway and vascular remodeling in rats with induced hepatopulmonary syndrome. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013 Dec 1;189(3):565–70.
186. Galie N, Hoepper MM, Humbert M *et al*: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension; The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology(ESC) and the European Respiratory Society (ERS) endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), *EurRespirJ*, 2009, 34(6), 1219–1263.
187. Gao B, Seki E, Brenner DA, Friedman S, Cohen JI, Nagy L, Szabo G, Zakhari S. Innate immunity in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;300:G516–G525.
188. García-Pagán JC, Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 526–535.
189. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Mössner J, Bosch J. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362: 2370–2379.
190. García-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, Luca A, Zipprich A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Sauerbruch T, Bosch J. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol*. 2013, 58:45–50.
191. García-Pagán JC, Escorsell A, Moitinho E, Bosch J. Influence of pharmacological agents on portal hemodynamics: basis for its use in the treatment of portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 427–38.

192. García-Pagán JC, Morillas R, Bañares R, Albillos A, Villanueva C, Vila C, Genescà J, Jimenez M, Rodriguez M, Calleja JL, Balanzó J, Garcia-Durán F, Planas R, Bosch J. Propranolol plus placebo versus propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of a first variceal bleed: a double-blind RCT. *Hepatology* 2003; 37: 1260–1266.
193. García-Pagán JC, Villanueva C, Vila MC, Albillos A, Genescà J, Ruiz-Del-Arbol L, Planas R, Rodriguez M, Calleja JL, González A, Solà R, Balanzó J, Bosch J. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive b-blockers. *Gastroenterology* 2001;121:908–914.
194. Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. Portal hypertension and variceal bleeding--unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology* 2008; 47: 1764–1772.
195. García-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823–832.
196. Gaskari SA, Liu H, Moezi L, et al. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Br J Pharmacol* 2005;146:315–23.
197. Gaskari SA, Liu H, D'Mello C, Kunos G, Lee SS. Blunted cardiac response to hemorrhage in cirrhotic rats is mediated by local macrophage-released endocannabinoids. *J Hepatol.* 2015 Jun;62(6):1272-7.
198. Gassanov N, Caglayan E, Semmo N, Massenkeil G, Er F. Cirrhotic cardiomyopathy: a cardiologist's perspective. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 14;20(42):15492–8.
199. Genecin P, Polio J, Colombato LA, Ferraioli G, Reuben A, Groszmann RJ. Bile-acids do not mediate the hyperdynamic circulation in portal hypertensive rats. *American Journal of Physiology* 1990;259: G21–G25.

200. Ghosh S, Choudhary N, Sharma K, Singh B, Kumar P, Agarwal R, Sharma N, Bhalla A, Chawla Y, Singh V. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of type 2 hepatorenal syndrome: a randomized pilot study. *Liver Intern* 2013;33:1187–1193.
201. Gilgenkrantz H, Tordjmann T. Bile acids and FGF receptors: orchestrators of optimal liver regeneration. *Gut* 2015;64:1351–1352.
202. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, Navasa M, Clària J, Rimola A, Arroyo V. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229–236.
203. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819–1827.
204. Gines P, Guevara M, De Las HD, et al. Review article: albumin for circulatory support in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 5):24–31.
205. Gines P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 1990;12(4 Pt 1):716–724.
206. Gines P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839–47.
207. Glud L, Christensen K, Christensen E, Kraig A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:576–584.
208. Glud LL, Klingenberg S, Nikolova D, Glud C. Banding ligation versus b-blockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2842–2848.
209. Glud LL, Langholz E, Krag A. Meta-analysis: isosorbide-mononitrate alone or with either b-blockers or endoscopic therapy for the management of oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 859–871.

210. Gomberg-Maitland M, Preston IR. Prostacyclin therapy for pulmonary arterial hypertension: new directions. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;26(4):394–401.
211. Gómez EV, Gonzalez AT, Bertot LC, Yasells Garcia A, Rodriguez YS, Perez YM. Arterial blood pressure is closely related to ascites development in compensated HCV-related cirrhosis. *PLoS One*. 2014 Apr 22;9(4):e95736.
212. Gómez FP, Barberá JA, Roca J, Burgos F, Gistau C, Rodríguez-Roisin R. Effects of nebulized NG-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. 2006;43(5):1084–1091.
213. Gomis R, Fernandez-Alvarez J, Pizcueta P, Fernandez M, Casamitjana R, Bosch J, Rodes J. Impaired function of pancreatic islets from rats with portal hypertension resulting from cirrhosis and partial portal vein ligation. *Hepatology* 1994; 19: 1257–61.
214. Gonwa AT, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pre-transplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995;93:148–156.
215. Gonwa T, Wadei H. The challenges of providing renal replacement therapy in decompensated liver cirrhosis. *Blood Purif* 2012;33:144–148.
216. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome – experience in 300 patients. *Transplantation* 1991;51:428–430.
217. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Bañares R, Albillos A. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 109–122.
218. Gonzalez-Abraldes J, Albillos A, Banares R, Del Arbol LR, Moitinho E, Rodriguez C, Gonzalez M, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in

- lowering portal pressure in cirrhosis. *Gastroenterology* 2001;121:382–8.
219. Goyal S, Dixit VK, Jain AK, Shukla RC, Ghosh J, Kumar V. Intrarenal resistance index (RI) as a predictor of early renal impairment in patients with liver cirrhosis. *Trop Gastroenterol*. 2013 Oct-Dec;34(4):235–9.
220. Grace JA, Angus PW. Hepatopulmonary syndrome: Update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013;28:213–219.
221. Grace JA, Herath CB, Mak KY, Burrell LM, Angus PW. Update on new aspects of the renin-angiotensin system in liver disease: clinical implications and new therapeutic options. *Clin Sci (Lond)*. 2012, 123:225–39.
222. Grace JA, Klein S, Herath CB, Granzow M, Schierwagen R, Masing N, Walther T, Sauerbruch T, Burrell LM, Angus PW, Trebicka J. Activation of the MAS receptor by angiotensin-(1-7) in the renin-angiotensin system mediates mesenteric vasodilatation in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013, 145:874–84.
223. Gracia-Sancho J, Maeso-Díaz R, Bosch J. Pathophysiology and a Rational Basis of Therapy. *Dig Dis*. 2015;33(4):508–14.
224. Granzow M, Schierwagen R, Klein S, Kowallick B, Huss S, Linhart M, Mazar IG, Görtzen J, Vogt A, Schildberg FA, Gonzalez-Carmona MA, Wojtalla A, Krämer B, Nattermann J, Siegmund SV, Werner N, Fürst DO, Laleman W, Knolle P, Shah VH, Sauerbruch T, Trebicka J. Angiotensin-II type 1 receptor-mediated Janus kinase 2 activation induces liver fibrosis. *Hepatology*. 2014, 60:334–48.
225. Graupera M, Garcia-Pagan JC, Pares M, Abraldes JG, Rosello J, Bosch J, Rodes J. Cyclooxygenase-1 inhibition corrects endothelial dysfunction in cirrhotic rat livers. *J Hepatol* 2003; 39: 521.
226. Graupera M, Garcia-Pagan JC, Titos E, Claria J, Massaguer A, Bosch J, Rod SJ. 5-Lipoxygenase inhibition reduces intrahepatic vascular resistance of cirrhotic rat livers: A possible role of cysteinyl-leukotrienes. *Gastroenterology* 2002; 122: 387–93.

227. Grigorescu M. *Tratat de hepatologie*. Editura Medicală Națională. București 2004. 1258 p.
228. Grønbaek H, Sandahl TD, Mortensen C, Vilstrup H, Møller HJ, Møller S. Soluble CD163, a marker of Kupffer cell activation, is related to portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:173–180.
229. Grose RD, Nolan J, Dillon JF, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22:326–32.
230. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Gao H, Makuch R. B-blockers to prevent gastro-esophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2254–2261.
231. Guevara M, Ginès P, Bandi J, Gilabert R, Sort P, Jimenez W, Garcia-Pagan J, Bosch J, Arroyo V, Rodes J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416–422.
232. Gülberg V, Haag K, Rössle M, Gerbes AL. Hepatic arterial buffer response in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology*, 2002; 35:630–634.
233. Gungor G, Ataseven H, Demir A, Solak Y, Gaipov A, Biyik M, Ozturk B, Polat I, Kiyici A, Cakir OO, Polat H. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in prediction of mortality in patients with hepatorenal syndrome: a prospective observational study. *Liver Int*. 2014 Jan;34(1):49–57.
234. Gupta LB, Kumar A, Jaiswal AK, et al. Pentoxifylline therapy for hepatopulmonary syndrome: A Pilot Study. *Archives of Internal Medicine*. 2008; 168(16):1820–1823.
235. Gupta S, Faughnan ME, Lilly L, Hutchison S, Fowler R, Bayoumi AM. Norfloxacin therapy for hepatopulmonary syndrome: a pilot randomized controlled trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(12):1095–1098.

236. Gustot T, Durand F, Lebre C, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50:2022–2033.
237. Halse M, Leggio L, Fricchione SB, Brickley M, Haass-Koffler CL, Tavares T, Swift RM, Kenna GA. Pharmacotherapy for alcoholic patients with alcoholic liver disease. *Am J Health Syst Pharm*. 2014 Aug 1;71(15):1265–76.
238. Hamdy H, ElBaz AA, Hassan A, Hassanin O. Comparison of midodrine and albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients: a randomized pilot study. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Feb;48(2):184–8.
239. Hani M, Wadei, M.D. Hepatorenal Syndrome: A Critical Update. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:55–69.
240. Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 1956;2:1221–1225.
241. Heller J, Shiozawa T, Trebicka J, Hennenberg M, Schepke M, Neef M, Sauerbruch T. Acute haemodynamic effects of losartan in anaesthetized cirrhotic rats. *Eur J Clin Invest*. 2003, 33:1006–1012.
242. Heller J, Trebicka J, Shiozawa T, Schepke M, Neef M, Hennenberg M, Sauerbruch T. Vascular, hemodynamic and renal effects of low-dose losartan in rats with secondary biliary cirrhosis. *Liver Int*. 2005, 25:657–66.
243. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, Haiss CA, Kau AL, Eisenbarth SC, Jurczak MJ, Camporez JP, Shulman GI, Gordon JI, Hoffman HM, Flavell RA. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. 2012, 482:179–85.
244. Henao-Mejia J, Elinav E, Strowig T, Flavell RA. Inflammasomes: far beyond inflammation. *Nat Immunol*. 2012, 13:321–4.
245. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkens LF, Jeffers LJ, Abu-Elmagd K, Connor J. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 1643–1651.
246. Henderson NC, Arnold TD, Katamura Y, Giacomini MM, Rodriguez JD, McCarty JH, Pellicoro A, Raschperger E, Betsholtz C, Ruminski

- PG, Griggs DW, Prinsen MJ, Maher JJ, Iredale JP, Lacy-Hulbert A, Adams RH, Sheppard D. Targeting of alphav integrin identifies a core molecular pathway that regulates fibrosis in several organs. *Nat Med*. 2013, 19:1617–24.
247. Hendrickse MT, Triger DR. Vagal dysfunction and impaired urinary sodium and water excretion in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:750–7.
248. Hennenberg M, Biecker E, Trebicka J, Jochem K, Zhou Q, Schmidt M, Jakobs KH, Sauerbruch T, Heller J. Defective RhoA/Rho-kinase signaling contributes to vascular hypocontractility and vasodilation in cirrhotic rats. *Gastroenterology*. 2006, 130:838–54.
249. Hennenberg M, Trebicka J, Kohistani Z, Stark C, Nischalke HD, Krämer B, Körner C, Klein S, Granzow M, Fischer HP, Heller J, Sauerbruch T. Hepatic and HSC-specific sorafenib effects in rats with established secondary biliary cirrhosis. *Lab Invest*. 2010, 91:241–51.
250. Hennenberg M, Trebicka J, Stark C, Kohistani AZ, Heller J, Sauerbruch T. Sorafenib targets dysregulated Rho kinase expression and portal hypertension in rats with secondary biliary cirrhosis. *Br J Pharmacol*. 2009, 157:258–70.
251. Henriksen JH, Bendtsen F, Hansen EF, et al. Acute non-selective beta-adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40:239–46.
252. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, et al. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2002;36:513–20.
253. Henriksen JH, Götze JP, Fuglsang S, et al. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut* 2003;52:1511–7.
254. Henriksen JH, Møller S, Schifter S, et al. High arterial compliance in cirrhosis is related to elevated circulating calcitonin gene-related peptide (CGRP) and low adrenaline, but not to activated vasoconstrictor systems. *Gut* 2001;49:112–8.

255. Henriksen JH, Møller S. Hemodynamics, distribution of blood volume, and kinetics of vasoactive substances in cirrhosis. In: Epstein M, editor. *The kidney in liver disease*. 4th ed. Philadelphia: Hanley and Belfus; 1996. pp. 241–58.
256. Henriksen JH, Winkler K. Hepatic blood flow determination. A comparison of ^{99m}Tc -diethyl-IDA and indocyanine green as hepatic blood flow indicators in man. *J Hepatol*. 1987;4:66–70.
257. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Møller S. Arterial hypertension in cirrhosis: arterial compliance, volume distribution, and central haemodynamics. *Gut*. 2006 Mar;55(3):380–7.
258. Herve P, Lebrec D, Brenot F et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;11:1153–1166.
259. Hobolth L, Møller S, Grønbaek H, Roelsgaard K, Bendtsen F, Feldager Hansen E. Carvedilol or propranolol in portal hypertension? A randomized comparison. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:467–474.
260. Hobolth L, Bendtsen F, Hansen EF, Møller S. Effects of carvedilol and propranolol on circulatory regulation and oxygenation in cirrhosis: a randomised study. *Dig Liver Dis*. 2014 Mar;46(3):251–6.
261. Holland-Fischer P, Gronbaek H, Sandahl TD, Moestrup SK, Riggio O, Ridola L, Aagaard NK, Møller HJ, Vilstrup H. Kupffer cells are activated in cirrhotic portal hypertension and not normalised by TIPS. *Gut*. 2011, 60:1389–93.
262. Hollman PCH, Katan MB. Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability. *Food and Chemical Toxicology*. 1999;37(9-10):937–942.
263. Holm AL, Veerman L, Cobiac L, Ekholm O, Diderichsen F. Cost-effectiveness of preventive interventions to reduce alcohol consumption in Denmark. *PLoS One*. 2014, 9:e88041.
264. Holm AL, Veerman L, Cobiac L, Ekholm O, Diderichsen F. Cost-effectiveness of changes in alcohol taxation in Denmark: a modelling study. *Cost Eff Resour Alloc*. 2014, 12:1.

265. Hoofnagle JH, Sherker AH. Therapy for hepatitis C – the costs of success. *N Engl J Med.* 2014, 370:1552–3.
266. Houlihan DD, Holt A, Elliot C, Ferguson JW. Review article: liver transplantation for the pulmonary disorders of portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jan;37(2):183–94.
267. Hu LS, George J, Wang JH. Current concepts on the role of nitric oxide in portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2013 Mar 21;19(11):1707–17.
268. Huang HC, Wang SS, Hsin IF, Chang CC, Lee FY, Lin HC, Chuang CL, Lee JY, Hsieh HG, Lee SD. Cannabinoid receptor 2 agonist ameliorates mesenteric angiogenesis and portosystemic collaterals in cirrhotic rats. *Hepatology.* 2012, 56:248–58.
269. Huang X, Liu LI, Liu N. Molecular mechanism of tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody in hepatopulmonary syndrome in rats. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2015 Jun;23(6):458–63.
270. Hubmann R, Bodlaj G, Czompo M, Benkő L, Pichler P, Al-Kathib S, Kiblböck P, Shamyieh A, Biesenbach G. The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding. *Endoscopy* 2006; 38: 896–901.
271. Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, et al. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut* 1999;44:743–8.
272. Hussain W, Khalid AB, Usmani T, Ghufuran A, Shah H. Low dose albumin for the prevention of renal impairment following large volume paracentesis in cirrhosis. *Pak J Med Sci.* 2015;31(3):592–6.
273. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006;43:S121–31.
274. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int.* 2012;32:199–213.
275. Iwakiri Y. The molecules: mechanisms of arterial vasodilatation observed in the splanchnic and systemic circulation in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41 Suppl 3:S288–S294.

276. Iyer R, Fetterly G, Lugade A, Thanavala Y. Sorafenib: a clinical and pharmacologic review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2010;11(11):1945–1955.
277. Jagavelu K, Routray C, Shergill U, O'hara SP, Faubion W, Shah VH. Endothelial cell toll-like receptor 4 regulates fibrosis-associated angiogenesis in the liver. *Hepatology*. 2010;52(2):590–601.
278. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Wendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014, 60:1310–24.
279. Jalan R, Forrest EH, Redhead DN, Dillon JF, Hayes PC. Reduction in renal blood flow following acute increase in the portal pressure: evidence for the existence of a hepatorenal reflex in man? *Gut*. 1997;40:664–670.
280. Jaurigue MM, Cappell MS. Therapy for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 7;20(9):2143–58.
281. Jiménez-Sáenz M, Soria IC, Bernardez JR, Gutierrez JM. Renal sodium retention in portal hypertension and hepatorenal reflex: from practice to science. *Hepatology*. 2003;37:1494.
282. Josefsson A, Fu M, Björnsson E, Castedal M, Kalaitzakis E. Pre-transplant renal impairment predicts posttransplant cardiac events in patients with liver cirrhosis. *Transplantation*. 2014 Jul 15;98(1):107–14.
283. Jounieaux V, Leleu O, Mayeux I. Cardiopulmonary effects of nitric oxide inhalation and methylene blue injection in hepatopulmonary syndrome. *Intensive Care Medicine*. 2001;27(6):1103–1104.
284. Kalambokis GN, Mouzaki A, Rodi M, Pappas K, Fotopoulos A, Xourgia X, Tsianos EV. Rifaximin improves systemic hemodynamics and renal function in patients with alcohol-related cirrhosis and ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012, 10:815–8.

285. Kapoor D, Redhead DN, Hayes PC, Webb DJ, Jalan R. Systemic and regional changes in plasma endothelin following transient increase in portal pressure. *Liver Transpl.* 2003;9:32–39.
286. Karagiannakis DS, Papatheodoridis G, Vlachogiannakos J. Recent advances in cirrhotic cardiomyopathy. *Dig Dis Sci.* 2015 May;60(5):1141–51.
287. Karagiannakis DS, Vlachogiannakos J, Anastasiadis G, Vafiadis-Zouboulis I, Ladas SD. Frequency and severity of cirrhotic cardiomyopathy and its possible relationship with bacterial endotoxemia. *Dig Dis Sci.* 2013 Oct;58(10):3029–36.
288. Karagiannakis DS, Vlachogiannakos J, Anastasiadis G, Vafiadis-Zouboulis I, Ladas SD. Diastolic cardiac dysfunction is a predictor of dismal prognosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int.* 2014 Oct;8(4):588–94.
289. Karakus G, Kammerlander AA, Aschauer S, Marzluf BA, Zotter-Tufaro C, Bachmann A, Degirmencioglu A, Duca F, Babayev J, Pfaffenberger S, Bonderman D, Mascherbauer J. Pulmonary artery to aorta ratio for the detection of pulmonary hypertension: cardiovascular magnetic resonance and invasive hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015 Aug 30;17(1):79.
290. Karvellas CJ, Bagshaw SM. Advances in management and prognostication in critically ill cirrhotic patients. *Curr Opin Crit Care.* 2014 Apr;20(2):210–7.
291. Kato J, Koda M, Kishina M, Tokunaga S, Matono T, Sugihara T, Sugihara T, Ueki M, Murawaki Y. Therapeutic effects of angiotensin II type I receptor blocker, irbesartan, on non-alcoholic steatohepatitis using FLS-ob/ob male mice. *Int J Mol Med.* 2012, 30:107–13.
292. Katsuta Y, Honma H, Zhang XJ. *et al.* Pulmonary blood transit time and impaired arterial oxygenation in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol.* 2005; 40: 57–63.
293. Keller F, Heinze H, Jochimsen F, Passfall J, Schuppan D, Buttner P. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver

- disease and acute renal failure: The role of haemodialysis. *Renal Fail* 1995;17:135-146.
294. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:347-361.
295. Kianifar HR, Khalesi M, Mahmoodi E, Aghaei MA. Pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012;18(35):4912-4916.
296. Kim HR, Lee YS, Yim HJ, Lee HJ, Ryu JY, Lee HJ, Yoon EL, Lee SJ, Hyun JJ, Jung SW, Koo JS, Choung RS, Lee SW, Choi JH. Severe ischemic bowel necrosis caused by terlipressin during treatment of hepatorenal syndrome. *Clin Mol Hepatol*. 2013 Dec;19(4):417-20.
297. Kim MS, Kim NY, Park JE, Nam SH. Ventricular arrhythmia in patients with prolonged QT interval during liver transplantation: two cases report. *Korean J Anesthesiol*. 2014 Dec;67(6416-20.):
298. Klein S, Klosel J, Schierwagen R, Körner C, Granzow M, Huss S, Mazar IG, Weber S, van den Ven PF, Pieper-Fürst U, Fürst DO, Nattermann J, Lammert F, Sauerbruch T, Trebicka J. Atorvastatin inhibits proliferation and apoptosis, but induces senescence in hepatic myofibroblasts and thereby attenuates hepatic fibrosis in rats. *Lab Invest*. 2012, 92:1440-50.
299. Klein S, Van Beuge MM, Granzow M, Beljaars L, Schierwagen R, Kilic S, Heidari I, Huss S, Sauerbruch T, Poelstra K, Trebicka J. HSC-specific inhibition of Rho-kinase reduces portal pressure in cirrhotic rats without major systemic effects. *J Hepatol*. 2012, 57:1220-7.
300. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev*. 2007, 59:251-87.
301. Koch DG, Bogatkevich G, Ramshesh V, Lemasters JJ, Uflacker R, Reuben A. Elevated levels of endothelin-1 in hepatic venous blood are associated with intrapulmonary vasodilatation in humans. *Dig. Dis. Sci*. 2012;57:516-23.

302. Koch DG, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Clin Liver Dis.* 2014 May;18(2):407–20.
303. Kochar R, Tanikella R, Fallon MB. Serial pulse oximetry in hepatopulmonary syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 2011;56:1862–8.
304. Koh H, Ahn S, Lee J. What do we take consideration in the patient who has an unpredicted severe portopulmonar hypertension in liver transplantation?: a case report. *Korean J Anesthesiol.* 2015 Feb;68(1):83–6.
305. Kong DR, Wang JG, Sun B, Wang MQ, Chen C, Yu FF, Xu JM. β -2 Adrenergic receptor gene polymorphism and response to propranolol in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 21;21(23):7191–6.
306. Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, Goldstein H, Boyle JD, Rubini ME. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 1969; 280: 1367–1371.
307. Kowalski HJ, Abelmann WH. Cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J. Clin. Invest* 1953; 32:1025–1033.
308. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, et al. Cardiac effects of terlipressin in cirrhosis. Unmasking a cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2007;46:S96.
309. Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of beta-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut.* 2012, 61:967–9.
310. Krag A, Bendtsen F, Dahl EK, Kjær A, Petersen CL, Møller S. Cardiac function in patients with early cirrhosis during maximal beta-adrenergic drive: a dobutamine stress study. *PLoS One.* 2014 Oct 3;9(10):e109179.
311. Kravetz D, Sikuler E, Groszmann RJ. Splanchnic and systemic hemodynamics in portal hypertensive rats during hemorrhage and blood volume restitution. *Gastroenterology* 1986; 90:1232–1240.

312. Krowka MJ, Cortese DA. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clin Proc* 1987; 62:164–173.
313. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest*. 1993;104(2):515–521.
314. Krowka MJ, Wiseman GA, et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest* 2000;118:615.
315. Krowka MJ, Wiesner RH, Heimbach JK. Pulmonary contraindications, indications and MELD exceptions for liver transplantation: a contemporary view and look forward. *J Hepatol*. 2013 Aug;59(2):367–74.
316. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. *Gut* 2000;46:1–4.
317. Krug S, Sablotzki A, Hammerschmidt S, Wirtz H, Seyfarth H-J. Inhaled iloprost for the control of pulmonary hypertension. *Vascular Health and Risk Management*. 2009;5(1):465–474.
318. Krug S, Seyfarth H-J, Hagendorff A, Wirtz H. Inhaled iloprost for hepatopulmonary syndrome: improvement of hypoxemia. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007;19(12):1140–1143.
319. Ku DD, Abdel-Razek TT, Dai J, Kim-Park S, Fallon MB, Abrams GA. Garlic and its active metabolite allicin produce endothelium- and nitric oxide-dependent relaxation in rat pulmonary arteries. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2002;29(1-2):84–91.
320. Kudo H, Yata Y, Takahara T, Kawai K, Nakayama Y, Kanayama M, Oya T, Morita S, Sasahara M, Mann DA, Sugiyama T. Telmisartan attenuates progression of steatohepatitis in mice: role of hepatic macrophage infiltration and effects on adipose tissue. *Liver Int*. 2009, 29:988–96.
321. Kweon YO, Goodman ZD, Dienstag JL, Schiff ER, Brown NA, Burchardt E, Schoonhoven R, Brenner DA, Fried MW. Decreasing

- fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2001, 35:749–55.
322. La Mura V, Tosetti G, Primignani M, Salerno F. Use of non-selective beta blockers in cirrhosis: the evidence we need before closing (or not) the window. *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 28;21(8):2265–8.
323. La Villa G, Barletta G, Pantaleo P, et al. Hemodynamic, renal, and endocrine effects of acute inhibition of nitric oxide synthase in compensated cirrhosis. *Hepatology* 2001;34:19–27.
324. Lacout A, Marcy PY, Thariat J, Sellier J, El Hajjam M, Lacombe P. Roles of cyclooxygenase 2 and hepatic venous flow in patients with HHT or hepatopulmonary syndrome. *Med Hypotheses*. 2014 Jun 14. pii: S0306-9877(14)00229-1.
325. Laffi G, Lagi A, Cipriani M, et al. Impaired cardiovascular autonomic response to passive tilting in cirrhosis with ascites. *Hepatology* 1996;24:1063–7.
326. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 280-287.
327. Lang F, Tschernko E, Schulze E, Ottl I, Ritter M, Völkl H, Hallbrucker C, Häussinger D. Hepatorenal reflex regulating kidney function. *Hepatology* 1991; 14:590–594.
328. Lasch HM, Fried MW, Zacks SL, Odell P, Johnson MW, Gerber DA, Sandhu FS, Fair JH, Shrestha R. Use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to liver transplantation in a patient with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2001; 7:147–149.
329. Lassailly G, Caiazzo R, Hollebecque A, Buob D, Leteurtre E, Arnalsteen L, Louvet A, Pigeyre M, Raverdy V, Verkindt H, Six MF, Eberle C, Patrice A, Dharancy S, Romon M, Pattou F, Mathurin P. Validation of noninvasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest, and NashTest) for prediction of liver injury in patients with morbid obesity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011, 23:499–506.

330. Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. Bariatric surgery for curing NASH in the morbidly obese? *J Hepatol.* 2013, 58:1249–51.
331. Lata J. Hepatorenale syndrome. *World J Gastroenterol* 2012;18(36): 4978–4984.
332. Lauth WW, Greenway CV, Legare DJ. Effect of hepatic nerves, norepinephrine, angiotensin, and elevated central venous pressure on postsinusoidal resistance sites and intrahepatic pressures in cats. *Microvasc Res.* 1987;33:50–61.
333. Lauth WW. Regulatory processes interacting to maintain hepatic blood flow constancy: Vascular compliance, hepatic arterial buffer response, hepatorenal reflex, liver regeneration, escape from vasoconstriction. *Hepatol Res.* 2007;37:891–903.
334. Lavyssiere L, Kallab S, Cardeau-Desangles I, Nogier M, Cointault O, Barange K, Muscari F, Rostaing L, Kamar N. Impact of molecular adsorbent recirculating system on renal recovery in type-1 hepatorenal syndrome patients with chronic liver failure. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:1019–1024.
335. Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25:195–206.
336. Lee YA, Friedman SL. Reversal, maintenance or progression: what happens to the liver after a virologic cure of hepatitis C? *Antiviral Res.* 2014, 107:23–30.
337. Leithead JA, Ferguson JW, Bates CM, Davidson JS, Lee A, Bathgate AJ, Hayes PC, Simpson KJ. The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. *Gut.* 2009;58: 443–449.
338. Lenci I, Alvió A, Manziá TM, Toti L, Neuberger J, Steeds R. Saline contrast echocardiography in patients with hepatopulmonary syndrome awaiting Liver transplantation. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; 22:89–94.
339. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blotière HM, Raes J, Ehrlich D, Doré J. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut.* 2013, 62:146–58.

340. Levy M, Allotey JB. Temporal relationships between urinary salt retention and altered systemic hemodynamics in dogs with experimental cirrhosis. *J. Lab. Clin. Med* 1978; 92: 560–569.
341. Li T, Eheim AL, Klein S, Uschner FE, Smith AC, Smith AC, Brandon-Warner E, Ghosh S, Bonkovsky HL, Trebicka J, Schrum LW. Novel role of nuclear receptor Rev-erb α in hepatic stellate cell activation; potential therapeutic target for liver injury. *Hepatology*. 2014, 59:2383–96.
342. Licata A, Maida M, Bonaccorso A, Macaluso FS, Cappello M, Craxi A, Almasio PL. Clinical course and prognostic factors of hepatorenal syndrome: A retrospective single-center cohort study. *World J Hepatol*. 2013 Dec 27;5(12):685–91.
343. Licata A, Mazzola A, Ingrassia D, Calvaruso V, Cammà C, Craxi A. Clinical implications of the hyperdynamic syndrome in cirrhosis. *Eur J Intern Med*. 2014 Nov;25(9):795–802.
344. Liedtke C, Luedde T, Sauerbruch T, Scholten D, Scholten D, Streetz K, Tacke F, Tolba R, Trautwein C, Trebicka J, Weiskirchen R. Experimental liver fibrosis research: update on animal models, legal issues and translational aspects. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2013, 6:19.
345. Lin HC, Yang YY, Tsai TH, Huang CM, Huang YT, Lee FY, Liu TT, Lee SD. The relationship between endotoxemia and hepatic endocannabinoids in cirrhotic rats with portal hypertension. *J Hepatol*. 2011, 54:1145–53.
346. Lin JC, Peng YJ, Wang SY, Lai MJ, Young TH, Salter DM, Lee HS. Sympathetic Nervous System Control of Carbon Tetrachloride-Induced Oxidative Stress in Liver through α -Adrenergic Signaling. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:3190617.
347. Ling SC, Walters T, McKiernan PJ, Schwarz KB, Garcia-Tsao G, Shneider BL. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage in children with portal hypertension: a framework for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 254–261.

348. Ling Y, Zhang J, Luo B. *et al.* The role of endothelin-1 and the endothelin B receptor in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome in the rat. *Hepatology* 2004;39:1593–602.
349. Liu C, Chen L, Zeng J, Cui J, Ning JN, Wang GS, Belguise K, Wang X, Qian GS, Lu KZ, Yi B. Bone morphogenic protein-2 regulates the myogenic differentiation of PMVECs in CBDL rat serum-induced pulmonary microvascular remodeling. *Exp Cell Res.* 2015 Aug 1;336(1):109–18.
350. Liu L, Liu N, Zhao Z. *et al.* TNF-alpha neutralization improves experimental hepatopulmonary syndrome in rats. *Liver Int.* 2012;32:1018–26.
351. Llach J, Ginès P, Arroyo V, Salmerón JM, Ginès A, Jiménez W, Gaya J, Rivera F, Rodés J. Effect of dipyridamole on kidney function in cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17: 59-64.
352. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JC, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shaun M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008, 359:378–90.
353. Lo GH, Chen WC, Lin CK, Tsai WL, Chan HH, Chen TA, Yu HC, Hsu PI, Lai KH. Improved survival in patients receiving medical therapy as compared with banding ligation for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Hepatology* 2008; 48:580–587.
354. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Huang HC, Hsu PI, Lin CK. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000; 32: 461–465.
355. Longacre AV, Imaeda A, Garcia-Tsao G, Fraenkel L. A pilot project examining the predicted preferences of patients and physicians in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage. *Hepatology* 2008; 47: 169–176.
356. Luca A, D'Amico G, La Galla R, Midiri M, Morabito A, Pagliaro L. TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis:

- meta-analysis of randomized clinical trials. *Radiology* 1999; 212: 411–421.
357. Luca A, Garcia-Pagan JC, Feu F, et al. Noninvasive measurement of femoral blood flow and portal pressure response to propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1995;21:83–8.
358. Luo B, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 in the rat bile duct ligation model of hepatopulmonary syndrome: correlation with pulmonary dysfunction. *J. Hepatol.* 1998;29:571–8.
359. Luo B, Liu L, Tang L, et al. Increased pulmonary vascular endothelin B receptor expression and responsiveness to endothelin-1 in cirrhotic and portal hypertensive rats: a potential mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome. *J. Hepatol.* 2003;38:556–63.
360. Luo B, Tang L, Wang Z, et al. Cholangiocyte endothelin 1 and transforming growth factor-1 production in rat experimental hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2005;129:682–95.
361. Machicao VI, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33:11–16.
362. Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology.* 2014 Apr;59(4):1627–37.
363. Madsen JL, Søndergaard SB, Møller S. Meal-induced changes in splanchnic blood flow and oxygen uptake in middle-aged healthy humans. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:87–92.
364. Maganty K, Ghanta R, Bejarano P, et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome due to noncirrhotic portal hypertension. *Transplant. Proc.* 2011; 43: 2814–16.
365. Mai P, Tian L, Yang L, Wang L, Yang L, Li L. Cannabinoid receptor 1 but not 2 mediates macrophage phagocytosis by G(α)_{i/o}/RhoA/ROCK signaling pathway. *J Cell Physiol.* 2015 Jul;230(7):1640–50.
366. Mai P, Yang L, Tian L, Wang L, Jia S, Zhang Y, Liu X, Yang L, Li L. Endocannabinoid System Contributes to Liver Injury and Inflammation by Activation of Bone Marrow-Derived

- Monocytes/Macrophages in a CBI-Dependent Manner. *J Immunol.* 2015 Oct 1;195(7):3390–401.
367. Mallat A, Teixeira-Clerc F, Lotersztajn S. Cannabinoid signaling and liver therapeutics. *J Hepatol.* 2013 Oct;59(4): 891–6.
368. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsecs T, Pfisterer N, Kruzik M, Hagmann M, Blacky A, Ferlitsch A, Sieghart W, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Reiberger T. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 2014 Jun;146(7):1680–90.
369. Mani AR, Ippolito S, Olsson R, et al. Nitration of cardiac proteins is associated with abnormal cardiac chronotropic responses in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:847–56.
370. Manne V, Akhtar E, Saab S. Cirrhosis Regression in Patients With Viral Hepatitis B and C: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol.* 2014, 48:e76–84.
371. Manov E, Runev NM, Donova TI, Tchernev KG. Can the development of cardiac dysfunction in patients with liver cirrhosis and portal hypertension be predicted? *Int J Cardiol.* 2013 Sep 30;168(2):1528-30.
372. Mantz FA Jr, Craige E. Portal axis thrombosis with spontaneous portocaval shunt and resultant cor pulmonale. *AMA Arch Pathol.* 1951 Jul;52(1):91–97.
373. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, Washington MK, Germanidis G, Flaherty JF, Schall RA, Bornstein JD, Kitrinos KM, Subramanian GM, McHutchison JG, Heathcote EJ. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 2013, 381:468–75.
374. Marczin N, Ryan US, Catravas JD. Methylene blue inhibits nitrovasodilator- and endothelium-derived relaxing factor-induced cyclic GMP accumulation in cultured pulmonary arterial smooth muscle cells via generation of superoxide anion. *Journal of*

- Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1992;263(1):170-179.
375. Maroto A, Gines P, Arroyo V, et al. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis – relationship to kidney dysfunction. *Hepatology* 1993;17:788-93.
376. Marra F, Parola M. Cells in the Liver - Functions in Health and Disease. In: Gines P, Kamath PS, Arroyo V, editors. *Chronic Liver Failure. Mechanisms and Management*. 1 ed. New York: Springer; 2011. pp. 3-32.
377. Martinez-Palli G, Drake BB, Garcia-Pagan JC, Barbera JA, Arguedas MR, Rodriguez-Roisin R, Bosch J, Fallon MB. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2005;11:6858-6862.
378. Martinez-Palli G, Gomez FP, Barbera JA. et al. Sustained low diffusing capacity in hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *World J. Gastroenterol*. 2006;12:5878-83.
379. Mathews S, Xu M, Wang H, Bertola A, Gao B. Animals Models of Gastrointestinal and Liver Diseases. Animal models of alcohol-induced liver disease: pathophysiology, translational relevance, and challenges. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014, 306:G819-23.
380. Matsumura H, Shimizu Y, Ohsawa Y, Kawahara A, Uchiyama Y, Nagata S. Necrotic death pathway in Fas receptor signaling. *J Cell Biol*, 2000;151:1247-1256.
381. Matsuura N, Miyamae Y, Yamane K, et al. Aged garlic extract inhibits angiogenesis and proliferation of colorectal carcinoma cells. *Journal of Nutrition*. 2006;136(3):842S-846S.
382. Măries L, Manitiu I. The endocannabinoid system and its role in the pathogenesis and treatment of cardiovascular disturbances in cirrhosis. *Acta Gastroenterol Belg*. 2013 Jun;76(2):195-9.
383. McAvoy NC, Hayes PC. Cardiac and pulmonary issues in LT assessment candidates. *Clin Liver Dis*. 2014 Aug;18(3):529-41.

384. McDonnell PJ, Toyé PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:437 - 441.
385. Medarov BI, Chopra A, Judson MA. Clinical aspects of portopulmonary hypertension. *Respir Med*. 2014 Jul;108(7):943–54.
386. Mejias M, Garcia-Pras E, Tiani C, Miquel R, Bosch J, Fernandez M. Beneficial effects of sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats. *Hepatology*. 2009, 49:1245–56.
387. Melgert BN, Olinga P, Van Der Laan JM, Weert B, Cho J, Schuppan D, Groothuis GM, Meijer DK, Poelstra K. Targeting dexamethasone to Kupffer cells: effects on liver inflammation and fibrosis in rats. *Hepatology*. 2001, 34:719–28.
388. Melo-Silva CA, Gaio E, Trevizoli JE, Souza CS, Gonçalves AS, Sousa GC, Takano G, Tavares P, Amado VM. Respiratory mechanics and lung tissue remodeling in a hepatopulmonary syndrome rat model. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011 Dec 15;179(2-3):326–33.
389. Mendes FD, Suzuki A, Sanderson SO, Lindor KD, Angulo P. Prevalence and indicators of portal hypertension in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012, 10:1028–33.
390. Mentz RJ, Bakris GL, Waeber B, McMurray JJ, Gheorghide M, Ruilope LM, Maggioni AP, Swedberg K, Piña IL, Fiuzat M, O'Connor CM, Zannad F, Pitt B. The past, present and future of rennin-angiotensin aldosterone system inhibition. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 1;167(5):1677–87.
391. Merkel C, Marin R, Angeli P, Zanella P, Felder M, Bernardinello E, Cavallarin G, Bolognesi M, Donada C, Bellini B, Torboli P, Gatta A. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 2004; 127:476–484.

392. Merli M, Valeriano V, Funaro S, et al. Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Am J Gastroenterol* 2002;97:142-8.
393. Miljkovic D, Cvetkovic I, Stosic-Grujicic S, Trajkovic V. Mycophenolic acid inhibits activation of inducible nitric oxide synthase in rodent fibroblasts. *Clinical and Experimental Immunology*. 2003;132(2):239-246.
394. Miñano C, Garcia-Tsao G. Clinical pharmacology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 681-695.
395. Minervini MI, Ruppert K, Fontes P, Volpes R, Volpes R, Vizzini G, de Vera ME, Gruttadauria S, Miraglia R, Pipitone L, Marsh JW, Marcos A, Gridelli B, Demetris AJ. Liver biopsy findings from healthy potential living liver donors: reasons for disqualification, silent diseases and correlation with liver injury tests. *J Hepatol*. 2009, 50:501-10.
396. Miot-Noirault E, Faure L, Guichard Y, Montharu J, Le Pape A. Scintigraphic in vivo assessment of the development of pulmonary intravascular macrophages in liver disease: experimental study in rats with biliary cirrhosis. *Chest*. 2001;120(3):941-947.
397. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley C, Bader B, Berger E, Lauchart W, Peszynski P, Freytag J, Hickstein H, Looock J, Lohr J, Liebe S, Emmrich J, Korten G, Schmidt R. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:277-286.
398. Miyamoto A, Katsuta Y, Zhang X-J, et al. Effect of chronic methylene blue administration on hypoxemia in rats with common bile duct ligation. *Hepatology Research*. 2010;40(6):622-632.
399. Moezi L, Gaskari SA, Liu H, Baik SK, Dehpour AR, Lee SS. Anandamide mediates hyperdynamic circulation in cirrhotic rats via CB(1) and VR(1) receptors. *Br J Pharmacol* 2006; 149: 898-908.

400. Mohamed R, Forsey PR, Davies MK, et al. Effect of liver transplantation on QT interval prolongation and autonomic dysfunction in end-stage liver disease. *Hepatology* 1996;23:1128–34.
401. Mohammad Alizadeh AH, Fatemi SR, Mirzaee V, Khosbaten M, Talebipour B, Sharifian A, Khoram Z, Haj-sheikholeslami F, Gholamreza-shirazi M, Zali MR. Clinical features of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12:1954–1956.
402. Møller S, Bendtsen F, Christensen E, et al. Prognostic variables in patients with cirrhosis and oesophageal varices without prior bleeding. *J Hepatol* 1994;21:940–6.
403. Møller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1995;109:1917–25.
404. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Postgrad Med J* 2009; 85:44–54.
405. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular dysfunction in cirrhosis. Pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:785–94.
406. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002;87:9–15.
407. Møller S, Henriksen JH. The systemic circulation in cirrhosis. In: Gines P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW, eds. Ascites and renal dysfunction in liver disease. *Malden: Blackwell*, 2005:139–55.
408. Møller S, Iversen JS, Henriksen JH, et al. Reduced baroreflex sensitivity in alcoholic cirrhosis: relations to hemodynamics and humoral systems. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:G2966–72.
409. Møller S, Krag A, Madsen JL, Henriksen JH, Bendtsen F. Pulmonary dysfunction and hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int.* 2009; 29: 1528–37.

410. Møller S, Søndergaard L, Møgelvang J, et al. Decreased right heart blood volume determined by magnetic resonance imaging: evidence of central underfilling in cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:472–8.
411. Møller S, Wiinberg N, Henriksen JH. Noninvasive 24-hour ambulatory arterial blood pressure monitoring in cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:88–95.
412. Møller S, Bendtsen F. Complications of cirrhosis. A 50 years flashback. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Jun;50(6):763–80.
413. Møller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Extrahepatic complications to cirrhosis and portal hypertension: haemodynamic and homeostatic aspects. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 14;20(42):15499–517.
414. Møller S, Hobolth L, Winkler C, Bendtsen F, Christensen E. Determinants of the hyperdynamic microcirculation and central hypovolaemia in cirrhosis. *Gut.* 2011 Sep;60(9):1254–9.
415. Møller S, Hove JD, Dixen U, Bendtsen F. New insights into cirrhotic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2013 Aug 20;167(4):1101–8.
416. Møller S, Krag A, Bendtsen F. Kidney injury in cirrhosis: pathophysiological and therapeutic aspects of hepatorenal syndromes. *Liver Int.* 2014 Sep;34(8):1153–63.
417. Møller S, Mortensen C, Bendtsen F, Jensen LT, Gøtze JP, Madsen JL. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in cirrhosis and portal hypertension: relation to autonomic and cardiac function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012 Dec 1;303(11):G1228–35.
418. Møller S, Nørgaard A, Henriksen JH, et al. Effects of tilting on central hemodynamics and homeostatic mechanisms in cirrhosis. *Hepatology* 2004;40:811–9.
419. Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, Wright GA, Hodges SJ, Davies NA, Jalan R. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology.* 2007;46:831–840.
420. Moore K. The hepatorenal syndrome. *Clin Sci (Lond)* 1997;92: 433–443.

421. Moreau R, Asselah T, Condat B, et al. Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis: a randomised pilot study. *Gut* 2002;50:90–4.
422. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V. CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013, 144:1426–37.
423. Moreau R, Arroyo V. Acute-on-chronic liver failure: a new clinical entity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 May;13(5):836–41.
424. Moreau R, Jalan R, Arroyo V. Acute-on Chronic Liver Failure: Recent Concepts. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Mar;5(1):81–5.
425. Moreira Silva H, Reis G, Guedes M, Cleto E, Vizcaino JR, Kelly D, Gennery AR, Santos Silva E. A case of hepatopulmonary syndrome solved by mycophenolate mofetil (an inhibitor of angiogenesis and nitric oxide production). *J Hepatol* 2013;58:630–633 .
426. Moreno M, Gonzalo T, Kok RJ, Sancho-Bru P, van Beuge M, Swart J, Prakash J, Temming K, Fondevila C, Beljaars L, Lacombe M, van der Hoeven P, Arroyo V, Poelstra K, Brenner DA, Ginès P, Bataller R. Reduction of advanced liver fibrosis by short-term targeted delivery of an angiotensin receptor blocker to hepatic stellate cells in rats. *Hepatology*. 2010, 51:942–52.
427. Morita H, Abe C. Negative feedforward control of body fluid homeostasis by hepatorenal reflex. *Hypertens Res*. 2011;34:895–905.
428. Morrell N, Adnot S, Archer S, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: Suppl. 1, S20–S31.
429. Mortensen C, Andersen O, Krag A, Bendtsen F, Møller S. High-sensitivity C-reactive protein levels predict survival and are related to haemodynamics in alcoholic cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*.2012;24:619–626.

430. Mortensen C, Karlsen S, Grønbaek H, Nielsen DT, Frevert S, Clemmesen JO, Møller S, Jensen JS, Bendtsen F. No difference in portal and hepatic venous bacterial DNA in patients with cirrhosis undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion. *Liver Int.* 2013;33:1309–1315.
431. Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011, 9:897–901.
432. Mousa AS, Mousa SA Anti-angiogenesis efficacy of the garlic ingredient alliin and antioxidants: role of nitric oxide and p53. *Nutrition and Cancer.* 2005;53(1):104–110.
433. Mozos I. Arrhythmia risk in liver cirrhosis. *World J Hepatol.* 2015 Apr 8;7(4):662–72.
434. Muñoz-Ortega MH, Llamas-Ramírez RW, Romero-Delgadillo NI, Elías-Flores TG, Tavares-Rodríguez Ede J, Campos-Esparza Mdel R, Cervantes-García D, Muñoz-Fernández L, Gerardo-Rodríguez M, Ventura-Juárez J. Doxazosin Treatment Attenuates Carbon Tetrachloride-Induced Liver Fibrosis in Hamsters through a Decrease in Transforming Growth Factor β Secretion. *Gut Liver.* 2016 Jan 23;10(1):101–8.
435. Muraoka H, Imamura T, Hatano M, Maki H, Yao A, Kinugawa K, Komuro I. Secure Combination Therapy With Low-Dose Bosentan and Ambrisentan to Treat Portopulmonary Hypertension Minimizing Each Adverse Effect. *Int Heart J.* 2015;56(4):471–3.
436. Muti LA, Părvu AE, Crăciun AM, Miron N, Acalovschi M. Nitro-oxidative stress, VEGF and MMP-9 in patients with cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertension. *Clujul Med.* 2015; 88(2):140–5.
437. Myers RP, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:S44–52.
438. Nadalin S, Malago M, Valentin-Gamazo C, Testa G, Baba HA, Liu C, Frühauf NR, Schaffer R, Gerken G, Frilling A, Broelsch CE. Preoperative donor liver biopsy for adult living donor liver transplantation: risks and benefits. *Liver Transpl.* 2005, 11:980–6.

439. Nacije R, D'Alto M, Forfia PR. Clinical and research measurement techniques of the pulmonary circulation: the present and the future. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015 Mar-Apr;57(5):463–72.
440. Nagae S, Ushijima M, Hatono S, et al. Pharmacokinetics of the garlic compound S-allylcysteine. *Planta Medica*. 1994;60(3):214–217.
441. Nasr FM, Metwaly A, Khalik AA, Darwish H. Cardiac dysfunction in liver cirrhosis: A tissue Doppler imaging study from Egypt. *Electron Physician*. 2015 Aug; 7(4): 1135–1143.
442. Nassar Junior AP, Farias AQ, D' Albuquerque LA, Carrilho FJ, Malbouisson LM. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Sep 9;9(9):e107466.
443. Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Solà E, Guigou C, Arroyo V, Ginès P. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol*. 2013 Jan;58(1):51–7.
444. Neuner P, Klosner G, Pourmojib M, Knobler R, Schwarz T. Pentoxifylline in vivo and in vitro down-regulates the expression of the intercellular adhesion molecule-1 in monocytes. *Immunology*. 1997;90(3):435–439.
445. Newton JL, Jones DE. Managing systemic symptoms in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2012;56 Suppl 1:S46–55.
446. Nischalke HD, Berger C, Luda C, Berg T, Müller T, Grünhage F, Lammert F, Coenen M, Krämer B, Körner C, Vidovic N, Oldenburg J, Nattermann J, Sauerbruch T, Spengler U. The PNPLA3 rs738409 148M/M genotype is a risk factor for liver cancer in alcoholic cirrhosis but shows no or weak association in hepatitis C cirrhosis. *PLoS One*. 2011, 6:e27087.
447. Nischalke HD, Berger C, Luda C, Müller T, Berg T, Coenen M, Krämer B, Körner C, Trebicka J, Grünhage F, Lammert F, Nattermann J, Sauerbruch T, Spengler U. The CXCL1 rs4074 A allele is associated with enhanced CXCL1 responses to TLR2 ligands and predisposes to cirrhosis in HCV genotype 1-infected Caucasian patients. *J Hepatol*. 2012, 56:758–64.

448. Nolan JP. The role of intestinal endotoxin in liver injury: a long and evolving history. *Hepatology*. 2010;52:1829–1835.
449. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988; 319: 983–989.
450. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M. *et al.* Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164: 879–85.
451. Oakley F, Teoh V, Ching A, Bataller R, Colmenero J, Jonsson JR, Eliopoulos AG, Watson MR, Manas D, Mann DA. Angiotensin II activates I kappaB kinase phosphorylation of RelA at Ser 536 to promote myofibroblast survival and liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2009, 136:2334–44.
452. Offer J, Green L, Houghton AR, Campbell J. A case of hepatopulmonary syndrome. *Echo Res Pract.* 2015 Jun 1;2(2):K25–7.
453. Orloff MJ. Fifty-three years' experience with randomized clinical trials of emergency portacaval shunt for bleeding esophageal varices in Cirrhosis: 1958-2011. *JAMA Surg.* 2014, 149:155–69.
454. Ostlund MP, Backman O, Marsk R, Stockeld D, Lagergren J, Rasmussen F, Naslund E. Increased admission for alcohol dependence after gastric bypass surgery compared with restrictive bariatric surgery. *JAMA Surg.* 2013, 148:374–7.
455. Ozyurt H, Ozyurt B, Koca K, Ozgocmen S. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protects rat skeletal muscle against ischemia-reperfusion-induced oxidative stress. *Vascular Pharmacology*. 2007;47(2-3):108–112.
456. Pacher P, Batkai S, Kunos G. Cirrhotic cardiomyopathy: an endocannabinoid connection? *Br J Pharmacol* 2005;146:313–4.
457. Paciullo CA, Horner DM, Hatton KW, Flynn JD. Methylene blue for the treatment of septic shock. *Pharmacotherapy*. 2010;30(7):702–715.

458. Pak JM, Lee SS. Vasoactive effects of bile-salts in cirrhotic rats - *in-vivo* and *in-vitro* studies. *Hepatology* 1993; 18: 1175–81.
459. Páll A, Czifra A, Vitális Z, Papp M, Paragh G, Szabó Z. Pathophysiological and clinical approach to cirrhotic cardiomyopathy. *J Gastrointest Liver Dis.* 2014 Sep;23(3):301–10.
460. Panos RJ, Baker SK. Mediators, cytokines, and growth factors in liver-lung interactions. *Clinics in Chest Medicine.* 1996;17(1):151–170.
461. Paramesh AS, Husain SZ, Shneider B, Guller J, Tokat I, Gondolesi GE, Moyer S, Emre S. Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portasystemic shunting: case report and review of literature. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 157–162.
462. Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zúñiga V, Planas R, Viñado B, Riba J, Cabré E, Santos J, Luque T, Ausina V, et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology.* 2000;31:858–863.
463. Pascasio JM, Grilo I, López-Pardo FJ, Ortega-Ruiz F, Tirado JL, Sousa JM, Rodriguez-Puras MJ, Ferrer MT, Sayago M, Gómez-Bravo MA, Grilo A. Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *Am J Transplant.* 2014 Jun;14(6):1391–9.
464. Passos-Silva DG, Brandan E, Santos RA. Angiotensins as therapeutic targets beyond heart disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015 May;36(5):310–20.
465. Patsenker E, Popov Y, Stickel F, Jonczyk A, Goodman SL, Schuppan D. Inhibition of integrin alphavbeta6 on cholangiocytes blocks transforming growth factor-beta activation and retards biliary fibrosis progression. *Gastroenterology.* 2008, 135:660–70.
466. Patsenker E, Popov Y, Stickel F, Schneider V, Ledermann M, Sägeser H, Niedobitek G, Goodman SL, Schuppan D. Pharmacological inhibition of integrin alphavbeta3 aggravates experimental liver fibrosis and suppresses hepatic angiogenesis. *Hepatology.* 2009, 50:1501–11.

467. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol*. 2014; 14:181–94.
468. Pham DM, Subramanian R, Parekh S. Coexisting hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation. *J. Clin. Gastroenterol*. 2010; 44: e136–40.
469. Pham P, Pham P, Rastogi A, Wilkinson A. Review article. Current management of renal dysfunction in the cirrhotic patient. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:949–961.
470. Piano S, Morando F, Fasolato S, Cavallin M, Boscato N, Boccagni P, Zanus G, Cillo U, Gatta A, Angeli P. Continuous recurrence of type I hepatorenal syndrome and long-term treatment with terlipressin and albumin: a new exception to MELD score in the allocation system to liver transplantation ? *J Hepatol* 2011;55:491–496.
471. Pillebout E. Hepatorenal syndrome. *Nephrol Ther*. 2014 Feb;10(1):61–8.
472. Pinter M, Sieghart W, Reiberger T, Rohr-Udilova N, Ferlitsch A, Peck-Radosavljevic M. The effects of sorafenib on the portal hypertensive syndrome in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma—a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012, 35:83–91.
473. Pinzani M, Milani S, De Franco R, Grappone C, Caligiuri A, Gentilini A, Tosti-Guerra C, Maggi M, Failli P, Ruocco C, Gentilini P. Endothelin 1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells. *Gastroenterology*. 1996, 110:534–48.
474. Pizcueta MP, Garcia-Pagan JC, Fernandez M, Casamitjana R, Bosch J, Rodes J. Glucagon hinders the effects of somatostatin on portal hypertension. A study in rats with partial portal vein ligation. *Gastroenterology* 1991; 101:1710–5.
475. Pizcueta MP, Pique JM, Bosch J, Whittle BJ, Moncada S. Effects of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splanchnic

- circulation of rats with portal hypertension. *Br J Pharmacol* 1992; 105:184-90.
476. Pizcueta P, Pique JM, Fernandez M, Bosch J, Rodes J, Whittle BJ, Moncada S. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology* 1992; 103:1909-15.
477. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, Merion RM, Lucey MR. Renal duplex Doppler ultrasonography: a noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease. *Hepatology* 1994; 20:362-369.
478. Poo JL, Jimenez W, Maria MR, Bosch-Marce M, Bordas N, Morales-Ruiz M, Perez M, Deulofeu R, Sole M, Arroyo V, Rodes J. Chronic blockade of endothelin receptors in cirrhotic rats: hepatic and hemodynamic effects. *Gastroenterology* 1999; 116:161-7.
479. Popov D, Krasteva R, Ivanova R, Mateva L, Krastev Z. Doppler parameters of hepatic and renal hemodynamics in patients with liver cirrhosis. *Int J Nephrol*. 2012;2012:961654.
480. Porres-Aguilar M, Altamirano JT, Torre-Delgadillo A, Charlton MR, Duarte-Rojo A. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. *Eur Respir Rev*. 2012 Sep 1;21(125):223-33.
481. Porres-Aguilar M, Mukherjee D. Portopulmonary hypertension: an update. *Respirology*. 2015 Feb;20(2):235-42.
482. Poulakis N, Androutsos G, Kazi D, et al. The differential effect of pentoxifylline on cytokine production by alveolar macrophages and its clinical implications. *Respiratory Medicine*. 1999;93(1):52-57.
483. Pozzi M, Carugo S, Boari G, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997;26:1131-7.
484. Pozzi M, Grassi G, Ratti L, et al. Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral child A cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1110-6.
485. Pozzi M, Redaelli E, Ratti L, et al. Time-course of diastolic dysfunction in different stages of chronic HCV related liver diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005;51:179-86.

486. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, Fava JL, Wing RR. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010; 51:121–9.
487. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D. *et al.* Prevention of Gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166:514–17.
488. Raevens S, Geerts A, Van Steenkiste C, Verhelst X, Van Vlierberghe H, Colle I. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: recent knowledge in pathogenesis and overview of clinical assessment. *Liver Int.* 2015 Jun;35(6):1646–60.
489. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010, 53:372–84.
490. Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, Payer BA, Schwabl P, Pinter M, Heinisch BB, Trauner M, Kramer L, Peck-Radosavljevic M. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut.* 2013 Nov;62(11):1634–41.
491. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Gines P, Alessandria C, Ozdogan O, Navasa M, Rimola A, Garcia-Valdecasas JC, Arroyo V, Rodes J. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol.* 2004;40:140–146.
492. Ricci E, Vanosi G, Lindenmair A, Hennerbichler S, Peterbauer-Scherb A, Wolbank S, Cargnoni A, Signoroni PB, Campagnol M, Gabriel C, Redl H, Parolini O. Anti-fibrotic effects of fresh and cryopreserved human amniotic membrane in a rat liver fibrosis model. *Cell Tissue Bank.* 2013, 14:475–88.
493. Ripoll C, Tandon P, Garcia-Tsao G. Should the Hepatic Venous Pressure Gradient Be Sequentially Measured to Monitor B-Blocker Therapy in the Prophylaxis of Variceal Hemorrhage? In: *Donald*

- Jensen. Controversies in hepatology: The experts analyze both sides. Thorofare: SLACK Incorporated, 2011:123.*
494. Roberts S, Gordon A, McLean C, Pedersen J, Bowden S, Thomson K, Angus P: Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007, 5:932-7.
495. Robertson M, Majumdar A, Garrett K, Rumler G, Gow P, Testro A. Continuous outpatient terlipressin infusion for hepatorenal syndrome as a bridge to successful liver transplantation. *Hepatology.* 2014 Dec;60(6):2125-6.
496. Rockey DC, Fouassier L, Chung JJ. *et al.* Cellular localization of endothelin-1 and increased production in liver injury in the rat: potential for autocrine and paracrine effects on stellate cells. *Hepatology* 1998;27: 472-80.
497. Rockey DC. Antifibrotic therapy in chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:95-107.
498. Rockey DC. Hepatic blood flow regulation by stellate cells in normal and injured liver. *Semin Liver Dis* 2001;21:337-49.
499. Rockey DC. Hepatic fibrosis, stellate cells, and portal hypertension. *Clin Liver Dis.* 2006;10:459-79.
500. Rockey DC. The cell and molecular biology of hepatic fibrogenesis. Clinical and therapeutic implications. *Clin Liver Dis.* 2000;4:319-355.
501. Rodríguez E, Elia C, Solà E, Barreto R, Graupera I, Andrealli A, Pereira G, Poca M, Sánchez J, Guevara M, *et al.* Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. *J Hepatol.* 2014 May; 60(5):955-61.
502. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur. Respir. J.* 2004;24: 861-80.
503. Rollà G, Brussino L, Colagrande P. *et al.* Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997;26:842-7.

504. Rolla G, Bucca C, Brussino L. Methylene blue in the hepatopulmonary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 1994;331(16):p. 1098.
505. Roma J, Balbi E, Pacheco-Moreira L, et al. Methylene blue used as a bridge to liver transplantation postoperative recovery: a case report. *Transplantation Proceedings*. 2010;42(2):601–604.
506. Ros J, Claria J, To-Figueras J, Planaguma A, Cejudo-Martin P, Fernandez-Varo G, Martin-Ruiz R, Arroyo V, Rivera F, Rodes J, Jimenez W. Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 2002; 122: 85–93.
507. Rossle M, Gerbes A. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut* 2010;59:988–1000.
508. Rossle M. TIPS: 25 years later. *J Hepatol*. 2013, 59:1081–93.
509. Rudzinski W, Waller AH, Prasad A, Sood S, Gerula C, Samanta A, Koneru B, Klapholz M. New index for assessing the chronotropic response in patients with end-stage liver disease who are undergoing dobutamine stress echocardiography. *Liver Transpl*. 2012 Mar;18(3):355–60.
510. Ruiz R, Barri Y, Jennings L, Chinnakotla S, Goldstein R, Levy M, McKenna G, Randall H, Sanchez E, Klintmalm G. Hepatorenal syndrome: a proposal for kidney after liver transplantation. *Liver Transplant* 2007;13:838–843.
511. Ruiz-del-Árbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439–47.
512. Ruiz-del-Árbol L, Urman J, Fernandez J, González M, Navasa M, Monescillo A, Albillos A, Jiménez W, Arroyo V. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210–8.
513. Ruiz-del-Árbol L, Achécar L, Serradilla R, Rodríguez-Gandia MÁ, Rivero M, Garrido E, Natcher JJ. Diastolic dysfunction is a

- predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. *Hepatology*. 2013 Nov;58(5):1732–41.
514. Ruiz-del-Árbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 7;21(41):11502–21.
515. Russ KB, Stevens TM, Singal AK. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2015 Sep 28;3(3):195–204.
516. Rzouq F, Alahdab F, Olyaei M. New insight into volume overload and hepatorenal syndrome in cirrhosis, "the hepatorenal reflex hypothesis". *Am J Med Sci*. 2014 Sep;348(3):244–8.
517. Sacerdoti D, Pesce P, Di Pascoli M, Brocco S, Cecchetto L, Bolognesi M. Arachidonic acid metabolites and endothelial dysfunction of portal hypertension. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2015 Jul;120:80–90.
518. Sağ S, Yeşilbursa D, Güllülü S. Treatment with a combination of bosentan and sildenafil allows for successful liver transplantation in a patient with portopulmonary hypertension. *Turk J Gastroenterol*. 2014 Aug;25(4):429–32.
519. Sagi S, Mittal S, Kasturi K, Sood G: Terlipressin therapy for reversal of type I hepatorenal syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:880–885.
520. Sahin H, Trautwein C, Wasmuth HE. Functional role of chemokines in liver disease models. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010, 7:682–90.
521. Salem O, Dindzans VJ, Freeman J, O'Dorisio T, Ruthardt F, Van Thiel DH. Liver transplantation following preoperative closure of intrapulmonary shunts. *J Okla State Med Assoc* 1994; 87: 53–55.
522. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the International Ascites Club. *Gut* 2007;56:1310–8.
523. Salerno F, Monti V. Hepatorenal syndrome type I and bacterial infection: a catastrophic association in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1239–41.

524. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: a dose-response meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2015 Nov 25;15(1):167.
525. Salhiyyah K, Senanayake E, Abdel-Hadi M, Booth A, Michaels JA. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012;1CD005262.
526. Sampaio F, Lamata P, Bettencourt N, Alt SC, Ferreira N, Kowallick JT, Pimenta J, Kutty S, Fraga J, Steinmetz M, Bettencourt P, Gama V, Schuster A. Assessment of cardiovascular physiology using dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance reveals impaired contractile reserve in patients with cirrhotic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015 Jul 18;17(1):61.
527. Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, Bettencourt P, Fraga J, Gama V. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: a tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int.* 2013 Sep;33(8):1158–65.
528. Samuelsson B, Dahlen SE, Lindgren JA, Rouzer CA, Serhan CN. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science* 1987;237:1171–6.
529. Sancho-Bru P, Bataller R, Colmenero J, Gasull X, Moreno M, Arroyo V, Brenner DA, Ginès P. Norepinephrine induces calcium spikes and proinflammatory actions in human hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006, 291:G877–84.
530. Sani MN, Kianifar HR, Kianee A, Khatami G. Effect of oral garlic on arterial oxygen pressure in children with hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2006;12:2427–2431.
531. Sansoè G, Aragno M, Mastrocola R, Parola M. Dose-dependency of clonidine's effects in ascitic cirrhotic rats: comparison with α -adrenergic agonist midodrine. *Liver Int.* 2016 Feb;36(2):205–11.
532. Sari S, Oguz D, Sucak T, Dalgic B, Atasver T. Hepatopulmonary syndrome in children with cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertension: a single-center experience. *Dig Dis Sci.* 2012;57:175–181.

533. Sato K, Oka M, Hasunuma K, Ohnishi M, Sato K, Kira S. Effects of separate and combined ET(A) and ET(B) blockade on ET-1-induced constriction in perfused rat lungs. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 1995;269:L668–72.
534. Sauerbruch T, Trebicka J. Future therapy of portal hypertension in liver cirrhosis – a guess. *F1000Prime Reports* 2014, 6:95.
535. Schenk P, Madl C, Rezaie-Majd S, Lehr S, Muller C. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Annals of Internal Medicine.* 2000;133(9):701–706.
536. Schepke M, Werner E, Biecker E, Schiedermaier P, Heller J, Neef M, Stoffel-Wagner B, Hofer U, Caselmann WH, Sauerbruch T. Hemodynamic effects of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology.* 2001, 121:389–95.
537. Schepke M, Wiest R, Flacke S, Heller J, Stoffel-Wagner B, Herold T, Ghauri M, Sauerbruch T. Irbesartan plus low-dose propranolol versus low-dose propranolol alone in cirrhosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Gastroenterol.* 2008, 103:1152–8.
538. Schiebler ML, Bhalla S, Runo J, Jarjour N, Roldan A, Chesler N, François CJ. Magnetic resonance and computed tomography imaging of the structural and functional changes of pulmonary arterial hypertension. *J Thorac Imaging.* 2013 May;28(3):178–93.
539. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology.* 2014, 146:1513–24.
540. Schoening W, Buecker N, Rademacher S, Andreou A, Kuehn S, Neuhaus R, Guckelbuger O, Puhl G, Seehofer D, Neuhaus P. Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: a single-center experience of 313 consecutive cases. *Am J Transplant* 2013;13:2384–2394.
541. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151–1157.

542. Sen Sarma M, Yachha SK, Bhatia V, Srivastava A, Poddar U. Safety, complications and outcome of large volume paracentesis with or without albumin therapy in children with severe ascites due to liver disease. *J Hepatol.* 2015 Nov;63(5):1126–32.
543. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, Burroughs AK. Beta-Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int.* 2009;29:1189–1193.
544. Senzolo M, Nadal E, Cholongitas E, Burroughs AK. Is hydrophobia necessary for the hepatologist prescribing nonselective b-blockers in cirrhosis? *Hepatology* 2011; 53: 2149–2150.
545. Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, Moreau R, Lebrech D. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology.* 2011, 52:1017–22.
546. Sha MC, Callahan CM. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alzheimer Disease and Associated Disorders.* 2003;17(1):46–54.
547. Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, Mitchell KL, Fried MW, Zacks S, Russo MW, Galanko J, Shrestha R. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2005; 41: 588–594.
548. Sherlock S, Dooley J. The portal venous system and portal hypertension. In: Sherlock S. *Diseases of the Liver and Biliary system.* 11th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2002:147–186.
549. Shirai Y, Yoshiji H, Noguchi R, Kaji K, Aihara Y, Douhara A, Moriya K, Namisaki T, Kawaratani H, Fukui H. Cross talk between toll-like receptor-4 signaling and angiotensin-II in liver fibrosis development in the rat model of non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013, 28:723–30.
550. Shneider B, Emre S, Groszmann R, Karani J, McKiernan P, Sarin S, Shashidhar H, Squires R, Superina R, de Ville de Goyet J, de Franchis R. Expert pediatric opinion on the Report of the Baveno IV consensus

- workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 893–907.
551. Simões e Silva AC, Silveira KD, Ferreira AJ, Teixeira MM. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis. *Br J Pharmacol*. 2013 Jun; 169(3): 477–492.
552. Sinagra E, Perricone G, D'Amico M, Tinè F, D'Amico G. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Mar;39(6):557–68.
553. Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, Sharma A, Choudhary N, Chawla Y, Nain C. Noradrenalin vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized study. *J Hepatol* 2012;56:1293–1298.
554. Singh V, Kumar B, Nain CK, et al. Noradrenaline and albumin in paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: a randomized pilot study. *J Intern Med* 2006;260:62–8.
555. Singhal S, Baikati KK, Jabbour II, Anand S. Management of refractory ascites. *Am J Ther*. 2012 Mar;19(2):121–32.
556. Song JG, Kim YK, Shin WJ, Hwang GS. Changes in cardiovagal baroreflex sensitivity are related to increased ventricular mass in patients with liver cirrhosis. *Circ J*. 2012;76(12):2807–13.
557. Song JY, Choi JY, Ko JT, Bae EJ, Kim HS, Noh CI, Yoon YS. Long-term aspirin therapy for hepatopulmonary syndrome. *Pediatrics* 1996; 97:917–920.
558. Song YS, Park E-H, Hur GM, et al. Caffeic acid phenethyl ester inhibits nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity. *Cancer Letters*. 2002;175(1):53–61.
559. Stanciu C. Esențialul în hipertensiunea portală. Editura Junimea, Iași, 2007. 302p.
560. Steib CJ, Bilzer M, op den Winkel M, Pfeiler S, Hartmann AC, Hennenberg M, Göke B, Gerbes AL. Treatment with the leukotriene inhibitor montelukast for 10 days attenuates portal hypertension in rat liver cirrhosis. *Hepatology*. 2010, 51:2086–96.

561. Steib CJ, Gmelin L, Pfeiler S, Schewe J, Brand S, Goke B, Gerbes AL. Functional relevance of the cannabinoid receptor 2 - heme oxygenase pathway: a novel target for the attenuation of portal hypertension. *Life Sci.* 2013, 93:543–51.
562. Steib CJ, Hennenberg M, Beitingger F, Hartmann AC, Bystron M, De Toni EN, Gerbes AL. Amiloride reduces portal hypertension in rat liver cirrhosis. *Gut.* 2010, 59:827–36.
563. Steib CJ. Kupffer cell activation and portal hypertension. *Gut.* 2011;60:1307–1308.
564. Stickel F, Hampe J. Genetic determinants of alcoholic liver disease. *Gut.* 2012, 61:150–9.
565. Stojancevic M, Stankov K, Mikov M. The impact of farnesoid X receptor activation on intestinal permeability in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol.* 2012, 26:631–7.
566. Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature.* 2012, 481:278–86.
567. Su TH, Kao JH, Liu CJ. Molecular Mechanism and Treatment of Viral Hepatitis-Related Liver Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2014, 15, 10578–10604.
568. Suk KT, Kim MY, Baik SK. Alcoholic liver disease: treatment. *World J Gastroenterol.* 2014 Sep 28;20(36):12934–44.
569. Sumanovski LT, Battegay E, Stumm M, Van Der Kooij M, Sieber CC. Increased angiogenesis in portal hypertensive rats: role of nitric oxide. *Hepatology* 1999;29:1044–9.
570. Sunbul M, Agirbasli M, Durmus E, Kivrak T, Akin H, Aydin Y, Ergelen R, Yilmaz Y. Arterial stiffness in patients with non-alcoholic fatty liver disease is related to fibrosis stage and epicardial adipose tissue thickness. *Atherosclerosis.* 2014 Dec;237(2):490–3.
571. Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, Caradonna Z, Alvaro D, Marzioni M, Saccomanno S, Candelaresi C, Trozzi L, Macarri G, Benedetti A, Folli F. Regulation of ERK/JNK/p70S6K in two rat models of liver injury and fibrosis. *J Hepatol.* 2003, 39:528–37.

572. Swift AJ, Rajaram S, Hurdman J, Hill C, Davies C, Sproson TW, Morton AC, Capener D, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Oct;6(10):1036–47.
573. Szabo G, Bala S. Alcoholic liver disease and the gut-liver axis. *World J Gastroenterol*. 2010;16:1321–1329.
574. Szabo G, Csak T. Inflammasomes in liver diseases. *J Hepatol*. 2012; 57:642–54.
575. Sztrymf B, Rabiller A, Nunes H. *et al*. Prevention of hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifylline in cirrhotic rats. *Eur. Respir. J*. 2004;23:752–8.
576. Şchiopu O, Olteanu D, Olariu C, Bach IF. The involvement of the renin-angiotensin-aldosterone system in the chronic liver disease. *Revista medicală română*. 2012 Vol LIX, nr.3:196–200.
577. Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J Hepatol*. 2014, 60:1090–6.
578. Taghavi SA, Membari ME, Eshraghian A, Dehghani SM, Hamidpour L, Khademalhosseini F. Comparison of chromoendoscopy and conventional endoscopy in the detection of premalignant gastric lesions. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2009;23(2):105–108.
579. Takahashi H, Shigefuku R, Yoshida Y, Ikeda H, Matsunaga K, Matsumoto N, Okuse C, Sase S, Itoh F, Suzuki M. Correlation between hepatic blood flow and liver function in alcoholic liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 7;20(45):17065–74.
580. Tandon P, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Renin-angiotensin-aldosterone inhibitors in the reduction of portal pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2010, 53:273–82.
581. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28:26–42.

582. Tanikella R, Philips GM, Faulk DK, Kawut SM, Fallon MB. Pilot study of pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2008;14:1199–1203.
583. Tazi KA, Moreau R, Hervé P, Dauvergne A, Cazals-Hatem D, Bert F, Poirel O, Rabiller A, Lebrec D. Norfloxacin reduces aortic NO synthases and proinflammatory cytokine up-regulation in cirrhotic rats: role of Akt signaling. *Gastroenterology*. 2005;129:303–314.
584. Teaciu A, Matcovschi S, Teaciu A, Nacu N. The efficacy of the treatment with Losartan and Ursolfalk versus only Losartan on hepatic haemodynamic parameters in patients with compensated liver cirrhosis. *Abstracts Poster Abstracts, Falk Symposium 159. Liver Cirrhosis: From Patophysiology to Disease Management*. October 13 – 14, 2007, Dresden, Germany, p. 82.
585. Teaciu E, Lupașco I. Aldosteron in patients with chronic hepatitis B. *Romanian Journal of Gastroenterology*. Vol. 8, suppl.1. Bucharest, 1999, p. 133–134.
586. Teaciu E, Corlateanu O, Matcovschi S, Teaciu A, Nacu N. Effect's evaluation of the treatment with propranolol and low dose losartan versus only propranolol administration on hepatic haemodynamic parameters in patients with liver cirrhosis. *Unided European Gastroenterology Journal*. 2013; vol. 1, suppl. 1:A83.
587. Teaciu E, Dumbrava VT, Teaciu A. Evaluation of the effect with propranolol, enalapril and losartan on the rennin-angiotensin system in patients with liver cirrhosis. *Abstracts Poster Abstracts, Gastro-Conference (Part II): Disease Prevention in Hepatology and Gastroenterology*, October 3 – 4, 2005, Berlin, Germany, 2005, p. 113.
588. Teaciu E, Matcovschi S, Corlateanu O, Medvețchi-Munteanu D, Teaciu A, Nacu N. Central haemodynamics and exercise tolerance in women and men with liver cirrhosis. *Romanian Journal of Cardiology*. 2014; Supplement: 208–209.
589. Teaciu E, Matcovschi S, Teaciu A, Nacu N. Effect's evaluation of the treatment with carvedilol versus propranolol and isosorbide-5-

- mononitrate on hepatic haemodynamic parameters in patients with liver cirrhosis. *Abstracts Poster Abstracts, Falk Symposium 159. Liver Cirrhosis: From pathophysiology to Disease Management*, October 13 – 14, 2007, Dresden, Germany, p. 81.
590. Tcaciuc E, Matcovschi S, Tcaciuc L, Turcanu V, Turcanu I. Evaluation of kardiket's effect on portal haemodynamic parameters in treatment of patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Archives of the Balkan Medical Union* (June 2002). Vol. 37, supp. Nr.2, Chisinau, 2002, p. 45.
591. Tcaciuc E, Dumbrava V-T. Evaluation of effect with Enalapril and Losartan on portal haemodynamic parameters in treatment of patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Abstracts Poster Abstracts, Gastroenterology week Freiburg 2004 (part III): Gastroenterology Yesterday-Today-tomorrow: A Review And Preview*, October 16-17, 2004, Freiburg, Germany, 2004, p. 118.
592. Tekin A, Türkyılmaz S, Küçükkartallar T, et al. Effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on hepatopulmonary syndrome. *Inflammation*. 2011;34(6):614–619.
593. Teneva BH. Pathogenesis and assessment of renal function in patients with liver cirrhosis. *Folia Med (Plovdiv)*. 2012 Oct-Dec;54(4):5–13.
594. Testino G, Leone S, Ferro C, Borro P. Severe acute alcoholic hepatitis and hepatorenal syndrome: role of transjugular portosystemic stent shunt. *J Med Life* 2012;5:203–205.
595. Thabut D, Shah V. Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: new targets for the treatment of portal hypertension? *J Hepatol*. 2010;53(5): 976–980.
596. Thenappan T, Goel A, Marsboom G. et al. A central role for CD68(+) macrophages in hepatopulmonary syndrome: reversal by macrophage depletion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011;183:1080–91.
597. Theysohn JM, Schlaak JF, Müller S, et al. Selective internal radiation therapy of hepatocellular carcinoma: potential hepatopulmonary shunt reduction after sorafenib administration. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2012;23(7):949–952.

598. Tieppo J, Cuevas MJ, Vercelino R, Tuñón MJ, Marroni N.P., González-Gallego J. Quercetin administration ameliorates pulmonary complications of cirrhosis in rats. *Journal of Nutrition*. 2009;139(7):1339–1346.
599. Tieppo J, Vercelino R, Dias AS, et al. Evaluation of the protective effects of quercetin in the hepatopulmonary syndrome. *Food and Chemical Toxicology*. 2007;45(7):1140–1146.
600. Toblli JE, Munoz MC, Cao G, Mella J, Pereyra L, Mastai R. ACE inhibition and AT1 receptor blockade prevent fatty liver and fibrosis in obese Zucker rats. *Obesity (Silver Spring)*. 2008, 16:770–6.
601. Toda K, Kumagai N, Kaneko F, et al. Pentoxifylline prevents pig serum-induced rat liver fibrosis by inhibiting interleukin-6 production. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009;24(5):860–865.
602. Torregrosa M, Aguade S, Dos L, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 2005;42:68–74.
603. Trajković V, Badovinac V, Popadić D, Hadžić O, Stojković MM. Cell-specific effects of pentoxifylline on nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase mRNA expression. *Immunology*. 1997;92(3):402–406.
604. Trawalè J, Paradis V, Rautou P, Francoz C, Escolano S, Sallée M, Durand F, Valla D, Lebre C, Moreau R. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver Intern* 2010;30:725–732.
605. Trebicka J, Hennenberg M, Laleman W, Shelest N, Shelest N, Biecker E, Schepke M, Nevens F, Sauerbruch T, Heller J. Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hepatology*. 2007, 46:242–53.
606. Trebicka J, Hennenberg M, Odenthal M, Shir K, Klein S, Granzow M, Vogt A, Dienes HP, Lammert F, Reichen J, Heller J, Sauerbruch T. Atorvastatin attenuates hepatic fibrosis in rats after bile duct

- ligation via decreased turnover of hepatic stellate cells. *J Hepatol*. 2010, 53:702–12.
607. Trebicka J, Hennenberg M, Schulze Pröbsting A, Laleman W, Klein S, Granzow M, Nevens F, Zaagsma J, Heller J, Sauerbruch T. Role of beta3-adrenoceptors for intrahepatic resistance and portal hypertension in liver cirrhosis. *Hepatology*. 2009, 50:1924–35.
608. Trebicka J, Krag A, Gansweid S, Appenrodt B, Schiedermaier P, Sauerbruch T, Spengler U. Endotoxin and tumor necrosis factor-receptor levels in portal and hepatic vein of patients with alcoholic liver cirrhosis receiving elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011, 23:1218–25.
609. Trebicka J, Krag A, Gansweid S, Schiedermaier P, Strunk HM, Fimmers R, Strassburg CP, Bendtsen F, Møller S, Sauerbruch T, Spengler U. Soluble TNF-alpha-receptors I are prognostic markers in TIPS-treated patients with cirrhosis and portal hypertension. *PLoS One*. 2013, 8:e83341.
610. Trebicka J, Racz I, Siegmund SV, Cara E, Granzow M, Schierwagen R, Klein S, Wojtalla A, Hennenberg M, Huss S, Fischer HP, Heller J, Zimmer A, Sauerbruch T. Role of cannabinoid receptors in alcoholic hepatic injury: steatosis and fibrogenesis are increased in CB(2) receptor-deficient mice and decreased in CB(1) receptor knockouts. *Liver Int*. 2011, 31:862–72.
611. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, McAvoy NC, Stanley AJ, Forrest EH, Hislop WS, Mills PR, Hayes PC. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009; 50: 825–833.
612. Truong U, Fonseca B, Dunning J, Burgett S, Lanning C, Ivy DD, Shandas R, Hunter K, Barker AJ. Wall shear stress measured by phase contrast cardiovascular magnetic resonance in children and adolescents with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 Sep 13;15:81.
613. Tumgor G. Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2014 March 14; 20(10): 2586–2594.

614. van Beuge MM, Prakash J, Lacombe M, Gosens R, Post E, Reker-Smit C, Beljaars L, Poelstra K. Reduction of fibrogenesis by selective delivery of a Rho kinase inhibitor to hepatic stellate cells in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011, 337:628–35.
615. van Beuge MM, Prakash J, Lacombe M, Post E, Reker-Smit C, Beljaars L, Poelstra K. Increased Liver Uptake and Reduced Hepatic Stellate Cell Activation with a Cell-Specific Conjugate of the Rho-kinase Inhibitor Y27632. *Pharm Res.* 2011, 28:2045–54.
616. Vaughan RB, Angus PW, Chin-Dusting JPF. Evidence for altered vascular responses to exogenous endothelin-1 in patients with advanced cirrhosis with restoration of the normal vasoconstrictor response following successful liver transplantation. *Gut* 2003;52:1505–10.
617. Velez J, Nietert P. Therapeutic response to vasoconstrictors in hepatorenal syndrome parallels increase in mean arterial pressure: a pooled analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2011;58:928–938.
618. Velthuis S, Buscarini E, Gossage JR, Snijder RJ, Mager JJ, Post MC. Clinical implications of pulmonary shunting on saline contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Mar;28(3):255–63.
619. Verbeke L, Farre R, Covens K, Verbinnen B, Elst IV, Windmolders P, Komuta M, Roskams T, Trebicka J, Nevens F, Laleman W. Obeticholic acid, a Farnesoid-X Receptor-agonist, reduces bacterial translocation and restores intestinal permeability in a rat model of cholestatic liver disease. *J Hepatol.* 2014, 60:S1–22.
620. Verbeke L, Farre R, Trebicka J, Komuta M, Roskams T, Klein S, Elst IV, Windmolders P, Vanuytsel T, Nevens F, Laleman W. Obeticholic acid, a farnesoid X receptor agonist, improves portal hypertension by two distinct pathways in cirrhotic rats. *Hepatology.* 2014, 59:2286–98.
621. Vercelino R, Tieppo J, Dias AS, Marroni CA, Garcia E, Meurer L, Picada JN, Marroni NP. N-acetylcysteine effects on genotoxic and oxidative stress parameters in cirrhotic rats with hepatopulmonary syndrome. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102: 370–376.

622. Vilas-Boas WW, Ribeiro-Oliveira A Jr, Pereira RM, Ribeiro RC, Almeida J, Nadu AP et al. Relationship between angiotensin-(1-7) and angiotensin II correlates with hemodynamic changes in human liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2009 May 28; 15(20): 2512–2519.
623. Villa GL, Barletta G, Romanelli RG, et al. Cardiovascular effects of canrenone in patients with preascitic cirrhosis. *Hepatology* 2002;35:1441–8.
624. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, Hernández-Gea V, López-Balaguer JM, Alvarez-Urturi C, Torras X, Balanzó J, Guarner C. Acute hemodynamic response to b-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology* 2009; 137: 119–128.
625. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, Lopez-Balaguer JM, Piqueras M, Gonzalez B, Torras X, Guarner C, Balanzo J. Clinical trial: a randomized controlled study on prevention of variceal rebleeding comparing nadolol + ligation vs. hepatic venous pressure gradient-guided pharmacological therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 397–408.
626. Villanueva C, Colomo A, Bosch A et. al. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N. Engl. J. Med.* 2013, 368:11–21.
627. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, Gómez C, López-Balaguer JM, Gonzalez B, Gallego A, Torras X, Soriano G, Sáinz S, Benito S, Balanzó J. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2006; 45: 560–567.
628. Villarreal MC, Hidalgo M, Jimeno A. Mycophenolate mofetil: an update. *Drugs of Today*. 2009;45(7):521–532.
629. Vlachogiannakos J, Saveriadis AS, Viazis N, Theodoropoulos I, Foudoulis K, Manolakopoulos S, Raptis S, Karamanolis DG. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009, 29:992–99.

630. Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, Karamanolis DG, Ladas SD. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28:450–5.
631. Wadei H, Mai M, Ahsan N, Gonwa T. Hepatorenal syndrome: Pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1066–1079.
632. Wadei H.M. Hepatorenal Syndrome: A Critical Update. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:55–69.
633. Wan S, Wan X, Zhu Q, Peng J. A comparative study of high-or low-dose terlipressin therapy in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2014 May;22(5):349–53.
634. Wang B, Trippler M, Pei R, et al. Toll-like receptor activated human and murine hepatic stellate cells are potent regulators of hepatitis C virus replication. *J Hepatol*. 2009;51(6):1037–1045.
635. Wang L, Zhuang L, Rong H, Guo Y, Ling X, Wang R, Yu X, Zhang W. MicroRNA-101 inhibits proliferation of pulmonary microvascular endothelial cells in a rat model of hepatopulmonary syndrome by targeting the JAK2/STAT3 signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2015 Dec;12(6):8261–7.
636. Ward CA, Ma Z, Lee SS, et al. Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1997;273:G537–44.
637. Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, Rosenberg WM, Frankova S, Esmat G, Örmeci N, Van Vlierberghe H, Gschwantler M, Akarca U, Aleman S, Balık I, Berg T, Bihl F, Bilodeau M, Blasco AJ, Brandão Mello CE, Bruggmann P, Calinas F, Calleja JL, Cheinquer H, Christensen PB, Clausen M, Coelho HS, Cornberg M, Cramp ME, Dore GJ, Doss W, El-Sayed MH, Ergör G, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat*. 2014, 21(Suppl 1):60–89.

638. Wereszczynka-Siemiakowska U, Swidnicka-Siergiejko A, Siemiakowski A, Bondyra Z, Wasielica-Berger J, Mroczko B, Janica J, Dabrowski A. Endothelin 1 and transforming growth factor- β 1 correlate with liver function and portal pressure in cirrhotic patients. *Cytokine*. 2015 Dec;76(2):144–51.
639. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, Gluud C. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(4)CD007339.
640. Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Møller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Mar;11(3):177–86.
641. Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, Milstien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *Journal of Clinical Investigation*. 1999;104(9): 1223–1233.
642. Wiest R, Groszmann RJ. Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Semin Liver Dis*. 1999, 19:411–26.
643. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002;35:478–91.
644. Wiest R, Hori N, Cadelina G, Das S, Groszmann RJ. Increased nitric oxide release in response to vasoconstrictors in the superior mesenteric arterial bed of cirrhotic rats. *Hepatology* 1997; 26:1045.
645. Wiest R, Jurzik L, Herold T, et al. Role of NPY for vasoregulation in the splanchnic circulation during portal hypertension. *Peptides* 2007;28:396–404.
646. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut*. 2012;61:297–310.
647. Wiest R, Tsai MH, Groszmann RJ. Octreotide potentiates PKC dependent vasoconstrictors in portal- hypertensive and control rats. *Gastroenterology* 2001; 120: 975–83.

648. Wilensky AO. Occurrence, distribution and pathogenesis of so called liver death and/or hepatorenal syndrome. *Arch Surg* 1939;38:625–691.
649. Winkler C, Hobolth L, Krag A, Bendtsen F, Møller S. Effects of treatment with β -blocker and aldosterone antagonist on central and peripheral haemodynamics and oxygenation in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Apr;23(4):334–42.
650. Woitas RP, Flommersfeld S, Stoffel-Wagner B, Schiedermaier P, Brensing KA, Spengler U, Sauerbruch T. Renal functional reserve is well maintained in patients with advanced liver cirrhosis and ascites. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37:1321–7.
651. Woitas RP, Heller J, Stoffel-Wagner B, Spengler U, Sauerbruch T. Renal functional reserve and nitric oxide in patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology*. 1997; 26:858–64.
652. Wong F, Girgrah N, Graba J, et al. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001;49:268–75.
653. Wong F, Logan A, Blendis L. Hyperinsulinemia in preascitic cirrhosis: effects on systemic and renal hemodynamics, sodium homeostasis, forearm blood flow, and sympathetic nervous activity. *Hepatology* 1996;23:414–22.
654. Wong F, Raina N, Richardson R. Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type 1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and ascites who have failed vasoconstrictor treatment. *Gut* 2010;59:381–386.
655. Wong F. Acute Renal Dysfunction in Liver Cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. Dec 2013; 9(12): 830–832.
656. Yamashita Y, Tsujino I, Sato T, Yamada A, Watanabe T, Ohira H, Nishimura M. Hemodynamic effects of ambrisentan-tadalafil combination therapy on progressive portopulmonary hypertension. *World J Hepatol*. 2014 Nov 27;6(11):825–9.
657. Yang YY, Lin HC, Huang YT, Lee TY, Hou MC, Wang YW, Lee FY, Lee SD. Roles of anandamide in the hepatic microcirculation in

- cirrhotic rats. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2006; 290: G328-G334.
658. Yang YY, Lin HC. The heart: pathophysiology and clinical implications of cirrhotic cardiomyopathy. *J Chin Med Assoc.* 2012 Dec;75(12):619-23.
659. Yi H, An Y, Lv H, Wei X, Yi X, Wang G, Yang Y, Chen G, Yi S. The association of lipopolysaccharide and inflammatory factors with hepatopulmonary syndrome and their changes after orthotopic liver transplantation. *J Thorac Dis.* 2014 Oct;6(10):1469-75.
660. Yovchev MI, Xue Y, Shafritz DA, Locker J, Oertel M. Repopulation of the fibrotic/cirrhotic rat liver by transplanted hepatic stem/progenitor cells and mature hepatocytes. *Hepatology.* 2014, 59:284-95.
661. Zabel P, Schade FU, Schlaak M. Inhibition of endogenous TNF formation by pentoxifylline. *Immunobiology.*1993;187(3-5):447-463.
662. Zacharakis N, Tone P, Flordellis CS, Maragoudakis ME, Tsopanoglou NE. Methylene blue inhibits angiogenesis in chick chorioallantoic membrane through a nitric oxide-independent mechanism. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 2006;10(2):493-498.
663. Zafra C, Abraldes JG, Turnes J, Berzigotti A, Fernandez M, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2004; 126: 749-55.
664. Zambruni A, Trevisani F, Caraceni P, et al. Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2006;44:994-1002.
665. Zargar SA, Javid G, Khan BA, Yatoo GN, Shah AH, Gulzar GM, Singh J, Rehman BU, Din Z. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology* 2002; 36: 666-672.
666. Zatonski WA, Sulkowska U, Manczuk M, Rehm J, Boffetta P, Lowenfels AB, La Vecchia C. Liver cirrhosis mortality in Europe,

- with special attention to Central and Eastern Europe. *Eur Addict Res.* 2010; 16:193–201.
667. Zavec JH, Bueno O, Maloney RE, et al. Cardiac excitation-contraction coupling in the portal hypertensive rat. *Am J Physiol* 2000;279:G28–39.
668. Zeng J, Yi B, Wang Z, Ning J, Wang X, Lu K. Effect of annexin A2 on hepatopulmonary syndrome at serum-induced proliferation of pulmonary arterial smooth muscle cells. *Respiratory Physiology & Neurobiology.* 2013;185(2):332–338.
669. Zhang J, Ling Y, Tang L, et al. Pentoxifylline attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome. *Journal of Applied Physiology.* 2007;102(3):949–955.
670. Zhang J, Ling Y, Tang L, Luo B, Pollock DM, Fallon M.B. Attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome in endothelin B receptor-deficient rats. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2009;296:G704–8.
671. Zhang J, Luo B, Tang L. et al. Pulmonary Angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2009;136:1070–80.
672. Zhang J, Yang W, Luo B, Hu B, Maheshwari A, Fallon MB. The role of CX(3)CL1/CX(3)CR1 in pulmonary angiogenesis and intravascular monocyte accumulation in rat experimental hepatopulmonary syndrome. *J. Hepatol.* 2012;57: 752–8.
673. Zhang M, Luo B, Chen S.J., Abrams G.A, Fallon M.B. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 1999;277:944–52.
674. Zhang X, Liang D, Guo L, Liang W, Jiang Y, Li H, Zhao Y, Lu S, Chi ZH. Curcumin protects renal tubular epithelial cells from high glucose-induced epithelial-to-mesenchymal transition through Nrf2-mediated upregulation of heme oxygenase-1. *Mol Med Rep.* 2015 Jul;12(1):1347–55.

675. Zhang X-J, Katsuta Y, Akimoto T, Ohsuga M, Aramaki T, Takano T. Intrapulmonary vascular dilatation and nitric oxide in hypoxemic rats with chronic bile duct ligation. *J. Hepatol.* 2003;39:724–30.
676. Zhao H, Tsauo J, Ma HY, Li X. The role of macroaggregated albumin lung perfusion scan in hepatopulmonary syndrome: are we ready to draw conclusions? *Liver Int.* 2015 Jul;35(7):1918–9.
677. Zheng L, Chu J, Shi Y, Zhou X, Tan L, Li Q, Cui L, Han Z, Han Y1, Fan D. Bone marrow-derived stem cells ameliorate hepatic fibrosis by down-regulating interleukin-17. *Cell Biosci.* 2013, 3:46.
678. Zhou Q, Hennenberg M, Trebicka J, Jochem K, Jochem K, Leifeld L, Biecker E, Sauerbruch T, Heller J. Intrahepatic upregulation of RhoA and Rho-kinase signalling contributes to increased hepatic vascular resistance in rats with secondary biliary cirrhosis. *Gut.* 2006, 55:1296–305.
679. Zipprich A, Mehal WZ, Ripoll C, Groszmann RJ. A distinct nitric oxide and adenosine A1 receptor dependent hepatic artery vasodilatory response in the CCl₄-cirrhotic liver. *Liver Int.* 2010; 30:988–994.
680. Zipprich A, Steudel N, Behrmann C, Meiss F, Sziegoleit U, Fleig WE, Kleber G. Functional significance of hepatic arterial flow reserve in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2003;37:385–392.
681. Васильев Н. П. Инфекционная желтуха. *Еженедельная клиническая газета.* 1888; № 22–26.