

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
Asociația Medicală „HEPATEG”

**Vlada-Tatiana DUMBRAVA**

# **BAZELE HEPATOLOGIEI**

**Volumul I**

*Se dedică  
tuturor părinților*

616.36 (075)  
B38

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
Asociația Medicală „HEPATEG”

COMPENDIU PENTRU STUDENȚI ȘI REZIDENȚI

# BAZELE HEPATOLOGIEI

Volumul I

Vlada-Tatiana DUMBRAVA  
Iulianna LUPAȘCO  
Elina BERLIBA  
Gheorghe HAREA  
Svetlana ȚURCAN  
Ludmila OPREA  
Victoria BABIȚCHI  
Mariana OUȘ

694127

Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu”

Biblioteca Științifică Medicală



Chișinău, 2010

616.36(075.8)

B 38

RECENZENȚI:

**Liliana Groppa** – doctor habilitat în medicină, profesor universitar

**Sergiu Matcovschi** – doctor habilitat în medicină, profesor universitar

*Aprobat de Comisia Metodică profil Boli Interne a USMF „Nicolae Testemițanu”*

Redactor: **Didina CEBANU**

Tehnoredactare: **Ina ROMANCIUC**

**Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții**

Bazele Hepatologiei : (compendiu pentru studenți și rezidenți) /

Vlad-Tatiana Dumbrava, Iulianna Lipașco, Elina Berliba [et al.]. – Ch. : “Tipogr. Sirius” SRL, 2010.

– ISBN 978-9975-9896-5-7.

Vol. 1. – 2010. – 400 p. – 300 ex. - ISBN 978-9975-9896-6-4.

616.36(075.8)

B 38

© V.-T. Dumbrava

© Iu. Lupașco

© E. Berliba

© Gh. Harea

© S. Țurcan

© L. Oprea

© V. Babițchi

© M. Ouș

ISBN 978-9975-9896-6-4.

# CUPRINS

<b>Prefață</b> .....	<b>6</b>
<i>V-T.Dumbrava</i>	
<b>Mesaj către cititor</b> .....	<b>8</b>
<i>L.Groppa</i>	
<b>Odă ficatului</b> .....	<b>10</b>
<i>Pablo Neruda</i>	
<b>Istoria gastroenterologiei și hepatologiei și situația actuală a serviciului în RM</b> .....	<b>14</b>
<i>V-T.Dumbrava, Iu.Lupașco, E.Berliba, Gh.Harea, L.Oprea, V.Babițchi, M.Ouș</i>	
<b>Introducere în hepatologie</b> .....	<b>54</b>
<i>V-T.Dumbrava, Iu.Lupașco</i>	
<b>Hipertensiunea portală</b> .....	<b>100</b>
<i>V-T.Dumbrava, Iu.Lupașco</i>	
<b>Ascita</b> .....	<b>127</b>
<i>V-T.Dumbrava, Iu.Lupașco</i>	

<b>Icterul .....</b>	<b>170</b>
<i>V-T.Dumbrava, Iu.Lupașco, E.Berliba</i>	
<b>Insuficiența hepatică .....</b>	<b>198</b>
<i>V-T.Dumbrava, Iu.Lupașco</i>	
<b>Hepatomegalia .....</b>	<b>237</b>
<i>Iu.Lupașco, V-T.Dumbrava</i>	
<b>Hepatita cronică virală B .....</b>	<b>256</b>
<i>Iu.Lupașco</i>	
<b>Aspecte noi și managementul hepatitei cronice HDV .....</b>	<b>329</b>
<i>Iu.Lupașco</i>	
<b>Hepatita cronică virală C .....</b>	<b>344</b>
<i>Iu.Lupașco</i>	
<b>Anexe .....</b>	<b>388</b>

# LISTA ABREVIERILOR

Ac – anticorpi

Ag – antigeni

AFP – alfa-feto proteină

ALT – alanin aminotransferază

AST – aspartat aminotransferază

BCDF – boli cronice difuze ale ficatului

CH – ciroză hepatică

CT – tomografie computerizată

FA – fosfatază alcalină

GGTP – gama-glutamil transpeptidază

HBV – virus hepatic B

HC – hepatită cronică

HCV – virus hepatic C

HDV – virus hepatic D

HP – hipertensiune portală

IFN – interferoni

IgA – imunoglobuline clasa A

IgG – imunoglobuline clasa G

IgM – imunoglobuline clasa M

IH – insuficiență hepatică

NO – oxid nitric

PEG-IFN – polietilenglicol-interferoni

RMN – rezonanță magnetică nucleară

TIPS – transjugular portosistemic intrahepatic shunt

TNF – tumor necrosis factor

UDCA – acid ursodeoxicolic

USG – ultrasonografie

# PREFAȚĂ

Această carte este rodul unei experiențe clinice și didactice îndelungate, acumulate în activitatea cu studenții anilor V-VI, cu rezidenții interniști și reprezintă o carte-sinteză a unei munci dificile, care a necesitat timp și efort pentru a cerni și a rezuma literatura medicală contemporană, destul de abundentă și uneori contradictorie.

După opinia discipolilor noștri, există o anumită discordanță între informația modernă, extrem de vastă, prezentată la lecțiile și seminarele practice și asimilarea sigură, deplină a materialului oferit. Medicii tineri permanent vin cu rugămintea ca aceste lecții să fie publicate pentru a avea oricând acces la informația utilă necesară, atât pentru pregătirea teoretică, cât și pentru abordarea practică a pacienților cu boli hepatice cronice.

Structura și conținutul ghidului a păstrat prioritatea esențială a lecțiilor – materialul expus este succint, e prezentat ilustrativ: în desene, în scheme și în tabele, ceea ce facilitează esențial asimilarea și memorizarea informației dar, totodată, relatează performanțele științifice de ultimă oră în domeniul hepatologiei.

Conținutul cărții va familiariza cititorii noștri cu istoria seculară a formării și a dezvoltării, nu numai a hepatologiei mondiale, ci și a celei autohtone.

Afecțiunile hepatice cronice reprezintă o problemă serioasă medico-socială pentru lumea contemporană și, în special, pentru republica noastră. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, pe parcursul ultimilor 20 de ani, mortalitatea prin ciroza hepatică este în creștere continuă. În țările economic dezvoltate, ciroza hepatică constituie una dintre cele șase cauze primare de deces. În Republica Moldova situația este și mai gravă. În localitățile rurale mortalitatea prin ciroză hepatică se situează pe locul 3 printre cauzele de deces. În acest volum veți găsi informații despre situația reală referitor la prevalența și

incidența maladiilor hepatice cronice în Republica Moldova, rolul acestora în formarea indicilor de mortalitate a populației republicii, ceea ce argumentează actualitatea deosebită a subiectului studiat.

Autorii cărții, nepretinzând la caracterul exhaustiv al informației vizând bolile hepatice esențiale, rămân cu speranța că această carte va fi utilă studenților și tinerilor medici, preocupați de problemele medicinei interne, contribuind la perfecționarea cunoștințelor lor în acest domeniu. Progresele pe plan diagnostic și terapeutic înregistrate în ultimii ani, prezentate în acest ghid au ca obiectiv ameliorarea modului de abordare practică a pacienților cu boli hepatice cronice cu scopul fundamental de a le oferi cea mai bună îngrijire medicală.

Vom fi recunoscători colegilor pentru referințele și sugestiile critice propuse, luându-le în considerație pentru completarea și perfecționarea edițiilor ulterioare.

**Vlada-Tatiana Dumbrava**

Dr.hab.med., Profesor universitar,  
Specialist principal în domeniul  
Gastroenterologiei și Hepatologiei al MS RM



# CĂTRE CITITOR

Aspectele de diagnostic și de tratament al bolilor cronice difuze ale ficatului (BCDF) reprezintă probleme de prioritate ale sistemului de sănătate în Republica Moldova, deoarece, în prezent, mortalitatea prin ciroze hepatice se plasează pe locul 3 în structura mortalității la adulți. Impactul major al BCDF asupra sănătății publice este condiționat și de vârsta tânără a pacienților cu aceste maladii, o mare parte dintre ei fiind în vârsta aptă de muncă, fapt ce determină o serie de consecințe economice și sociale.

Cartea „Bazele hepatologiei” este rodul muncii Doamnei Profesor Vlada-Tatiana Dumbrava și a colectivului de colaboratori și totalizează eforturile din activitatea profesională a Domniei sale, specialist performant în domeniul gastroenterologiei și hepatologiei, dedicată profesiei sale, personalitate cu erudiție vastă. Chiar din primele pagini cartea captivează atenția cititorului, este originală ideea de a deschide lectura cu „Oda ficatului” – opera renumitului poet din Chile, laureat al Premiului Nobel Pablo Neruda, un omagiu și o încercare de a pătrunde misterele capacităților funcționale ale ficatului.

Această carte este și o lucrare de pionerat pe tărâmul istoriei medicinei moldovenești, deoarece pentru prima dată au fost analizate și prezentate condițiile și etapele delimitării și creării gastroenterologiei și hepatologiei în țara noastră.

Pas cu pas, autorul face descrierea anatomică și histologică a ficatului, prezintă particularitățile lui biochimice și funcționale. Într-un manieră accesibilă și ilustrativă sunt explicate noțiunile de bază și cele mai frecvente simptome și sindroame din cadrul BCDF.

Cartea „Bazele hepatologiei” este o lucrare fundamentală, care elucidează cele mai importante boli ale ficatului: hepatitele cronice de etiologie virală, medicamentoase, autoimune. Este prezentată descrierea detaliată a cirozelor hepatice sub aspect de etiologie, diagnostic, evoluție și tratament. Amplu și profund sunt analizate sindroamele de bază, ce apar ca complicații

în evoluția cirozei hepatice: encefalopatia hepatică, hipersplenismul, sindromul hepatopulmonar și cel hepatorenal, hemoragiile gastrointestinale, gastropatiile hipertensive.

Autorul include în „Bazele hepatologiei” și patologia hepatică congenitală: hemocromatoza, boala Wilson, insuficiența de alfa-1-antitripsină, boala Gaucher, boala Gierke. Capitolele actuale și de o importanță indiscutabilă sunt cele consacrate bolii alcoolice a ficatului și steatozelor hepatice, patologii capabile, în lipsa tratamentului, să evolueze până la stadiul de ciroză. O finisare logică a cărții este prezentarea metodelor de diagnostic și de tratament în cancerul hepatic.

Toate capitolele cărții au o structură comună: etiologie, patogenie, diagnostic, tablou clinic, tratament, profilaxie. Volumele „Bazele hepatologiei” se deosebesc prin stilul expunerii laconic și prezentare ilustrativă a materialului. Asimilarea și înțelegerea informației este facilitată de imaginile color ale macro- și micropreparatelor în diferite patologii ale ficatului, fapt ce contribuie la creșterea valorii practice și științifice a acestei cărți.

În opinia mea, această carte va veni în ajutorul procesului didactic cu studenții anilor IV-VI și rezidenții, dar va fi utilă și pentru medicii gastroenterologi, hepatologi, interniști, infecționiști, care deja au acumulat o experiență de lucru în această arie de probleme medicale și doresc să-și lărgescă orizonturile de competență profesională, dar și să clarifice unele aspecte contradictorii din hepatologie.

Felicit autorii cu acest mare succes, cu finisarea unei lucrări ample, utile și importante.

**Liliana Groppa,**  
dr.hab.med., profesor universitar,

## ODA AL HIGADO

Modesto, organizado amigo,  
trabajador profundo,  
déjame darte el alade mi canto,  
el golpe de aire,  
el saltode mi oda:  
ella nacede tu invisible máquina,  
ella vuela desde tu infatigable  
y encerrado molino,  
entraña delicada  
y poderosa,  
siempre viva y oscura.  
Mientras el corazón suena  
y atrae la partitura de la mandolina,  
allí adentro tú filtras  
y repartes,  
separas y divides,  
multiplicas y engrasas,  
subes y recoges los hilos  
y los gramos de la vida,  
los últimos licores,  
las íntimas esencias.  
Viscera submarina,  
medidor de la sangre,  
vives lleno de manos y de ojos,

midiendo y trasvasando  
en tu escondida cámara de alquimista.  
Amarillo es tu sistema  
de hidrografía roja,  
buzo de la más peligrosa profundidad del  
hombre,  
allí escondido siempre,  
sempiterno, en la usina,  
silencioso.  
Y todo sentimiento o estímulo  
creció en tu maquinaria,  
recibió alguna gota de tu  
elaboración infatigable,  
al amor agregaste fuego o melancolía,  
una pequeña célula equivocada  
o una fibra gastada en tu trabajo  
y el aviador se equivoca de cielo,  
el tenor se derrumba en un silbido,  
al astrónomo se le pierde un planeta.  
Cómo brillan arriba los hechiceros ojos  
de la rosa,  
los labios del clavel matutino!  
Cómo ríe en el río la doncella!  
Y abajo el filtro y la balanza,

la delicada química del hígado,  
la bodega de los cambios sutiles:  
nadie lo ve o lo canta,  
cuando envejece o desgasta su mortero,  
los ojos de la rosa se acabaron,  
el clavel marchitó su dentadura  
y la doncella no cantó en el río.  
Austera parteo todo de mi mismo,  
abuelo del corazón, molino de energía:  
te canto y temo como si fueras juez,  
metro, fiel implacable,  
y si no puedo entregarme amarrado  
a la pureza,  
si el excesivo manjar  
el vino hereditario de mi patria  
pretendieron perturbar mi salud  
el equilibrio de mi poesía,  
de ti, monarca oscuro,  
distribuidor de mieles y venenos,  
regulador de sales,  
de ti espero justicia:  
**Amo la vida:**  
**¡Cúmpleme! ¡Trabaja!**  
**No detengas mi canto.**

## Pablo Neruda

Modest, prieten organizat,  
Lucrător profund,  
Permite-mi să-ți închin  
Aripa cântecului meu,  
O boare de aer,  
Înălțarea odei mele:  
Ea se naște din mecanismul tău invizibil,  
Ea zboară din neobosita ta moară,  
Organ delicat și puternic,  
Veșnic viu și obscur.  
Cânt ce inima răsună  
Și atrage partitura mandolinei,  
Acolo, înăuntru, tu filtrezi  
Și împarți,  
Separi și divizezi,  
Multiplici și degradezi,  
Urci și reculegi din fire  
Licoarea vieții,  
Intime licori,  
Ultime esențe...  
Viscere submarin,  
Măsurător al sângelui,  
Vieți pline de mâini și de ochi,  
Măsurând și transferând  
În camera ta alchimică ascunsă.  
Galbenă este sistema ta

## ODĂ FICATULUI

De o hidrografie roșie,  
Scufundător al celor mai periculoase  
adâncimi ale omului,  
Ascunse acolo întotdeauna,  
Etern, în uzina silențioasă.  
Și fiecare senzație sau stimul  
Vine din mașinăria ta,  
Primește o picătură din laboratorul neobosit,  
Al dragostei de foc ori melancoliei,  
O mică celulă echivocă,  
O fibră purtată în munca ta,  
Și aviatorul confundă cerul,  
Tenorul se prăbușește într-un fluier,  
Astronomul pierde o planetă.  
Cum strălucesc ochii fermecători de trandafir,  
Și buzele garoafei matinale!  
Cum râde în apa râului fecioara!  
Și sub filtru și balanța,  
Delicata chimie a ficatului,  
Cămara schimburilor subtile de substanțe:  
Nimeni nu-l vede și nu-l cântă,  
Când îmbătrânește ori se deteriorează,  
Ochii trandafirilor se termină,  
Garoafele se ofilesc

în română de Feodosie Ganea

Și fecioara nu mai cântă la râu.  
Și fecioara nu mai cântă la râu.  
Aspra porțiune a sufletului meu,  
Bunic al inimii,  
Generator al energiei.  
Eu îți cânt și mi-e frică,  
De parcă ai fi judecător,  
Măsurător, fire implacabilă,  
Și dacă nu pot să capitulez  
În cătușe, rigurozității,  
Dacă supraabundența hranei  
Sau vinul moștenit al țării mele  
Ar îndrăzni  
Să-mi tulbure sănătatea  
Sau echilibrul poeziei mele,  
De la tine,  
Întunecat monarh,  
Distribuitor de miere și venin,  
Regulator al sărurilor,  
De la tine aștept dreptate:  
**Iubesc viața;  
Nu mă trăda!  
Continuă să lucrezi!  
Nu opri cântecul meu...**

*Пабло Неруда*

## ОДА ПЕЧЕНИ

*Перевод Ю.Лупашко и Д.Лупашко*

Скромный,  
Организованный  
Друг,  
Глубинный  
Работник,  
Позволь мне  
Дать тебе крыло  
Моей песни,  
Глоток  
Воздуха,  
Прыжок  
Моей оды:  
Она родилась  
В твоей невидимой  
Машине,  
Она летит  
Из-под крыла твоей неустанно  
Работающей мельницы,  
Нежная?  
Сильная  
И вечная в своем стремлении  
Из темноты к свету.

Пока  
Сердце звучит и привлекает  
Струнами своей мандолины,  
Внутри  
Твоих фильтров  
Разделяется  
И отделяется  
Множество  
Жиров?  
Загружаются  
И собираются  
Провода и граммы  
Жизни, интимные  
Ликеры  
Жизненной эссенции...  
Висцеральная  
Субмарина,  
Покоряя  
Метры крови,  
Живет и полноценно  
Проявляет себя  
В руках

И в глазах,  
Измерение и передача  
Секретно спрятаны  
В твоём  
Алихимическом  
Убежище.  
Желтая  
Твоя система  
Красной гидрографии  
Самых опасных  
И глубоких мест человеческих,  
Скрывается  
Там всегда,  
Вечно,  
На фабрике  
Тишины.  
И все  
Чувства  
И стимулы,  
Родившиеся в твоей машине,  
Угнетаются твоей неустанной  
Разработкой,

Любовь добавила  
Огонь или меланхолию...  
Ошибочная капля,  
Одной клетки,  
Или одно волокно,  
Попав в твою работу,  
Заставляет  
Авиатора – потеряться в небе,  
Тенора – потерять голос,  
Астронома – потерять планету.  
Как блеск  
Колдовских глаз,  
Нежный цвет  
Губ  
Как утренних  
Гвоздик!  
Как смех  
Молодой  
Реки!  
И падение  
Фильтра и баланса,  
Деликатной химии

Печени, -  
В подвале  
Тонких перемен:  
Никто  
Не видел ее поющей,  
Но,  
Когда старость  
Несет смерть  
На своих плечах,  
Глаза тускнеют,  
И, лепестки зубов теряя,  
Дева больше не поет.  
Строгая часть  
Самого  
Себя,  
Старейшина  
Сердца,  
Мельница энергии:  
Тебе пою  
И боюсь тебя,  
Как будто ты судья,  
Верный,

И непримиримый,  
И не могу  
Полностью отдаться чистоте,  
При чрезмерной  
Тяге  
К вину возвращенному  
На родине моей  
Осмелюсь  
Побеспокоить тебя приветствием  
И равновесием моей поэзии,  
Твое  
Строгое Величество,  
Ты – та, которая дает  
И мед и яд,  
Надеюсь  
И жду  
Твоего правосудия:  
Я люблю жизнь!  
Позволь  
**Мне быть!**  
**Работай!**  
**И не останавливай**  
**Мою песню....**

# ISTORIA GASTROENTEROLOGIEI ȘI HEPATOLOGIEI ȘI SITUAȚIA ACTUALĂ A SERVICIULUI ÎN REPUBLICA MOLDOVA

## **Vlada-Tatiana Dumbrava**

dr.hab.șt.med., Prof. univ.,  
șef Catedră Medicina Internă nr.4,  
gastroenterolog principal al MS RM

## **Iulianna Lupașco**

dr.șt.med., Conf. cercetător,  
Catedra Medicină Internă nr.4

## **Elina Berliba**

dr.șt.med.,  
Asistent univ.,  
Catedra Medicină Internă nr.4

## **Gheorghe Harea**

Cercetător științific,  
Laboratorul Gastroenterologie

## **Svetlana Țurcan**

Dr.șt.med.,  
Conf.cercetător  
Laboratorul Gastroenterologie

## **Ludmila Oprea**

medic gastroenterolog  
Policlinica Republicană

## **Victoria Babițchi**

secundar clinic,  
specialitatea gastroenterologie,  
Catedra Medicină Internă N4

## **Mariana Ouș**

secundar clinic,  
specialitatea gastroenterologie,  
catedra Medicină internă N4

# ISTORIA GASTROENTEROLOGIEI ȘI HEPATOLOGIEI ÎN REPUBLICA MOLDOVA

- O epocă nouă în asistența medicală din Moldova a început odată cu fondarea Spitalului Clinic Republican. Construirea acestuia a fost finalizată la 26 decembrie 1877 și, la acea vreme, prezenta un bloc cu 1,5 etaje, având doar 5 saloane și 36 paturi – terapeutice, chirurgicale și ginecologice.
- Serviciul gastroenterologic în componența secției de terapie , a fost fondat în cadrul Spitalului Clinic Republican în anul 1870, când acesta devine Spital Gubernial de Zemstvă.
- Maladiile tractului digestiv erau destul de răspândite în Moldova secolului XIX, astfel în 1886 L.Sișinski în "Darea de seamă a medicilor spitalului de zemstevă", scrie: "Locul 2 după incidența bolilor, revine suferințelor gastrice și intestinale".
- În perioada celui de-al doilea război mondial spitalul a fost practic ruinat, fiind reconstruit în 1945-1947.
- Din 1945 Spitalul Republican a devenit baza clinică a Institutului de Medicină din Chișinău, fapt ce a contribuit la perfecționarea metodelor de diagnostic și de tratament al bolnavilor. Din acest moment au început cercetările științifice planificate în domeniul gastroenterologiei.
- Este de menționat rolul enorm al savantului emerit, umanist și pedagog, șef catedră Terapie Spitalicească, **M. A. Poliuhov**, care a pus temelia hepatologiei neinfecțioase și a gastroentero-



*M. A. Poliuhov*



logiei în Republica Moldova în perioada postbelică. Persoană de o inteligență deosebită, a publicat peste 60 de lucrări științifice, a pregătit peste 10 doctori în științe medicale, printre care prof. V. T. Dumbravă, C. Babiuc, conf. V. Botnari. Sub conducerea Domniei sale, colaboratorii catedrei, inclusiv doc. G. F. Neghina, T.V. Korovina, E.Celac, I. L. Maximova, asist. P. A. Testemițanu, E. A. Cebotareova au efectuat cercetări care vizau diagnosticul și tratamentul diverselor afecțiuni ale tractului gastro-intestinal.

- S-a studiat rolul apelor minerale din Moldova(T. Moșneaga), al nucilor(I. Maximova), al regimului dietetic și a fitoterapiei (A.Vasilache) în bolile digestive.
- Începând cu anii 50 ai secolului XX, patologiei ficatului i se acordă o atenție deosebită în cadrul secției de terapie a SCR.
- Atunci, paralel cu clinica prof. **N.T.Starostenko**, în Moldova a început să se constituie hepatologia ca direcție științifică.
- N. T. Starostenko a avut un rol important în dezvoltarea gastroenterologiei în Republica Moldova. A fost un clinician iscusit, pedagog exigent și savant renumit. În anul 1938 a susținut teza de doctor în științe medicale la tema: "Modificările acidității sucului gastric și ale funcției enzimatice a pancreasului la pacienții cu rezeție gastrică în cadrul ulcerului gastric și duodenal". Doctor habilitat în medicină, profesor, autor a 116 lucrări științifice, a pregătit 32 discipoli, medici, savanți.
- Din anii `65-66 ai secolului XX au demarat studiile asupra stării funcționale a ficatului (V.-T. A. Dumbrava) prin determinarea



*N. T. Starostenko*



atât a transaminazelor (ALT, AST), aldolazei, fosfatazei alcaline, enzimelor LDH, cât și a proteinei totale și a fracțiilor sale, protrombinei, lipidogramei; s-a început studierea funcției ficatului cu bengal-roz I131.

- A fost efectuat un studiu enorm, cu un vast material clinic, de studiere complexă a unor forme de boli cronice difuze ale ficatului și a diabetului zaharat (teza de dr.șt.med., V.-T. Dumbrava "Dinamica activității insulinei și a stării funcționale a ficatului în diabetul zaharat", 1971).
- Din 1977, după trecerea SCR în noul edificiu, a fost inaugurată Secția de Gastroenterologie pentru 80 de paturi, fiind baza clinică a Catedrei Medicină Internă nr. 4.
- Din 1991 secția a fost divizată în două: Gastroenterologie cu 40 de paturi, și Hepatologie cu 80 de paturi. Consultantul permanent al secțiilor a fost prof. dr. hab. șt. med. V. T. Dumbrava, care a pus bazele hepatologiei și gastroenterologiei moderne în Republica Moldova.
- Sub conducerea Dnei Profesor au fost elaborate cele mai eficiente metode de diagnostic și de tratament ale tractului digestiv.
- De la momentul înființării Secției Gastroenterologie, șef al secției a devenit P. Cerneatovici, odată cu înființarea secției hepatologie, șef al secției a fost M. Cojuhari.



694127

Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie  
«Nicolae Testemițanu»

Biblioteca Științifică Medicală

# SECȚIA HEPATOLOGIE

## Actualmente în secție activează:

- medicii Kalina Bugor, Antonina Osman, Ludmila Bardier,
- colaboratorii catedrei dr.șt.med. Elina Berliba, dr.șt.med. Ade-la Țurcanu, dr.șt.med. Angela Peltec, Lucia Cobâlțean,
- colaboratorii laboratorului științific: dr.șt.med. Natalia Taran, Tatiana Ghelimici, Svetlana Maev, Gheorghe Harea.

## Pacienții secției sunt permanent consultați de către:

- șeful catedrei, dr.hab.șt.med. prof.univ. Vlada-Tatiana Dumbrava și de către
- conferențiarii catedrei: dr.șt.med. Vasile Botnari, dr.șt.med. Nicolae Proca, dr.șt.med. Iulianna Lupașco, dr.șt.med. Iurie Moscalu, dr.șt.med. Ludmila Tofan-Scutaru.



# SECȚIA GASTROENTEROLOGIE

## A STOMACULUI

- Din 1997 Secția de Gastroenterologie deține 30 paturi sub conducerea șefei de secție Dna Raisa Tanase,
- consultată de către conferențiarii: dr.șt.med. Svetlana Țurcan și dr.șt.med. Alexei Sofroni.
- În secție au activat medicii Parascovia Cerneatovici, L. Morozan, actualmente – Silvia Bârcă, Elena Chirvas
- În Policlinica Republicană activează gastroenterologii Tatiana Țibuleac, Ludmila Gherman, Ludmila Oprea.
- De la începutul activității a creat căminul personal pentru medicii din domeniul gastroenterologiei și în sprijinul medicilor.



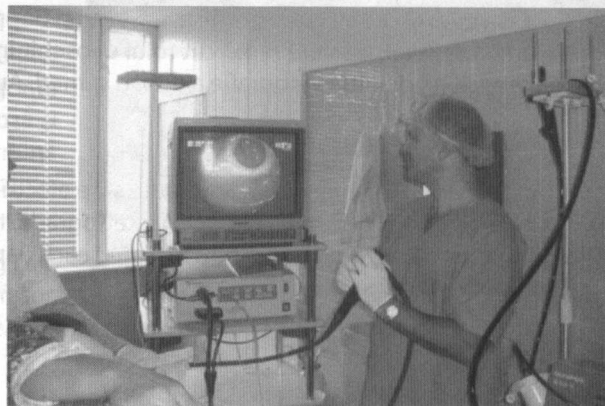
## LABORATORUL ȘTIINȚIFIC

- La inițiativa șefei clinicii, Dnei Prof. Vlada Dumbrava în 1989, pe lângă Catedra Medicină internă nr.4, a USMF "N. Testemițanu" a fost creat **Laboratorul Științific pe probleme Gastroenterologice și Ecologice**.
- Șef al laboratorului până în prezent este conf. A. Sofroni.
- Prioritatea științifică a laboratorului o constituie studierea rolului factorilor nocivi ai mediului ambiant (nitrați, pesticide) și al celor de risc (tutun, alcool) în apariția și evoluția bolilor tractului digestiv și elaborarea măsurilor eficiente de protecție pentru persoanele ce contactează cu acești factori.



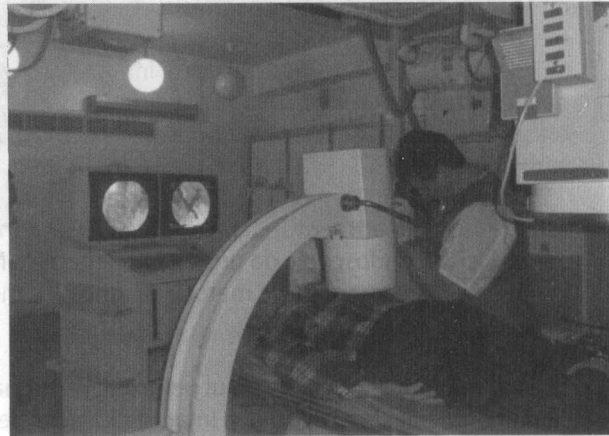
# EXPLORAREA ENDOSCOPICĂ A STOMACULUI

- Explorarea endoscopică a stomacului a fost realizată în premieră la Institutului Oncologic (V.Berlinski).
- În prezent endoscopia digestivă este o metodă indispensabilă în diagnosticul maladiilor TGI. În Secția Endoscopie a SCR, la Centrul Diagnostic, precum și în majoritatea spitalelor și policlinicilor din oraș și din raioanele Moldovei se efectuează FEGDS.
- Este de menționat meritul dr.hab.șt.med. V.Guțu în dezvoltarea serviciului endoscopic de urgență în Republica Moldova și în implimentarea unui șir de metode diagnostice moderne pe larg aplicate în prezent.
- DI Guțu în premieră a creat cursul pentru perfecționarea medicilor în domeniul endoscopiei și imagisticii medicale.



## DIAGNOSTICUL PATOLOGILOR BILIARE

- În colaborare cu serviciul de laborator al SCR au fost puse bazele explorării microbiologice și biochimice ale bilei. În prezent se efectuează: sondaj duodenal fracționat, cu microscopia și în-samânțarea bilei, aprecierea *H. pylori*, colesterolului și acizilor biliari.
- Din 1982 în RM se folosește pe larg diagnosticul ultrasonografic al cavității abdominale, inclusiv al ficatului și dopplerografia sistemului portal. Se cere remarcat rolul deosebit în dezvoltarea serviciului de ultrasonografie a dr.hab.șt.med. Aurel Penu.
- Pe parcursul anilor au fost implementate și se efectuează, în caz de necesitate: colangiopancreatografia retrogradă, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, laparoscopia cu biopsia ficatului.



## DIAGNOSTICUL MALADIILOR PANCREASULUI

- Funcția excretorie a pancreasului a început să fie investigată din anii - 70 cu determinarea amilazei, lipazei și a tripsinei după dejunul „Lundh”.
- Ulterior, pentru aprecierea funcției excretorii și incretorii a pancreasului a început să fie utilizat testul original peroral de suprasolicitare cu glucoză și eufilină, elaborat la Catedra Medicină Internă nr. 4 (prof. Vlada Tatiana Dumbravă, conf. Iulianna Lupașco).
- Din 1994 – testul i/v cu glucoză și eufilină, cu determinarea sincronă în sânge și în conținutul duodenal a  $\alpha$ -amilazei, lipazei, tripsinei (prof. Vlada Tatiana Dumbravă, conf. Ludmila Tofan-Scutaru).
- Starea funcției endocrine se evaluează prin aprecierea: IRI (insulinei imuno-reactive), ICP (C – peptidul imunoreactiv), IRG (glucagonul imunoreactiv) în dinamica pe stomacul gol și a testului cu glucoză și eufilină; (prof. V.Dumbrava, lu.Lupașco). De asemenea, se determină hemoglobina glicozilată, fructozamina, profilul glicemic și glucozuric, se efectuează testul oral de toleranță la glucoză.
- Se colaborează cu Catedra de Chirurgie N2, baza secțiilor chirurgicale viscero-abdominală și hepato-bilio-pancreatică, șef catedră, profesor, dr.hab.șt.med. V. Hotineanu, care a depus o muncă enormă în dezvoltarea gastroenterologiei și a hepatologiei chirurgicale.





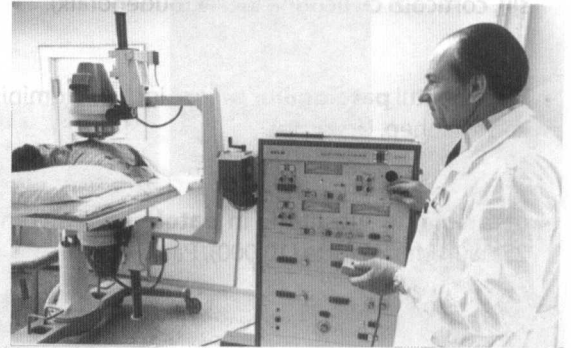
# DIAGNOSTICUL PATOLOGIEI INTESTINULUI

- Paralel cu metodele de rutină: irigoscopia, RRS, examinarea coprologică a maselor fecale, examinarea la helminți actualmente se recurge la metode ca:
- Însămînțarea maselor fecale la flora normală și cea patologică, inclusiv la Yersinioză și alte infecții periculoase;
- Recto-colonoscopia cu biopsia mucoasei intestinale;
- Examen histologic al mucoasei intestinale;
- Rx-scopia stomacului cu pasaj pe intestinul subțire;
- Examen radiologic al intestinului subțire prin umplere tensio-nată;
- Proba de suprasolicitare cu grăsimi și vitamina A cu determinare ulterioară a  $\beta$  – LP, colesterolului și a vitaminei A în sânge;
- Reacția Tribule-Vișneakov pentru detectarea proteinelor oculte în masele fecale;
- Determinarea Ac antigliadinici.



## DIAGNOSTICUL PATOLOGIEI HEPATICE

- Se utilizează un șir de teste de apreciere a sindroamelor hepatice de bază: de citoliză, colestază, hepatopriv, imunoinflamator.
- La începutul anilor '80, pentru prima dată în Republică, a devenit posibilă investigarea markerilor hepatitelor virale B, C și D prin metode radioimune, ulterior și până în prezent prin metode imunoenzimatic. Din 1999 este introdusă metoda de apreciere a ARN și ADN viral prin PCR, calitativ și cantitativ.
- Începând cu anii 1980 se efectuează biopsii hepatice (atât percutane oarbe, cât și sub control ultrasonografic sau în cadrul laparoscopiei).
- Un loc aparte în diagnosticul patologiei hepatice îl ocupă explorările imagistice. Din anii '80 s-a început examinarea **ultrasonografică a ficatului** (e de menționat rolul Dui Aurel Penu în dezvoltarea ultrasonografiei în republică), efectuarea **scintigrafiei hepatice** (pionerul și persoana care a pus temelia serviciului de medicină nucleară din Republică a fost L. Iușchevici).
- O etapă nouă în diagnosticul patologiilor hepatice au început odată cu implimentarea, în anii '90, în Secția **Medicină Nucleară** a SCR (șef secție V. Corețchi) a imagisticii medicale prin rezonanță magnetică.
- Posibilitățile de diagnosticare ale maladiilor TGI au devenit mai mari și mai accesibile unui număr mai impunător de persoane odată cu deschiderea, în 1988, a **Centrului Republican de Diagnosticare Medicală**.



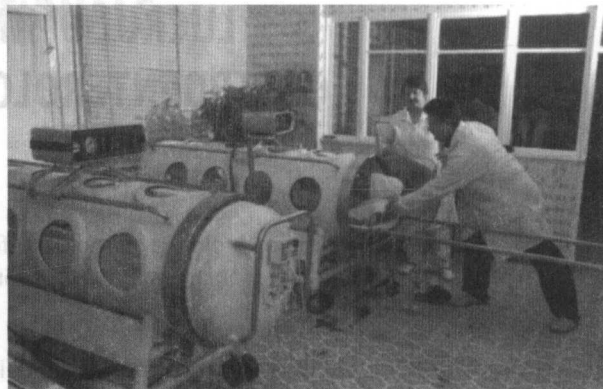
# TRATAMENTUL MODERN ÎN GASTROENTEROLOGIE

- În tratamentul **ulcerelor gastrice și duodenale** sunt aplicate schemele terapeutice recomandate de Conferința de la Maastrich, pentru eradicarea *H. Pylori*. Printre preparatele noi utilizate în practică sunt IPP de ultimă generație–Pariet, preparate de bismut coloidal–De-Nol, Plenol, Ventrisol, Gastro-Norm; subsalicilat de bismut. Ca supliment în tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale se administrează preparatele antacide (Almagel, Maalox, Simalgel, Fosfalugel, Sedomag).
- În prezența **tulburărilor de motilitate** ale tubului digestiv sunt solicitate prokineticele moderne – Domperidona.
- În patologia **inflamatorie a intestinului** se aplică *mesalazina* (Salofalk, Mesalazol, Salozinal, Gastrolazin, Samezil, Claverisil), corticoizi cu acțiune locală (Budenofalk).
- Tratamentul **patologiilor biliare** include administrarea preparatelor acidului ursodeoxicolic (Ursofalk, Ursosan, Choludexan, Ursohep, Ursolizin).
- În terapia de substituție în **patologia pancreasului** se utilizează preparatele enzimatiche: Pancreatină, Creon (10.000, 25.000), Mezim forte (10.000), Pangrol.

# TRATAMENTUL MODERN ÎN HEPATOLOGIE

Au fost elaborate programe

- Preparate **antivirale** din grupul **interferonelor**  $\alpha 2a$ : Roferon (Realdiron, Intron A); Interferonii pegilați: Pegasys, Pegintron.
- În ultimii ani a fost creat un preparat autohton cu proprietăți antivirale ce se folosește la pacienții cu hepatite cronice virale B și C - Pacovirina.
- Preparatele **hepatoprotectoare**: Silimarina (Legalon, Hepatovit etc.); Hepafil, Ornicetil (Hepa-merz), Aminoplasmal-Hepa, Hepasol Neo.
- În ultimii ani sub conducerea academicianului V.Rudic, a fost creat preparatul autohton din Spirulina Platensis, BioR.
- Este aplicată oxigenarea hiperbarică, se efectuează plasmafereza, hemosorbția.
- Grație activității infecționiștilor (C.Andriuță, S.Țibuleac, V. Pintea, C.Spînu, G. Rusu, T.Holban) și a epidemiologilor (V.Prisăcari) se practică imunizarea activă cu vaccinuri împotriva hepatitei B și elaborarea noilor măsuri profilactice.



# LUCRUL ȘTIINȚIFIC ÎN DOMENIUL GASTROENTEROLOGIEI ȘI AL HEPATOLOGIEI

- Anual savanții din Republica Moldova participă la foruri științifice naționale și internaționale (România, Rusia, Ucraina, Belarus, Germania, Elveția, Polonia, Spania, Turcia, Grecia etc.), prezentând rapoarte proprii.
- Activitatea științifică în domeniul gastroenterologiei și hepatologiei se realizează prin cooperarea cu alte colective de savanți și catedre: Institutul de Cercetări Științifice în domeniul Cardiologiei, Institutul de Pulmonologie, Institutul Național de Farmacie, Institutul Oncologic, Centrul de Medicină Preventivă, catedrele USMF "Nicolae Testemițanu": de biochimie, farmacologie clinică, psihiatrie, diagnostic de laborator, ginecologie.
- **Relații internaționale: Marea Britanie** (prof. Darek Jewell); **Franța** (prof. Jean François Eliaou, Paul Gales); **Elveția și Germania** „Dr. Falk”; **Italia** (prof. Mario Rizetta); **Moscova** (проф. В. Ивашкин, Н. Мухин, Л. Лазебник, А. Шептулин); **Ucraina:** Kiev (проф. Н. Харченко); Harkov (проф. О. Бабак, Т. Звягинцева); **România:** București (prof. A. Oproiu, M. Voiculescu), Iași (C. Stanciu, M. Stan), Cluj-Napoca (prof. O. Pascu, M. Grigorescu, D. Dumitrașcu), Craiova (prof. T. Ciurea), Constanța (prof. Florea Voinea).

# PROGRAME NAȚIONALE

Au fost elaborate programe de profilaxie și combatere a maladiilor hepatice în RM:

- **„Programul național de combatere a hepatitelor virale B, C și D**
- În anul 2003 au fost elaborate și implimentate **„Standardele de diagnostic și tratament al maladiilor TGI și hepatice în condiții de staționar și ambulator”**
- Au fost elaborate și aprobate **Protocoale Clinice Naționale:**
- Hepatita cronică virală B la adult
  - Hepatita cronică virală C la adult
  - Hepatita virală B acută la adult
  - Hepatita virală C acută la adult
  - Hepatita virală D acută la adult

- Ciroza hepatică compensată la adult
- Encefalopatia hepatică la adult
- Ascita în ciroza hepatică la adult
- Hipertensiunea portală la adult
- Boala hepatică alcoolică
- Hepatita autoimună la adult
- Pancreatita cronică la adult
- Colita ulceroasă la copil
- Boala Crohn la copil
- Este în proces de realizare proiectul USAID **„Prevenirea HIV/SIDA, Hepatitelor B și C”**, planificat pentru anii 2006-2010.

A fost elaborată și implimentată în practica medicală **„Lista medicamentelor compensate din fondurile asigurării obligatorii de asistență medicală”**.

# TEZE SUSȚINUTE ÎN DOMENIUL HEPATOLOGIEI ȘI GASTROENTEROLOGIEI

## **Sub conducerea prof.**

### **M.Poliuhov:**

Botnari Vasile  
Maximova Ina  
Dumbrava Vlada  
Celac Eudochia  
Neghina Gheorghe  
Babiuc Constantin

### **Prof. N.Starostenco:**

Botnari Anatol  
Izvoreanu Alexei  
Țurcan Leonid  
Bodiu Valentina  
Secieru Mihail  
Moșneaga Timofei  
Ambros Filip

### **Prof. Corovina T. V.:**

Strelețchi Emilia

### **Prof. V.T.Dumbrava:**

Bogulean Mihail  
Țurcan Svetlana  
Moscalu Iurie  
Tcaciuc Eugen  
Gorea Gabriela  
Tofan Liudmila  
Barbă Doina  
Berliba Elina  
Țurcan Adela  
Romanciuc Ina  
Taran Natalia  
Muhtar Abdulelah  
Saed Al-Shargabi

### **Prof. V. Istrati**

Condrațchi Ludmila

### **Prof. Z.Anestiadi**

Lupașco Iulianna

### **Prof. G.Bivol**

Scorpan Anatol  
Babin Alexandru

### **Prof. I. Țibîrnă:**

Artemii Ion  
Creangă Elena

### **Prof. N. Bodrug**

Cobîleanschi Eugen  
În colaborare cu alte catedre  
au fost efectuate teze în do-  
meniul științelor farmaceuti-  
ce (**S.Adaugi, A.Znacovan,**  
**L.Podgurschi**) și oftalmologi-  
ce (**V.Cușnir**).

### **Teze de dr. hab. șt. med.:**

#### **V.-T. Dumbrava**

(consultant prof.  
Z. Anestiadi)

### **I. Țibîrnă**

(consultant I. Butorov)

### **A. Penu**

(consultant V.-T. Dumbrava)

### **Teze susținute în afara RM**

#### **Moscova**

Bivol Grigore  
Vasilachi Ana  
Canțer Victor d.ș.m.  
Mihu Ion d.h.ș.m.  
Proca Nicolae

#### **România**

Peltec Angela

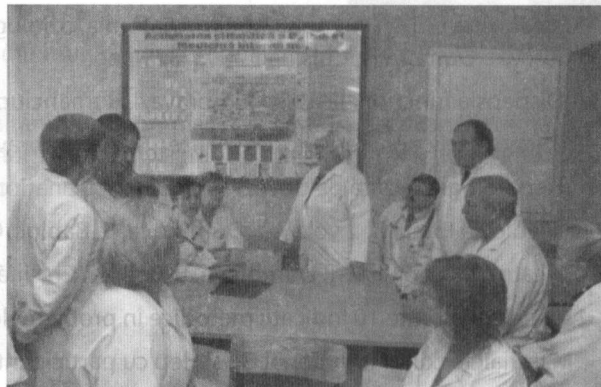
#### **Kiev**

Starostenco Irina

## CATEDRA MEDICINA INTERNĂ NR.4

La catedra Medicina Internă nr. 4:

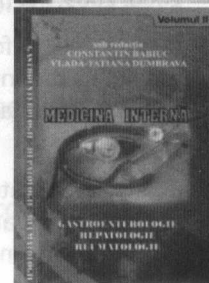
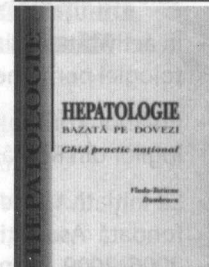
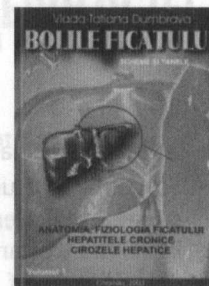
- Se continuă studiul pentru elaborarea tezelor de doctor în științe medicale: S.Maev, T.Ghelimici , Gh.Harea, L.Cobilțean, E.Chirvas, V.Balan. În colaborare cu alte catedre: catedra Farmacologie, șef prof. V.Ghicavâi - teza-Stavinscaia L.
- În activitatea științifică în domeniul gastroenterologiei și hepatologiei permanent sunt antrenați studenții.
- Colaboratorii catedrei sunt membri ai Societații Gastroenterologilor din România, Rusia.
- La inițiativa Dnei Profesor V.-T. Dumbrava în anul 1998 a fost fondată Asociația Medicală HEPATEG, reînregistrată în 2003, 2006, 2009. În anul 2007 societatea număra 162 de membri.
- În anul 2003 a fost organizat Primul Congres Național în domeniul gastroenterologiei și hepatologiei, în 2008 – al doilea Congres Național. Până în prezent s-au organizat 12 conferințe și 63 seminare.
- Colaboratorii catedrei au publicat peste 600 articole, prezentate în revistele naționale și peste hotare în diferite țări, dețin 12 brevete de invenție, peste 100 certificate de inovație.





## MANUALE, GHIDURI ȘI MONOGRAFII PUBLICATE:

- „Boli interne”, 2 vol., Comarov F. și coautorii, Chișinău 2000, 370 pag
- „Farmaco și fitoterapia în gastroenterologie”, V. Gonciar, V. Cazacu, V.-T. Dumbrava, Chișinău 2006.
- „Steatoza hepatică și steatohepatita nonalcoolică”, Iu. Lupașco, V.-T. Dumbrava, L. Groppa, S. Maev, Chișinău 2004. 65 pag.
- „Boala de reflux gastroesofagian”, Iu. Lupașco, V.-T. Dumbrava, I. Romanciuc, Chișinău 2002. 112 pag.
- „Actualități în gastrohepatologie: aspecte terapeutice și chirurgicale”, Conferința II-a Republicană, Chișinău 2003. 403 pag.
- „Ficatul și medicamentele” îndrumar didactic, V.-T. Dumbrava, Iu. Lupașco, M. Mazur, A. Țurcanu, Chișinău 2004. 91 pag.
- „Bolile ficatului” Scheme și tabele. Anatomia, fiziologia ficatului, hepatitele cronice, cirozele hepatice. V.-T. Dumbrava, Chișinău 2003. 329 pag.
- „Dispepsia funcțională” V.-T. Dumbrava, I. Romanciuc, A. Peltec, Chișinău 2005. 127 pag.
- „Infecția Helicobacter pylori”, A. Peltec, V.-T. Dumbrava, Chișinău 2002. 155 pag.
- „Hepatologie bazată pe dovezi” Ghidul practic național, V.-T. Dumbrava, Chișinău 2005. 334 pag.
- „Medicină Internă”, 2 vol., V.-T. Dumbrava, C. Babiuc, Chișinău 2007, reeditată în 2008. 640 pag.
- „Ficatul și alcoolul” V.-T. Dumbrava, E. Berliba, Chișinău 2008, 299 pag.
- Au fost elaborate 10 indicații metodice în problemele gastroenterologiei și hepatologiei.
- Materialele congr II National GE și Hep cu particip internațional, 2008.



## SCM "Sf. ARHANGHEL MIHAIL"

- SCM „Sf. Arhanghel Mihail” (fostul Spital Orășenesc Nr. 2) a fost fondat în noiembrie 1950, cu o capacitate de 100 paturi.
- Secția Gastroenterologie (șef secție dr. Sohorova Lidia) a fost desfășurată pe 60 de paturi în baza secției terapie (1964), care a funcționat până în 1976.
- Secția a fost redeschisă în iunie 2001, și funcționează până în prezent, cu o capacitate efectivă de 35 paturi – șef secție medic categorie superioară **Svetlana Chișlaru**, membru al Societății Române de Gastroenterologie și Hepatologie.
- În secție se internează pacienți cu afecțiuni digestive și hepatice din municipiul Chișinău.
- În anii 1970 spitalul devine bază clinică a USMF „Nicolae Testemițanu” unde se plasează catedra Medicină Internă, care este condusă la etapele respective inițial de profesorul universitar **A. Diordiță**, apoi profesorul universitar **V. Botnaru** (1996 – 2006) și profesorul universitar **I. Țibîrnă** din anul 2006 – până în prezent.



## CATEDRA MEDICINĂ INTERNĂ NR.3

În domeniul gastroenterologiei în ultimii ani **colectivul catedrei a publicat peste 125 lucrări științifice**, dintre care 3 monografii:

- Фролькис А. В., Горанская С. В. «Интерстициальные энзимопатии», Chișinău 1982.
- Țîbîrnă Ion, Butorov V. „Ghid de laborator clinic în practica medicală”, Chișinău 1999.
- Ion Țîbîrnă „Tratamentul și profilaxia ulcerului duodenal”, Chișinău 2001.
- Au fost publicate 3 elaborări metodice.
- Sunt publicate 78 articole științifice în reviste și ediții de specialitate naționale și internaționale.
- Au fost primite 3 brevete de invenție.

**Teze științifice:** Ion Țîbîrnă, Ion Arteni, Elena Creangă. În prezent se realizează încă 2 teze de doctor în medicină în domeniul gastroenterologiei.



# CATEDRA MEDICINĂ INTERNĂ NR.1

## Publicații în domeniul gastroenterologiei:

- Botnaru V., Gavriluc A., „Examenul clinic în afecțiunile aparatului digestiv”, Chișinău 2005.
- Botnaru V., „Compendiu de gastroenterologie”, Chișinău 2006.
- Botnaru V., Gavriluc A. „Обследование при болезнях органов пищеварения”, Chișinău 2006
- C.Babiuc, V.Juc, V.Dumbrava, „Boli interne”, manual, traducere din limba rusă, 2 vol., Chișinău 1999.
- Babiuc C., Russu M., Tagadiuc O. „Cirozele hepatice” (caracteristica clinico-biochimică și opțiuni terapeutice), elaborare metodică, Chișinău 1999.
- Babiuc C., Russu M., „Tratamentul și profilaxia ulcerului gastroduodenal”, elaborare metodică, Chișinău 1999.

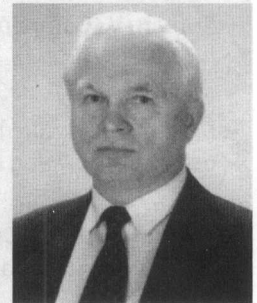


# SPITALUL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII RM

- Secția Gastrologie și-a început activitatea în vechiul sediu al Spitalului Ministerului Sănătății în 1978 sub conducerea primului șef de secție Maria Croitoru, până în 1993. Din 1993 – prezent conducerea secției a preluat-o Tatiana Topală.
- În secție activează medicii Chiriac Olga, Bour Ninela, consultă secția prof. Butorov Ion, conferențiar Coșciug Irina, prof. Bodrug Nicolae și asistenta Antonova Natalia.
- În 1988 s-a deschis a II Secție de Gastrologie care ulterior s-a transformat în Secție de Hepatologie, de la formare până în prezent fiind condusă de Bașcanscaia Valeria. La fondare secția Hepatologie dispunea de 60 de paturi, în prezent sunt 45 de paturi. În secție activează 2 medici: Oprea Stela, Baraniuc Ludmila. Spitalul este baza clinică a catedrei Medicină Internă nr.6

## CATEDRA MEDICINĂ INTERNĂ NR.6

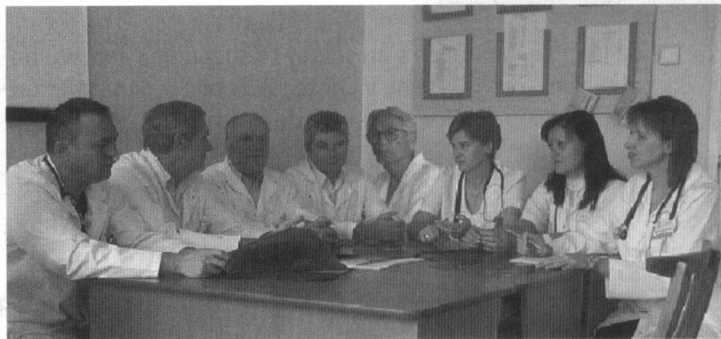
- În domeniul gastroenterologiei și hepatologiei pe parcursul ultimilor ani, colectivul catedrei a publicat peste 46 de articole științifice în reviste și ediții de specialitate națională și internațională.
- Elaborările inovatoare ale colaboratorilor clinicii în domeniul gastroenterologiei și hepatologiei au fost autorizate cu 9 certificate de inovație.
- De către colaboratorii catedrei au fost susținute 3 teze științifice: Eugeniu Cobîleanski, Doina Barba, Natalia Antonova.
- Colaboratorii catedrei anual participă la congrese, conferințe științifice și simpozioane republicane și internaționale în gastrohepatologie în cadrul MoldEXPO, România, Rusia, Ucraina, Spania, Turcia.
- În perioada dată catedra a participat nemijlocit la organizarea manifestărilor științifice cu participare internațională.
- Colaboratorii catedrei fructuos colaborează științific atât pe plan național cât și pe plan internațional cu: **Rusia** (academiceanul Martînov A.I., prof. Septulin A. A., Bervazieva V. G.); **România** (prof. Olinescu F, Pascu O., Neamțu M.); **Franța** (Maurice Audran).



# SCM "SFÂNTA TREIME"

## CATEDRA MEDICINĂ INTERNĂ NR.5

- Secția Gastroenterologie IMSP SCM „Sf. Treime” a fost înființată în 1977, pe 80 paturi, ulterior, din 1992 a activat având 45 paturi. Din 2003 secția și-a desfășurat activitatea pe 25 paturi.
- Secția a fost condusă de către dr. L.Zaharova, L.Nosaci, L.Eșanu.
- La moment șef al secției este **Margarita Surlari**. În secție activează 2 medici gastroenterologi.
- Secția servește drept bază clinică a Catedrei Medicină Internă nr.5, condusă de către profesorul **S.Matcovschi**.
- Consultant în secție este dr.șt.med, conferențiar **E.Tcaciuc**.



## CATEDRA MEDICINĂ DE FAMILIE

- În cadrul catedrei sunt efectuate un șir de cercetări științifice legate preponderent de domeniul gastroenterologiei.
- În fruntea catedrei se află doctorul în medicină, profesor universitar, om de erudiție excepțională, **Grigore Bivol**.
- Spre problemele gastroenterologiei sunt orientați conferențarii: Nicolae Cucoș, Victor Canțer, Alexandru Babin care cercetează ulcerele duodenale, boala de reflux, sindromul postcolecistectomic.
- Aceste cercetări științifice s-au soldat cu susținerea a 4 teze de doctor în medicină (G.Bivol, V.Canțer, A.Babin, A.Scorpan), un șir de elaborări metodice și brevete de invenție.



# CATEDRA BOLI INFECȚIOASE, TROPICALE ȘI PARAZITOLOGIE MEDICALĂ

**Isaak Drobinski** dr.hab.șt.med., prof. universitar, șeful Catedrei Boli Infecțioase a ISM din Chișinău (1956-1982). A publicat 275 lucrări științifice, 4 monografii.

- În problema hepatitelor virale, studiată detaliat de profesorul I.Drobinski, au fost publicate peste 100 lucrări științifice.

## Teze de doctor în medicină:

- Sub egida prof. **I.Drobinski**: V.Halitova(1963), E.Kurt-Iacoveț (1964), S. Barat (1964), V. Jitari (1964), C. Andriuță (1967), S. Țîbuleac (1967), K. Docuceaev (1969), Iu.Botezatu (1970), E. Gabaret (1972), A. Galețchi (1972), P. Popovici (1973), N. Coțaga (1974), E. Mihnevi (1977), A. Zavelișco, V. Pîntea (1978)
- Sub conducerea prof. **C.Andriuță**: N.Paladi (1989), Gh.Placintă (2000), A.Roșca (2006).
- Sub conducerea prof. **S.Țîbuleac**: T.Raba, Al.Andriuță, R.Gilcă, S.Rață.
- Sub conducerea conf. **V. Pântea**: L. Cojuhari (2007)
- Tiberiu Holban (teza susținută în or. Moscova).
- **Teze de doctor habilitat în medicină**: Tiberiu Holban (2009).

În acest domeniu au fost editate 15 indicații metodice, 3 ghiduri practice, au fost obținute 2 brevete de inovații și o invenție.

Secția Hepatologie a fost fondată în 1961, șef de secție L. Rusacova până în 1976, 1976 – 1992 C. Trifan, 1992 – 2006 Z. Calistru, 2006 – prezent P. Jîmbei.





## CATEDRA BOLI INFECȚIOASE LA COPII

- Fondatorul catedrei a fost Dna profesor, doctor habilitat, V.Halitov.
- Primii colaboratori ai catedrei au fost A. Galețchi, D. Litvinschi, G. Rusu, N. Coțaga, P. Popovici, S. Semeniuc, L. Serbușcă, L. Serbenco, D. Cristian, toți doctori în medicină, N. Sencu, L. Bîrcă, T. Juravliov, T.Alexeev.
- Au susținut teze de doctor în medicină sub conducerea V.Halitov următorii discipoli: A.Galețchi,G.Rusu,S.Semeniuc,L.Serbușcă.
- Direcțiile științifice de interes prioritar ale catedrei sunt particularitățile clinico-imunologice și epidemiologice ale hepatitelor virale B,C,D și mixte.
- Indicații metodice: „Diagnosticul diferențial al hepatitelor verale”, „Dismicrobismul intestinal la copii”.



# SCURT ISTORIC AL HEPATOLOGIEI PEDIATRICE IMSP SCRC "EMIL COȚAGA"

- Secția de Gastroenterologie pediatrică a fost deschisă în 1983, primul șef – Dna Valentina Cojuhari, actualmente medic consultant gastroenterolog în PR pentru copii în ICSOMC, apoi șef de secție gastroenterologie pediatrică la ICSOMC a fost numit dl I. Mihiu.
- Secția de Hepatologie pediatrică a fost fondată în 1985 la inițiativa fostului medic-șef al Spitalului Clinic Republican pentru copii, regretatului Emilian Coțaga, fiind defășurată inițial pe 40 de paturi în locul celor 40 de paturi gastroenterologice transferate în 1985 la ICSOMC.
- Șef al Secției de Hepatologie pediatrică a fost și este în continuare T.Raba. În perioada anilor 1996-1998 funcțiile de șef de secție au fost îndeplinite de pediatrul E. Maximenco, iar după pensionarea Dnei, șef de secție a redevenit T. Raba.



## IMSP SCRC "EMIL COȚAGA"

- În 1987 fondul de paturi a fost mărit până la 60, cu organizarea regimului infecțios de activitate.
- Începând cu 2002 fondul de paturi treptat a fost micșorat și actualmente constituie 25 paturi.
- În cadrul Secției de Hepatologie pediatrică activează: T.Raba, A.Ionaș, N.Taganovici, A.Țintu,
- Secția servea drept bază clinică a Catedrei de Pediatrie (șeful catedrei – prof. M. Rudi).
- Au fost susținute 2 teze de doctor în medicină: T.Raba, A. Țintu.
- Au fost editate 47 de publicații, inclusiv 3 indicații metodice.



## IMSP ICȘOCSMC

- Secția de Gastrologie este o subdiviziune componentă a IMSP ICȘOCSMC încă de la inaugurarea acestui mare centru de cercetare și asistență performantă în domeniu, adică de la 1 iulie 1985.
- Secția a fost dotată din start cu 30 de paturi specializate. Încă de la început aici activează veteranii secției, Valentina Cojocari, primul șef al Secției Gastrologie, responsabilă de serviciul de gastrologie pediatrică. De peste un deceniu Secția Gastrologie este dirijată de **Ion Mihu**, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, gastroenterolog pediatru principal.
- În cadrul secției activează medicii: T.Ratușneac, V.Pleșca, A.Horodișteanu–Banuh, S.Badărău.
- Pe parcursul ultimului deceniu au fost derulate cercetări tematice în domeniul gastroenterologiei pediatrice.Toate acestea fiind soldate cu studii disertaționale susținute cu succes, 4 teze de doctor în medicină, o teză de doctor habilitat. Elaborările novatoare ale specialiștilor incadrați în activitatea secției au fost distinse cu 5 brevete de invenție și 100 de brevete de inovație.
- Anual medicii secției editează numeroase articole în presa de specialitate, comunicări și rapoarte la foruri de nivel național și internațional, pregătesc elaborări metodice, ghi-





duri, monografiile, cu sugestii de asistare modernă a diferitor maladii gastrointestinale.

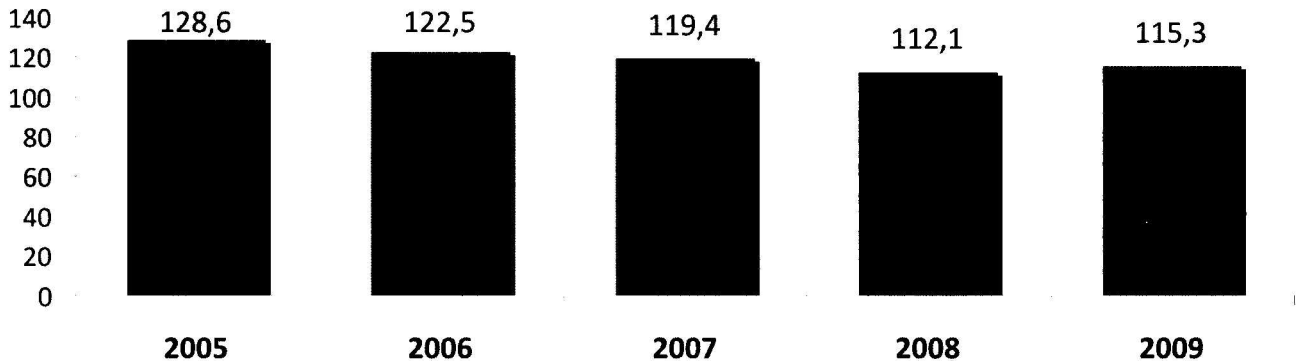
- Specialiștii secției se ocupă de întocmirea Standardelor de diagnostic și terapie a copiilor cu maladii digestive și afecțiuni hepatobiliare. Mai recent s-a inițiat elaborarea Protocoalelor de tratament al maladiilor digestive care urmează să fie finalizate cât mai curând. În premieră absolută se aplică noi modalități de abordare curativă a copiilor cu malabsorbție intestinală, inclusiv boala celiacă.
- Specialiștii gastroenterologi colaborează cu savanții din Danemarca, desfășurând studii asupra bolilor inflamatorii ale intestinului – Boala Chron și Rectocolita ulcerohemoragică. O colaborare recentă cu USM din Roma s-a soldat cu editarea unei serii de îndrumări metodice în domeniul gastroenterologiei.

# SPITALUL CLINIC MUNICIPAL BĂLȚI

- Secția de Gastrologie din cadrul Spitalul Clinic Municipal Bălți activează ca secție aparte din 1969. De la fondare și până în 1986 secția a fost condusă de **Valentina Cracan**, iar din 1986 și până în prezent îl are în frunte pe **Anatol Luțic**. Secția dispune de 35 paturi, medicii ce activează în prezent sunt A. Luțic și L. Pascaru, 6 asistente medicale, 7 infirmiere.
- Primul endoscopist al spitalului a fost P. Cristian. Primele fibrogastroscopii s-au efectuat în 1977, iar din 1978 se practică și fibrocolonoscopia. Primele laparoscopii diagnostice au fost efectuate în 1982 de chirurgul Gh. Veber. Din 1983 se utilizează laparoscopia diagnostic-curativă în pancreatitele acute. Începând cu 1987 se efectuează colangiopancreatografia retrogradă endoscopică și papilosfincterotomia.
- Concomitent s-au introdus metodele endoscopice de stopare a hemoragiilor din tractul digestiv superior de etiologie ulceroasă- diatermocoagularea și infiltrarea țesutului perulceros cu substanțe medicamentoase. Pe parcursul ultimului deceniu se utilizează o metodă nouă endoscopică de stopare a hemoragiilor din varicele esofagiene-embolizarea cu clei enzimic. În prezent serviciul endoscopic al spitalului include 2 cabinete endoscopice pentru investigarea tractului digestiv (medici V.Sirbu, A.Roșca).
- În cadrul Centrului Consultativ Bălți se acordă asistență medicală specializată de ambulator maturilor și copiilor în domeniul hepatologiei. Diagnosticul paraclinic este efectuat de specialiștii laboratorului clinic (șefă A. Roșca), cabinetului endoscopic (medic A.Roșca), cabinetului ecografic (medic A. Sochircă), cabinetului radiologic (medici A. Cracan, C. Coșciug), cabinetului de diagnostic funcțional (medic R.Lăsâi).

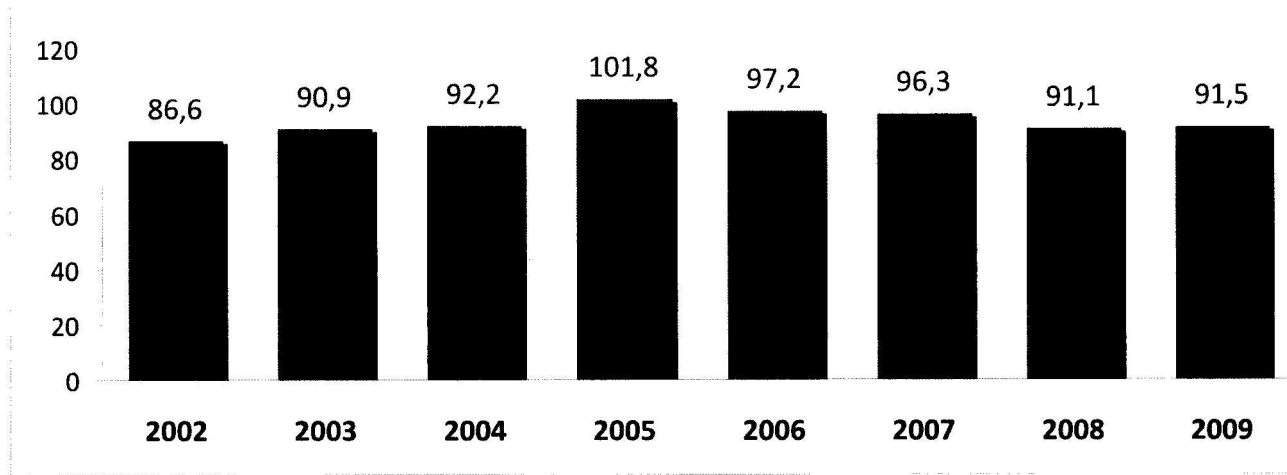
# DINAMICA INDICILOR MORTALITĂȚII PRIN BOLILE APARATULUI DIGESTIV

- **Mortalitatea prin bolile aparatului digestiv** se plasează printre principalele cauze de deces în structura mortalității în Republica Moldova, cu o tendință minimă de diminuare pe parcursul ultimilor ani. Acest indice în anii 80, începutul anilor 90 ai secolului XX oscila între limitele 70-80 la 100.000 populație. Începând cu anii 1993-94 el a crescut vertiginos până la 115-120 cazuri la 100.000 populație și în prezent se menține stabil la valori de peste 110 cazuri la 100.000 populație (112,1 în 2008 și 115,32 în 2009), depășind mult indicii similari atât din Europa, cât și din țările CSI.



Conform datelor OMS, mortalitatea prin patologiiile tractului gastrointestinal (TGI) în SUA este de  $\approx 25$  la 100.000 populație; în Germania -  $\approx 40$ ; în Bulgaria -  $\approx 35$ ; în Federația Rusă -  $\approx 35$ ; în Kazahstan -  $\approx 35$ . În Republica Moldova acest indice este de 2-3 ori mai înalt decât media pe Europa și statele CSI.

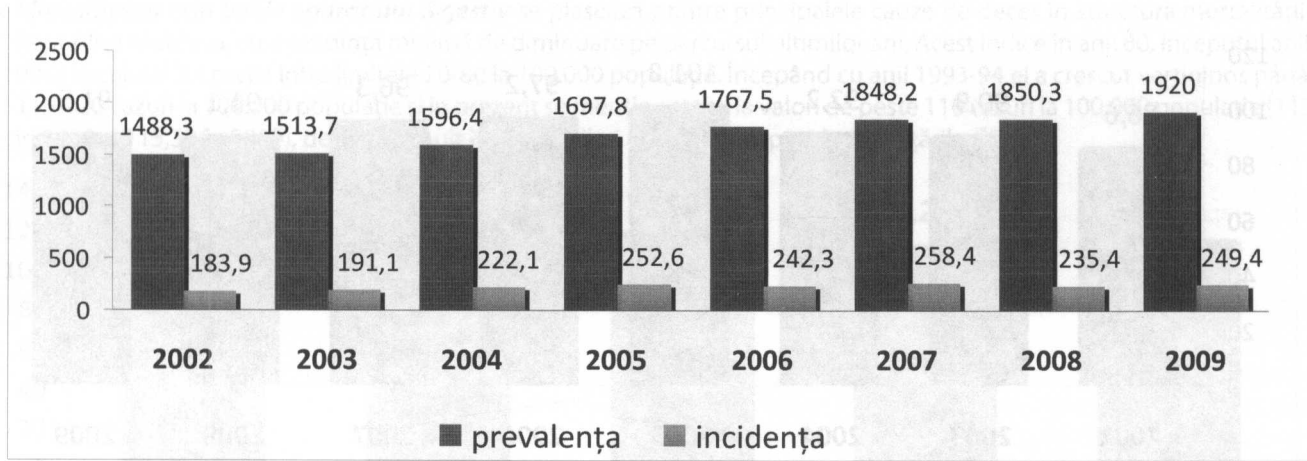
## DINAMICA INDICILOR MORTALITĂȚII PRIN HEPATITE CRONICE ȘI CIROZE HEPATICE



- Printre cauzele de deces în cadrul bolilor TGI un rol de frunte îi revine patologiei ficatului, mai mult de 75% - hepatite cronice (HC) și ciroze hepatice(CH). Indicii **mortalității prin HC și CH** au fost în continuă creștere pe parcursul anilor 2000-2005: de la 83,32 cazuri/100000 populație (2000) până la 101,8 cazuri /100000 populație (2005), iar în 2006 se observă o stabilizare, cu tendință ulterioară spre descreștere a indicilor – 91,1 cazuri /100000 populație în 2008 și 91,5 – în 2009.

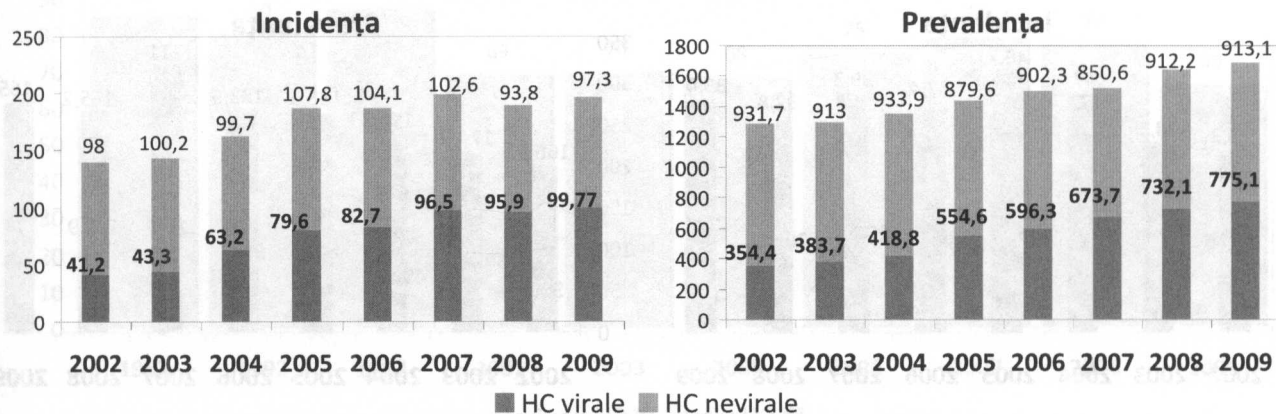


## DINAMICA PREVALENȚEI ȘI INCIDENȚEI PRIN HEPATITE CRONICE ȘI CIROZE HEPATICE



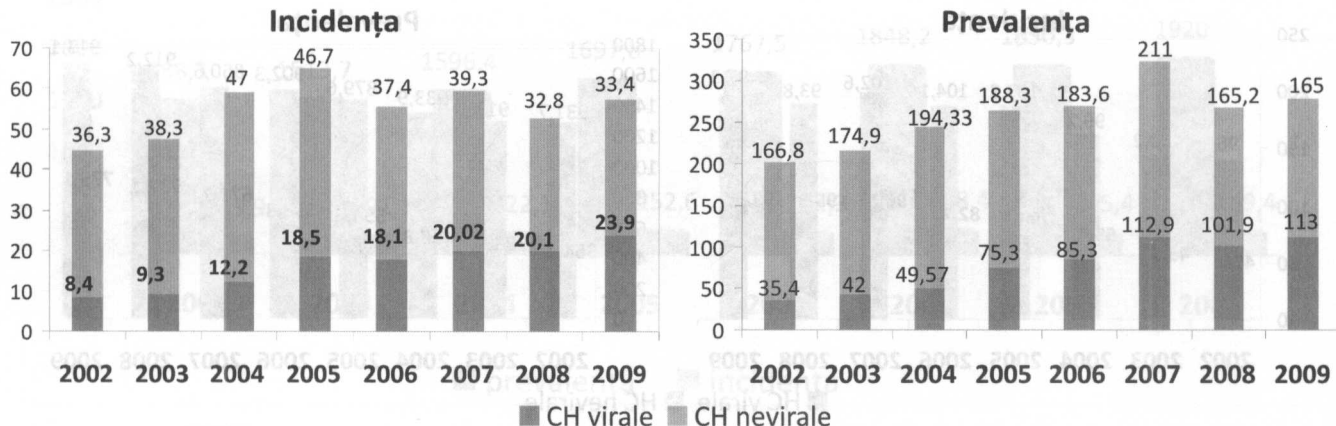
- În perioada 2002-2009 incidența bolilor cronice difuze ale ficatului a crescut de la 183,9 până la 249,4 cazuri/100000 locuitori, fără tendințe evidente de descreștere în ultimii ani, pe când **prevalența este într-o ascensiune continuă**: de la 1488,3 până la 1920,0 cazuri /100000 populație.
- Incidența în a. 2009 a constituit 135,7%, iar prevalența – 129% din indicii similari în a. 2002.

# RATA HEPATITELOR CRONICE DE ETIOLOGIE VIRALĂ ÎN STRUCTURA INCIDENȚEI ȘI PREVALENȚEI HEPATITELOR CRONICE ÎN RM



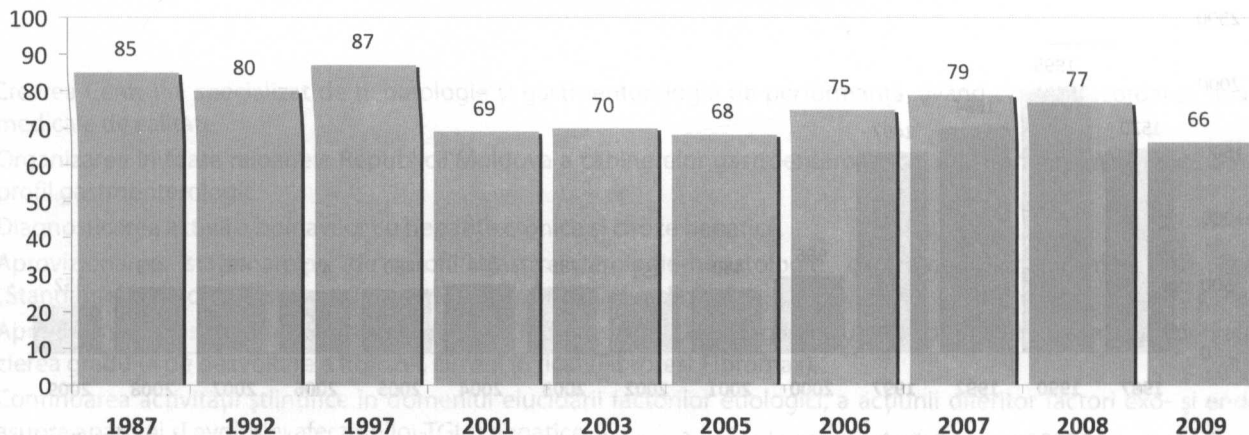
- Printre cauzele esențiale ale hepatitelor cronice în lume se situează infecția cu virusuri hepatice (B, C, D), iar dintre factorii nevirali – alcoolul. Conform datelor statisticii oficiale ale MS al RM, **hepatitele cronice de etiologie virală** constituie până la 45,9% din totalul de hepatite cronice, crescând proporția lor pe parcursul perioadei 2002-2009. Creșterea ratei HC virale din totalul de HC reflectă ridicarea nivelului de diagnostic al infecției.

# RATA CIROZELOR HEPATICE DE ETIOLOGIE VIRALĂ ÎN STRUCTURA INCIDENȚEI ȘI PREVALENȚEI CIROZELOR HEPATICE ÎN RM



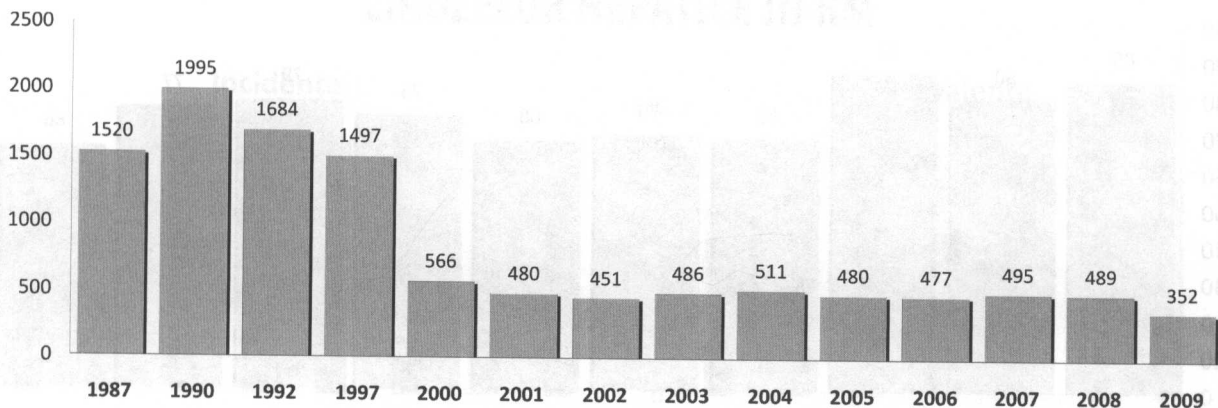
- Comparativ cu hepatitele cronice, **etiologia virală a cirozelor hepatice (CH)** în RM până în 2004 era confirmată mai rar, și rata CH virale din totalul de CH nu depășea 20%, pe parcursul ultimilor ani se observă o tendință de diagnosticare mai frecventă a markerilor infecțiilor virale hepatice la pacienții cu ciroze hepatice, atingând 41,7% în 2009.

# ASIGURAREA CU MEDICI GASTROENTEROLOGI ÎN REPUBLICA MOLDOVA



- În ultimii 15 ani numărul de medici gastroenterologi în republică s-a micșorat de la 87-85 până la 66 în 2009. Asigurarea populației cu medici gastroenterologi constituie  $< 0,2$  medici la 10000 populație (asigurare insuficientă). Este de menționat faptul, că ultimii ani are loc redistribuirea medicilor gastroenterologi din rețeaua primară în spitalele raionale și orașenești, fapt ce a condiționat reducerea nivelului de ajutor medical specializat în localitățile rurale. În 2009 medici gastroenterologi lipseau în 24 raioane ale republicii, inclusiv și în raioanele cu mortalitatea maximă prin bolile TGI.

## ASIGURAREA CU PATURI DE PROFIL GASTROENTEROLOGIC ÎN RM



- Începând cu anul 1990 în republică a început reducerea fondului de paturi, atât a fondului total, cât și a celui specializat pe gastroenterologie. În 1990 Moldova dispunea de 1995 paturi profil gastroenterologic, în 1995 – 1497 paturi, în anul 2000 au rămas doar 566 și în a. 2009 – 352 (reducerea de 6 ori). Concomitent s-a produs și reducerea mare a tuturor paturilor de profil terapeutic. Asigurarea populației cu paturi constituia 3,4 paturi la 10000 populație în 1990, 1,6 - în 2000 și numai **1,0 la 10000 locuitori în 2009**. Această reducere a fondului de paturi s-a produs preponderent din contul paturilor de profil gastroenterologic din raioanele republicii: de la 185 – 0,8 paturi/10000 populație (2000) la 107 – 0,4 paturi/10000 populație (2009) (în 2009 **paturi de profil gastroenterologic s-au păstrat numai în 7 raioane ale RM**). Acest indice nicidecum nu caracterizează necesitatea reală a populației în ajutor medical staționar în RM, dar este o consecință a stării economice.

# PROPUNERI PENTRU AMELIORAREA SITUAȚIEI ÎN DOMENIUL GASTROENTEROLOGIEI ȘI HEPATOLOGIEI

- Crearea Centrului specializat de hepatologie și gastroenterologie de performanță, având ca scop acordarea serviciilor medicale de calitate.
- Organizarea în toate raioanele Republicii Moldova a cabinetelor gastroenterologice, majorarea numărului de paturi de profil gastroenterologic.
- Diagnosticarea activă a bolnavilor cu hepatite cronice și ciroze hepatice.
- Aprovizionarea staționarelor de profil gastroenterologie-hepatologie cu remedii medicamentoase conform „Standardelor de diagnostic și tratament” și a „Protocoalelor clinice”.
- Aprovizionarea Instituțiilor republicane (SCR, SCR pentru copii „E. Coțaga”) cu utilaj modern: fibroscan, teste pentru aprecierea gradului de dezvoltare a fibrozei, cirozei în ficat (Fibrotest Fibromax).
- Continuarea activității științifice în domeniul elucidării factorilor etiologici, a acțiunii diferitor factori exo- și endogeni asupra apariției și evoluției afecțiunilor TGI și hepatice.
- În plan de instruire a medicilor gastroenterologi și hepatologi este necesară includerea cursurilor de endoscopie digestivă, diagnosticul ultrasonor și diagnostic imagistic contemporan (RMN, TC).
- Pentru dezvoltarea în continuare a gastroenterologiei și hepatologiei în Republica Moldova este necesară organizarea anuală a seminarelor, conferințelor, meselor rotunde, organizarea la fiecare 5 ani a congreselor internaționale în domeniul gastroenterologiei și hepatologiei.
- Publicarea manualelor, ghidurilor, monografiilor, indicațiilor metodice vizând problemele gastroenterologiei și hepatologiei.

# ÎNTRUCERE ÎN HEPATOLOGIE

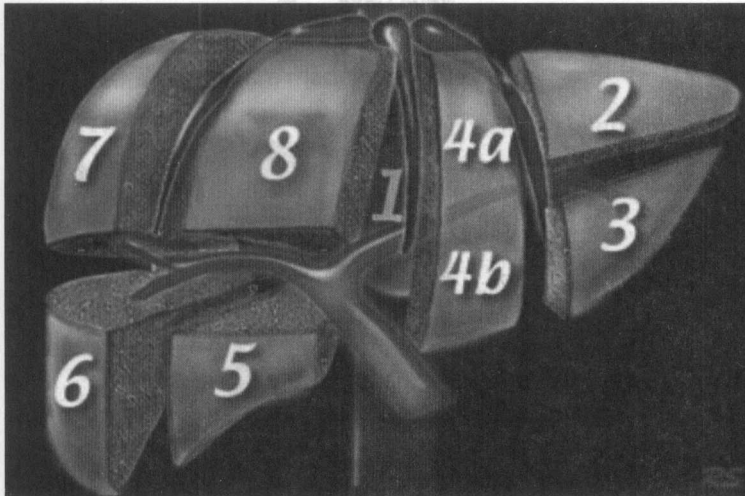
- Organizarea în toate raioanele Republicii Moldova a cabinetelor gastroenterologice, mărirea numărului de pacienți din profilul gastroenterologic
  - Diagnosticarea activă a bolnavilor cu hepatită cronică și ciroză hepatică
  - Aprovizionarea stațiilor de profil gastroenterologic-hepatologic cu medicamente medicamentose conform indicațiilor
  - Aprovizionarea stațiilor de profil gastroenterologic-hepatologic cu mijace diagnostice (ECG, ultrasonografie, fibroscopie, ciroză gradului de dezvoltare a fibrozei, ciroze în fază (Fibrotest, Fibromax))
  - Continuarea activității științifice în domeniul eludării factorilor etiologici, a acțiunii de protecție și a mijacilor de tratament
  - Asupra evoluției științifice și evoluției tehnologiilor TGI și hepatice
  - În plan de instruire a medicilor gastroenterolog și hepatolog este necesară îmbunătățirea condițiilor de studiu și cercetare științifică, dezvoltarea și perfecționarea metodelor și diagnosticului instrumental contemporan (RMN, TCG, MRCP)
  - Realizarea de către instituțiile de profil gastroenterologic și gastroenterologic și hepatologic a activității științifice și medicale
- Vlada-Tatiana Dumbrava**  
dr.hab.șt.med., Prof. univ.,  
șef Catedră Medicina Internă nr.4,  
gastroenterolog principal al MS RM
- Iulianna Lupașco**  
dr.șt.med., Conf. cercetător,  
Catedra Medicină Internă nr.4

# ANATOMIA FICATULUI

**Ficatul este cel mai semnificativ viscer abdominal, cu masa de circa 1200-1500 g (1/50 din masa corpului).**

Ficatul este divizat anatomic în **patru lobi**:

- lobul drept – cel mai mare;
- lobul stâng – cel mai mic;
- lobul mijlociu pătrat – anterior;
- lobul caudat – posterior.



Există uneori **anomalii anatomice**: lobi aberanți, lobul Ridel, ficatul în „corset”, atrofia unuia dintre lobi hepatici, agenezia lobului drept. Ficatul este acoperit de un strat de țesut conjunctiv (capsula Glisson).

Conform clasificării lui S.Couinaud (1957), ficatul este constituit din 8 segmente independente. Fiecare segment are vascularizare aferentă, eferentă și drenaj biliar. În centrul fiecărui segment sunt situate ramurile v. porte, a. hepatice și ale ductului biliar.

Numerotarea segmentelor hepatice se efectuează după acele ceasornicului.



# VASCULARIZAREA FICATULUI

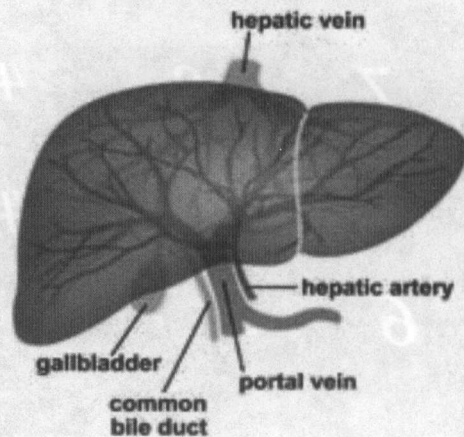
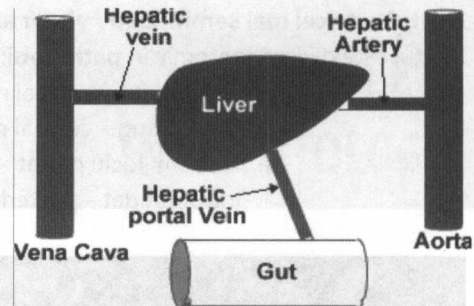
Ficatul are o irigație dublă. Contopirea celor două sisteme având loc la nivelul sinusoidelor.

**Structurile vasculare** sunt:

**Artera hepatică** prezintă un ram unic din artera celiacă sau derivă direct din aortă.

**Vena porta** se formează posterior de capul pancreasului prin unirea a trei vene: vena mezenterică superioară, vena mezenterică inferioară, vena splenică.

Trunchiul venei porte are o lungime medie de 6-8 cm și un diametru până la 1,2 cm și este lipsită de valve.

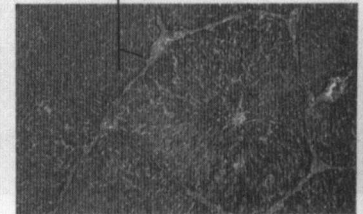
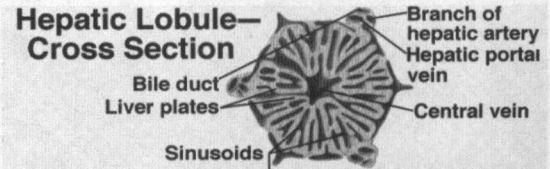
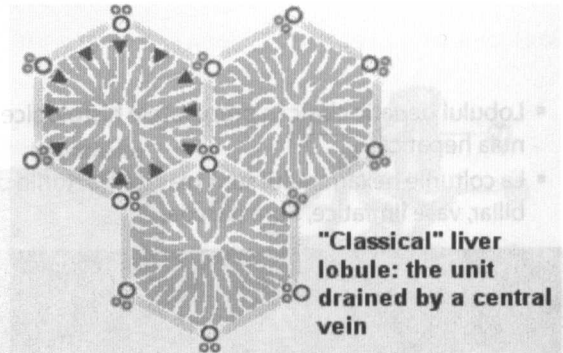


# ARHITECTONICA FICATULUI

Ficatul este constituit din multipli **lobuli hepatici**.

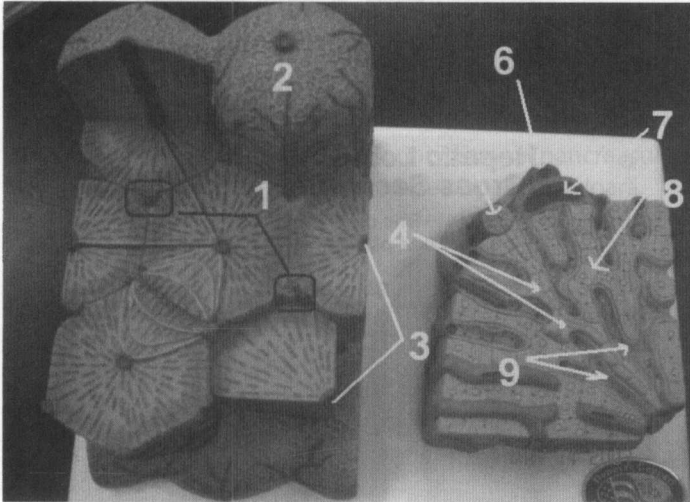
**Lobulul hepatic** este considerat ca unitate morfofuncțională a ficatului, fiind cuprins între câteva spații porte și având în centru vena centrolobulară.

Lobulii hepatici nu au hotar net, deoarece țesutul conjunctiv interlobular este slab dezvoltat, iar forma sa poate fi apreciată conform situării venei centrale și a triadelor portale.



# STRUCTURA LOBULULUI HEPATIC

- Lobulul hepatic clasic în preparatele histologice are forma unui hexagon, în centrul căruia este situată vena centrală (vena hepatică).
- La colțurile hexagonului sunt plasate tracturile portale, prin care trec ramificațiile venei porte, ale arterei hepatice, ductul biliar, vase limfatice, fibre nervoase.

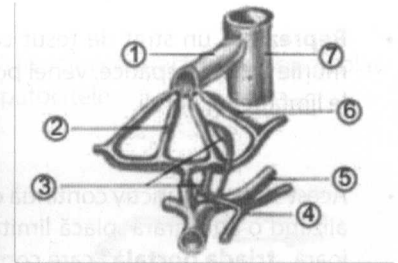
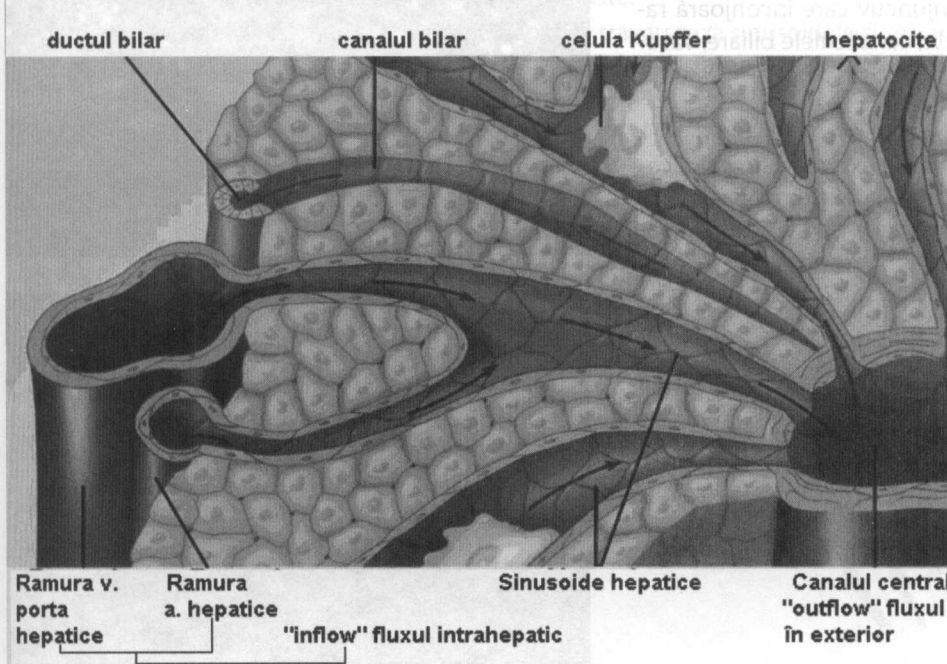


1. Triada portală
2. Lobulul hepatic
3. Vena centrală
4. Canaliculi biliari
5. Ductul biliar comun
6. Vena hepatică portală
7. Artera hepatică
8. Plata hepatocitară (cu hepatocite)
9. Sinusoide

Parenchimul lobulilor este constituit din benzi celulare radiale, având forma unor plăci cu grosimea de o celulă, pornite din jurul venei centrale, direcționate spre tracturile portale. Însă, odată cu apropierea de tracturile portale, direcția radială a benzilor se pierde.

# VASCULARIZAREA LOBULULUI HEPATIC

## LOBULA HEPATICĂ - CĂILE BILIARE ȘI VASELE SANGUINE

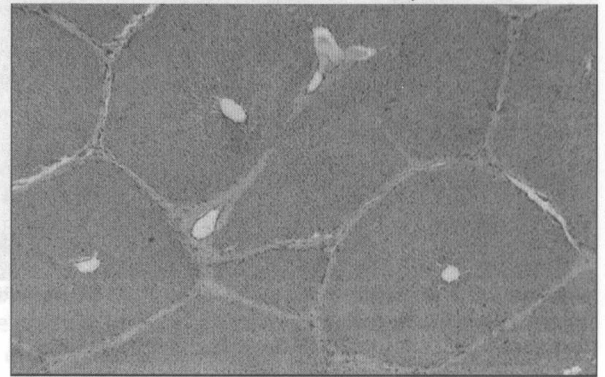
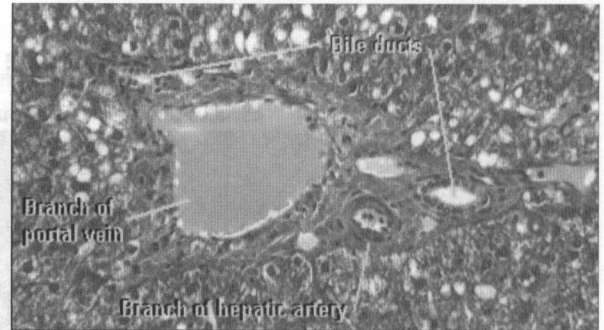


### Vascularizarea lobulului hepatic:

1. Vena centrală
2. Celulă Kupffer
3. Sfinctere arteriale
4. Artera hepatică
5. Vena porta
6. Sinusoid
7. Vena interlobulară

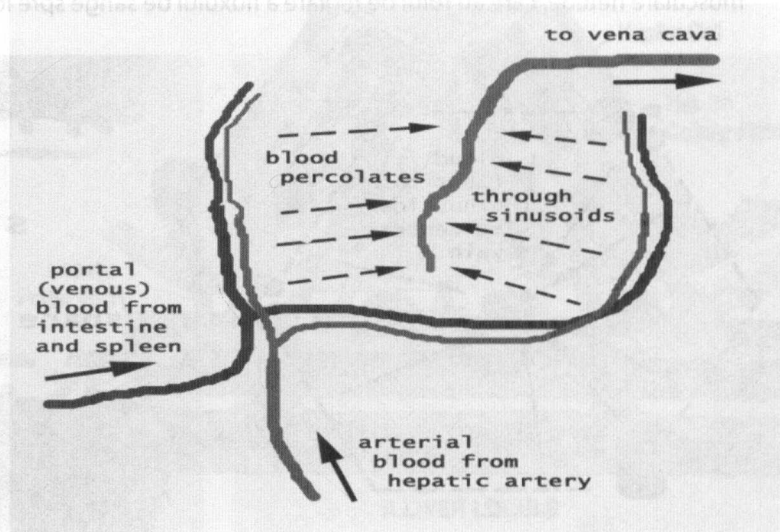
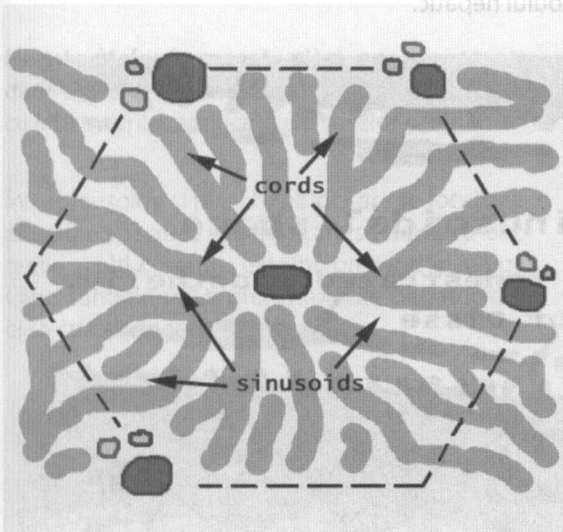
# TRACTUL PORTAL

- **Reprezintă** un strat de țesut conjunctiv care înconjoară ramurile arterei hepatice, venei porte, canaliculele biliare, vasele limfatice și nervii.
- Acest strat conjunctiv continuă capsula externă a ficatului, realizând o adevărată „placă limitantă” și, de asemenea, înconjoară **„triada portală”** care conține: vena portă, artera hepatică și canalul biliar.
- Tracturile portale nu aparțin unui lobul, dar fiecare tract portal, grație situării în colțul hexagonului, aparține la trei lobuli adiacenți, cărora le este tangent.



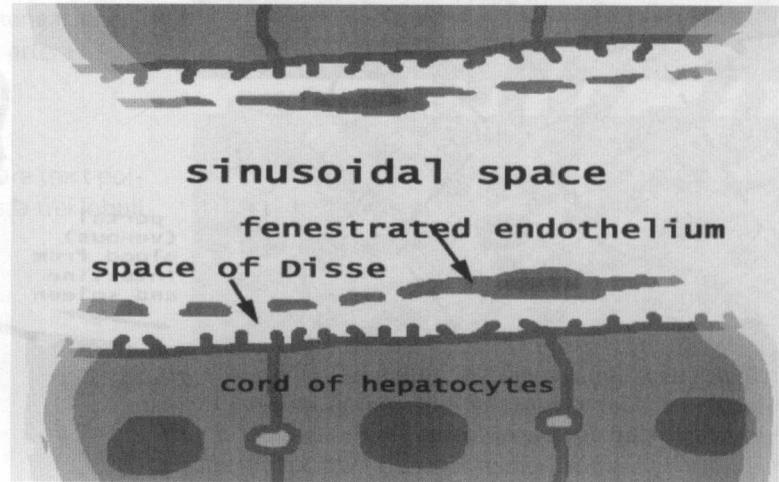
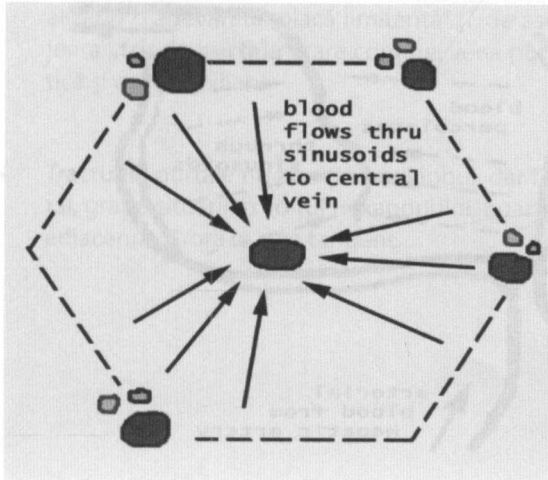
## TRIADA PORTALĂ ȘI SINUSOIDELE

- Din triada portală sângele venos și arterial străbate placa limitantă printr-o serie de canale prevăzute cu sfinctere, care converg într-o rețea de capilare specializate, numite sinusoides.
- Sinusoidesle asigură transportul sângelui în hepatocite.
- Sângele din venulele portale și arteriolele hepatice traversează sinusoidesle și se varsă în vena centrală. În sinusoidesle plasma pătrunde în spațiul Disse, unde are loc schimbul de substanțe și metabolii cu hepatocitele.



## SINUSOIDE HEPATICE

- Sângele din ramurile v. porta și a. hepatică se amestecă în sinusoidale hepatice și apoi se colectează în vena centrală, care prezintă o ramură a v. hepatică.
- Sinusoidalele sunt acoperite cu endoteliu, în care se localizează fenestre. Prezența fenestrelor facilitează fluxul sanguin spre spațiile Disse. Grație acestui mecanism se alimentează hepatocitele.
- Diametrul sinusoidelor depinde de starea funcțională a ficatului și constituie de la 4 – până la 25 mkm. În locurile de confluare a venulei cu sinusoidul și a sinusoidului cu vena centrală sunt localizate sfincterele extern și intern, dotate cu fibre musculare netede, care au rolul de reglare a fluxului de sânge spre lobulul hepatic.



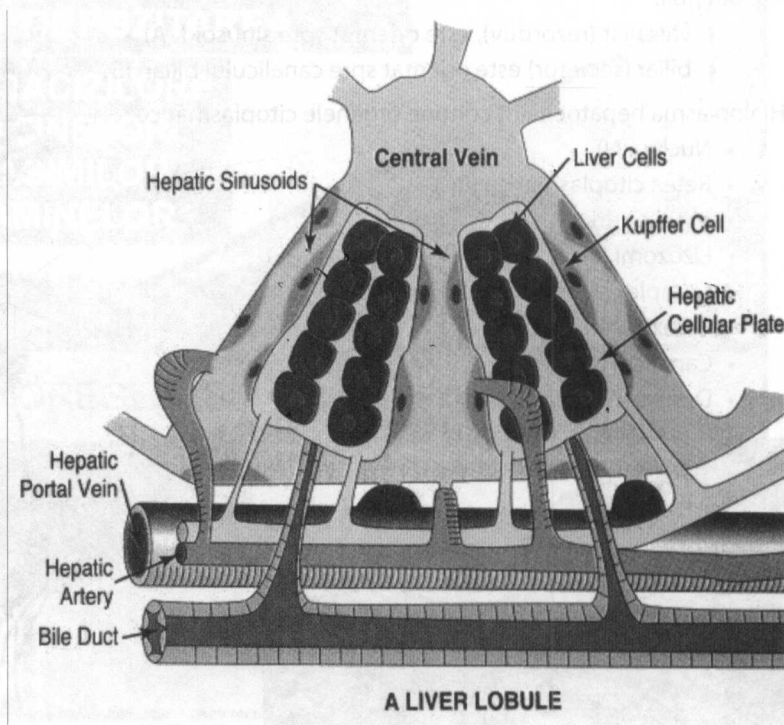
## LOBULUL HEPATIC ȘI HEPATOCITUL

Ficatul este constituit din aproape 100.000 lobuli hepatici, care se prezintă în structuri cilindrice mai mici de 2.5 cm în lungime.

Numărul total de hepatocite este de aproximativ 300 bilioane.

**Hepatocitele** formează plăci anastomozante dintr-un rând de celule, care contactează strâns cu labirinturile ramificate ale vaselor sanguine.

Între sinusoidă și plăci hepatocitare se localizează celulele specifice Kupffer, care se luptă cu bacteriile și alți compuși externi, prezenți în sânge. Când sângele trece printre plăcile hepatocitare el se curăță de substanțele nocive.





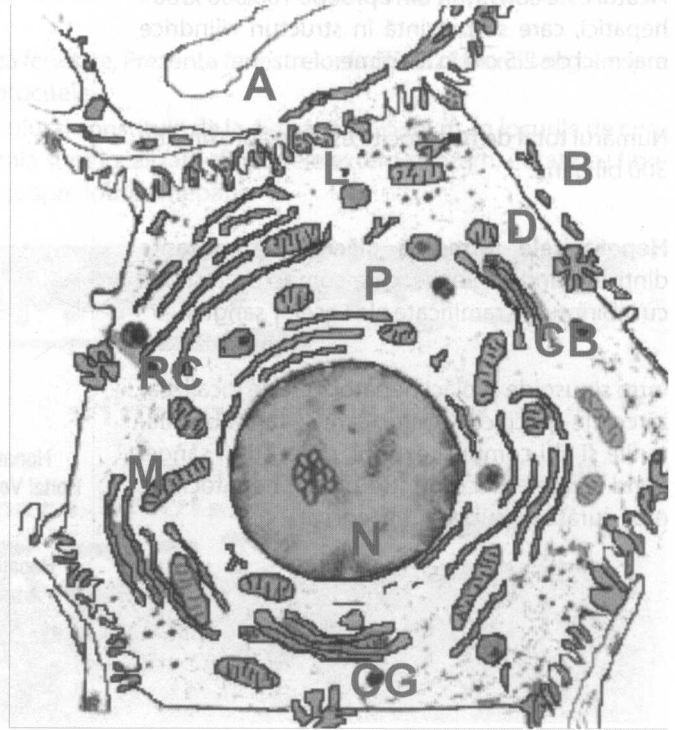
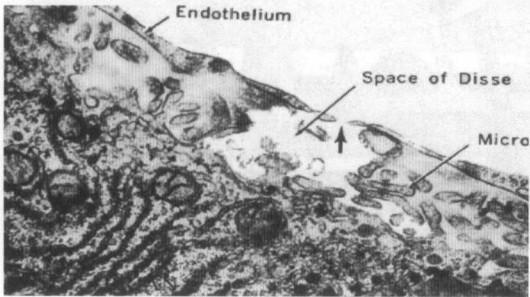
# ULTRASTRUCTURA CELULEI HEPATICE

Are doi poli:

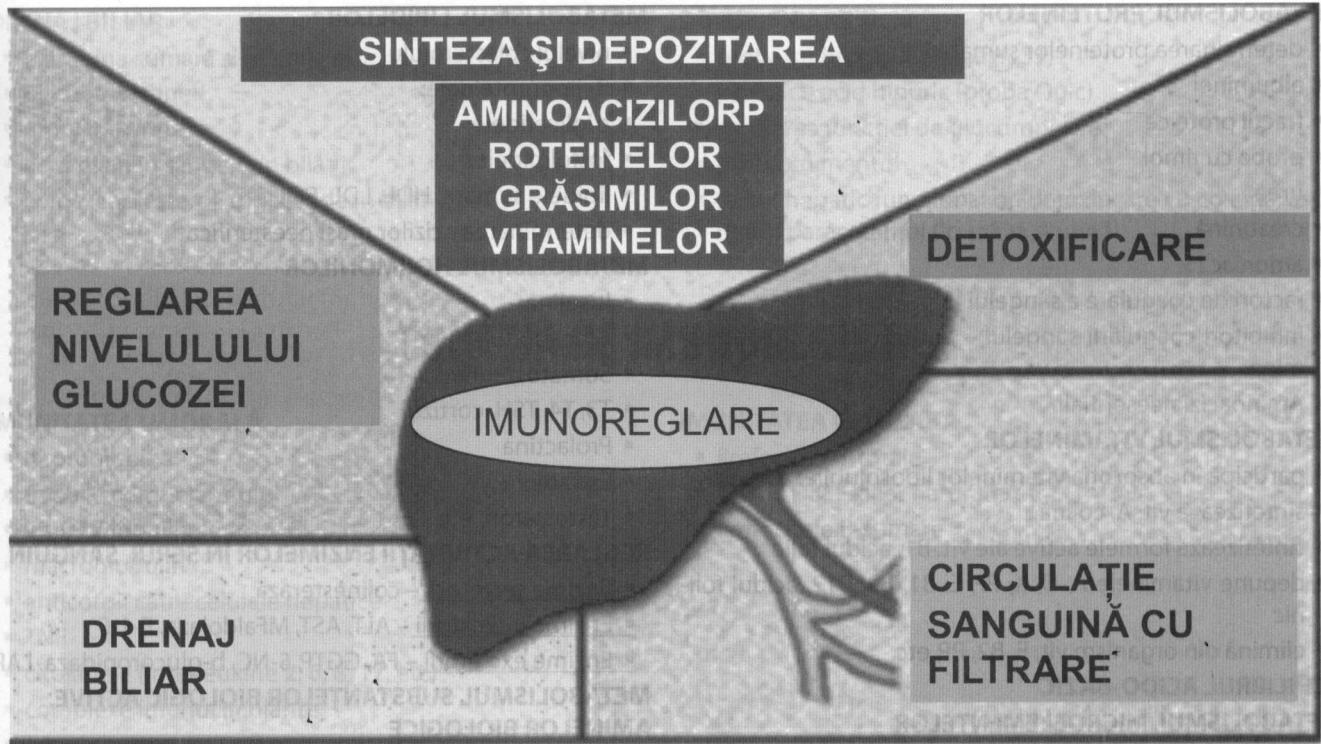
- vascular (rezorbtiv), este orientat spre sinusoid (A)
- biliar (secretor) este orientat spre canaliculul biliar (B)

Hialoplasma hepatocitelor conține organele citoplasmatiche:

- Nucleu (N)
- Rețea citoplasmatică (RC)
- Mitocondrii (M)
- Lizozomi (L)
- Complexul Golgi (CG)
- Peroxisome (P)
- Canalicul biliar (CB)
- Desmosome (D)



# FUNCTIILE PRINCIPALE ALE FICATULUI



# FUNCȚIA METABOLICĂ

## **METABOLISMUL PROTEINELOR**

- determinarea proteinelor sumare
- albuminei
- fracții proteice
- proba cu timol
- uree
- creatinină
- amoniac
- factori de coagulare a sângelui
- inhibitori coagulării sângelui – antitrombina și antiplasma
- Aminoacizi neesențiali

## **METABOLISMUL VITAMINELOR**

- participă în absorbția vitaminelor liposolubile: A, D, E, K
- sintetizează vit. A, colină,
- sintetizează formele active ale vit. B1, acidul folic
- depune vitaminele A, D, K, PP, E, B1, B2, B12, acidul folic
- elimină din organism vit, E, B2, PP, etc.

## **ECHILIBRUL ACIDO-BAZIC**

## **METABOLISMUL MICROELEMENTELOR**

## **METABOLISMUL LIPIDELOR**

- nivelul colesterolului
- B- lipoproteidele;
- trigliceridele;
- fosfolipidele;
- lipidele sumare, HDL, LDL, POL;
- determinarea acizilor grași neesterificați

## **METABOLISMUL HORMONILOR**

- Insulina
- Glucagonul
- Somatostatina
- T3, T4, TSH, cortizol
- Prolactina
- Estradiol
- Testosteron, etc

## **REGLAREA ACTIVITĂȚII ENZIMELOR ÎN SERUL SANGUIN**

- Enzime secretorii – colinesteraza
- Enzime indicatorii – ALT, AST, MFaldolaza, F-1-F
- Enzime excretorii – FA, GGTP, 5-NC, b-glucoronidaza, LAP

## **METABOLISMUL SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE, AMINELOR BIOLOGICE**

# FUNCȚIA DE DETOXIFICARE ȘI DRENAJUL BILIAR

## DRENAJ BILIAR

- bilirubina sumară și fracțiile ei
- bilirubina urinei
- urobilina urinei
- acizi bilari în sânge și în bilă
- lipide, colesterol, trigliceride în bilă

## DETOXIFICARE

- proba cu bromsulfaleină (I131)
- proba cu acid hipuric (proba Quic)
- studierea funcției de glucuronizare
- proba cu mentol
- testul hepatic funcțional de detoxificare cu cofeină, aspirină și paracetamol (în salivă și urină)

# FUNCȚIA DE IMUNOREGLARE

## IMUNITATEA UMORALĂ

- haptoglobina
- fracțiile complemmentului
- imunoglobulinele A, M, G, E
- macroglobulina
- anticorpii către celulele hepatice
- TNF
- citokinele (interleukine 2, 6, 8, 12, etc)
- complexe imunocirculante
- crioglobuline

## IMUNITATEA CELULARĂ

- limfocitele T totale
- CD4, CD8, T-killer naturale, etc
- limfocitele B-sumare

# HEPATOPATIILE

Pentru prima dată noțiunea de **hepatopatie** a fost introdusă în medicină de către Gustav von Bergmann în 1932.

*Hepatopatia prezintă o patologie hepatică de diferită etiologie și se stabilește ca **diagnostic prezumtiv** la prima etapă de adresare către medic.*

# CLASIFICAREA HEPATOPATIILOR

## A. PARENCHIMATOASE:

### 1. Hepatita (virală, toxică, ischemică, medicamentoasă)

- Acută
- Cronică (persistentă sau activă)

### 2. Ciroza

- Alcoolică (portală, nutrițională, ciroza Laennec)
- Postnecrotică
- Biliară
- Hemocromatoza
- Tipuri rare (de exemplu boala Wilson, galactozemia, fibroza chistică a pancreasului, deficiența de alfa1-antitripsină)

### 3. Infiltrative

- Glicogenoze
- Lipidoze (cu grăsimi neutre, colesterol, ganglioziide, cerebrozide)
- Amiloidoze
- Limfoame, leucemii
- Granulomatoze (de exemplu sarcoidoza, tuberculoza, idiopatică)

### 4. Mase tumorale care ocupă spațiu

- Carcinom hepatocelular, tumori metastatice

- Abcese (piogenic, amebian)
- Chisturi (boala polichistică, Echinococoză)
- Gome

### 5. Tulburări funcționale însoțite de icter (ereditare sau dobândite)

- Sindrom Gilbert
- Sindrom Crigler-Najjar
- Sindroamele Dubin-DJohnson și Rotor
- Colestaza din sarcină și colestaza recurentă benignă

## B. HEPATOBILIARE

- **Obstrucție biliară extrahepatică** (de natură calculoasă, tumorală sau stricturi)
- **Colangita** (septică, ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primară, medicamentoasă, toxică)

## C. VASCULARE

- Congestie pasivă cronică și ciroza cardiacă
- Tromboza venei hepatice (sindromul Budd-Chiari)
- Tromboza venei porte
- Pileflebită
- Malformații arteriovenoase
- Boală venoocluzivă

# ANAMNEZA ÎN BCDF\*

## Chestionar (întrebări obligatorii):

1. Maladii hepatice sau biliare preexistente (colică hepatică, icter)?
2. Intervenții chirurgicale suportate?
3. Transfuzii de sânge și/sau a substituenților de sânge?
4. Particularități de alimentație (ciuperci, condimente, mese copioase)?
5. Maladii metabolice (diabet zaharat, gută, dereglarea metabolismului lipidic)?
6. Abuz de alcool?
7. Folosirea medicamentelor, care?
8. Activitate profesională, îndeletniciri sau hobby, care pot avea acțiune toxică asupra ficatului (utilizarea lacurilor, coloranților chimici, vopselelor)?
9. Toxicomanie, narcomanie?
10. Călătorii în străinătate?
11. Perversiuni sexuale?
12. Maladii ereditare hepatice (sindromul Gilbert, Dubbin-Johnson...)?

## Chestionar (întrebări suplimentare):

- Antecedente personale (tuberculoza, sifilis, malarie, parazitoze, cancer gastric, sepsis, urticarie, colici biliare, febră tifoidă, diaree)?
- Antecedente eredocolaterale (litiază biliară, anemie hemolitică congenitală, cancer hepatic)?

*\*BCDF – boli cronice difuze ale ficatului*

# ACUZE ÎN BCDF

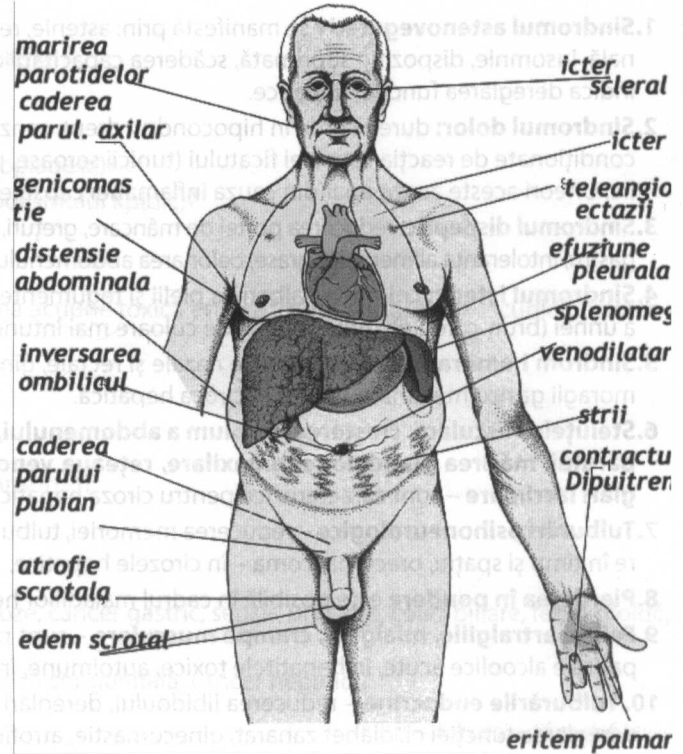
- 1.Sindromul astenovegetativ** se manifestă prin: astenie, reducerea potențialului de lucru, fatigabilitate, labilitate emoțională, insomnie, dispoziție suprimată, scăderea capacității de concentrație, cefalee; prezența sindromului respectiv poate indica dereglarea funcției hepatice.
- 2.Sindromul dolo:** dureri surde în hipocondrul drept, senzații de greutate, compresiune în această zonă – de obicei, sunt condiționate de reacția capsulei ficatului (tunicii seroase, peritoneului visceral) la extinderea provocată de hepatomegalie. Uneori aceste acuze apar din cauza inflamației capsulei, aderențelor dintre tunica fibroasă și peritoneul parietal.
- 3.Sindromul dispeptic:** reducerea poftei de mâncare, grețuri, mai rar vomă, eructații, senzații de greutate și plenitudine în epigastru, intoleranța alimentelor grase, balonarea abdomenului, constipații, intoleranța alcoolului și a fumului de țigară.
- 4.Sindromul icteric:** colorația galbenă a pielii și tegumentelor, pruritul cutanat, modificarea culorii scaunului (alb-suriu) și a urinei (brun-cafenie), tegumentele de culoare mai întunecată, uscate.
- 5.Sindrom hemoragipar:** hemoragiile nazale și rectale, gingivoragii, hematoame subcutanate, vasculite hemoragice, hemoragii gastrointestinale – pot fi în ciroza hepatică.
- 6.Steluțele vasculare, creșterea în volum a abdomenului, limba și buzele roșii, eritem palmar, căderea și fragilitatea părului, mărirea glandelor submaxilare, rețeaua venoasă a peretelui abdominal, contractura Dupuytren, dereglări lacrimare** – sunt caracteristice pentru ciroza hepatică.
- 7.Tulburări psihoneurologice** – reducerea memoriei, tulburarea ritmului de somn, comportament neadecvat, dezorientare în timp și spațiu, precoma, coma – în cirozele hepatice.
- 8.Pierderea în pondere** este posibilă în cadrul maladiilor hepatice grave.
- 9.Febra, artralgiile, mialgiile, crampe musculare** – sunt posibile în hepatitele virale acute (perioada preicterică), în hepatitele alcoolice acute, în hepatitele toxice, autoimune, în CH active și în cancer hepatic.
- 10. Tulburările endocrine** – reducerea libidoului, dereglări ale ciclului menstrual, impotență, glanda tiroidă mărită și/sau dereglarea funcției ei, diabet zaharat, ginecomastie, atrofie testiculară – sunt caracteristice pentru ciroza hepatică.



# EXAMEN FIZIC

## Inspecția generală poate releva:

- Icter
- Steluțe vasculare (teleangiectazii) unice sau multiple
- Xantelasmе, xeroftalmie, reducerea lacrimației
- Gingivoragii, epistaxis
- Miroș hepatic
- Facies cirotic
- Limba roșie depapilată
- Lipsa pilozității de tip masculin
- Ginecomastie (mărirea glandelor mamare)
- Atrofie testiculară
- Mărirea abdomenului în volum (ascită)
- Vene dilatate de tip "capul meduzei"
- Eritem palmar
- Contractie Dupuytren
- Unghii albe, de tip "sticle de ceas"
- Edeme gambiene
- Flapping tremor

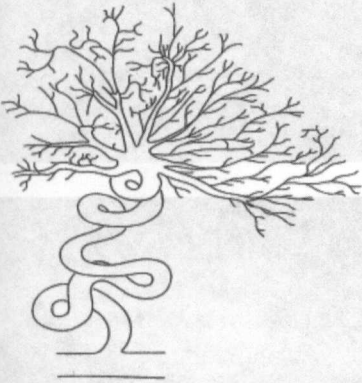


# ICTER

- **Icterul** prezintă colorație galben-icterică a sclerelor, tegumentelor și mucoaselor.
- Icterul poate avea diferite nuanțe: rubinie, verzuie, pământie, pal-gălbuie.

## TELEANGIECTAZII

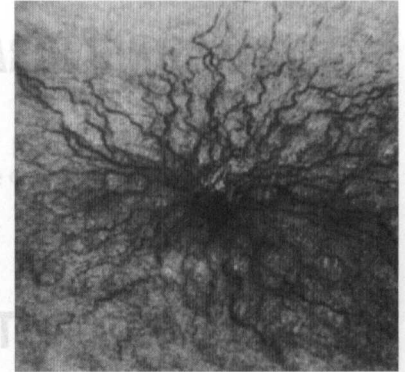
- **Steluțele vasculare** (angioame vasculare) pot fi unice sau multiple.



- Dimensiunile steluțelor vasculare pot fi de la câțiva milimetri până la 2 cm și mai mult.

- Steluțele vasculare mai frecvent se localizează în bazinul v. Cava superior: pe gât, față, umeri, mâini, torace, spate. Steluțele vasculare, de obicei, apar în maladiile hepatice active.

- Ca mecanism de formare a teleangiectaziilor este considerată creșterea conținutului de hormoni estrogeni în sânge sau activarea substanțelor vasoactive: a feritinei, a histaminei, a bradikininei; modificarea sensibilității receptorilor vasculari către aceste substanțe. Există opinii precum că steluțele vasculare reflectă șuntarea arterio-venoasă.



## XANTELASME

- **Xantelasme** – depuneri de colesterol și de lipide pe pleoape.
- **Xantoame** – aceleași depuneri situate intradermal, localizate pe mâini, coate, genunchi, plante, fese, în axile.



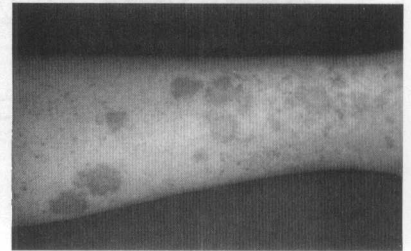
## GINGIVORAGII ȘI EPISTAXIS

- **Gingivoragiile și epistaxisul** apar din cauza dereglărilor de coagulare sanguină.



## VASCULITA HEMORAGICĂ

- **Manifestări hemoragice** – vasculita hemoragică, erupții peteșiale, echimoze, hematome subcutanate, hemoragii gastrointestinale, hemoroidale apar mai rar la pacienții cu ciroze și hepatite cronice.



## MIROS HEPATIC

- **Mirosul hepatic (foetor hepaticus)** se simte la respirația pacientului. La fel miroase și transpirația, urina, masele vomitive ale bolnavului.
- Mirosului hepatic este cauzat de dezechilibrul aminoacizilor din cadrul patologiei hepatice severe, cu acumularea aminoacizilor aromatici și a produsului metabolismului proteic – metilmercaptan.
- În caz de comă hepatică endogenă, mirosul poate fi comparat cu cel al ficatului proaspăt, iar în caz de comă hepatică exogenă – cu mirosul de sulf sau de fructe răsoapte.

## FACIES CIROTIC

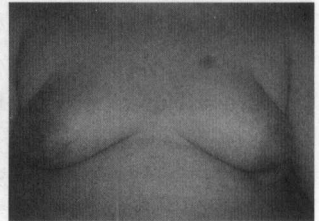
- **Facies cirotic** – piele palidă, cu nuanță galbenă-surie, sunt posibile pete întunecate din cauza depunerilor de melanină, steluțe vasculare, teleangiectazii. Pielea zbârcită, îmbătrânită.
- Glandele paraauriculare sunt mărite, dar indolore

## LIMBA ROȘIE

- **Limba netedă și roșie** și helioza angulară (fisuri ale comisurii labiale) sunt caracteristice pentru ciroza hepatică.
- Limba este puțin tumefiată, cu amprente dentare, brăzdată de fisuri. Aceste manifestări pot fi condiționate de staza venoasă și de avitaminoză.
- Deseori limba hepatică se asociază cu buze caracteristice – roșii, netede, „de lac”.

## GINECOMASTIA

- **Ginecomastia** la bărbați, combinată cu atrofia testiculară reflectă dereglările endocrine, cauzate de tulburarea metabolismului estrogenilor în ficatul afectat sau de reducerea sintezei de testosteron.
- La femei – atrofia glandelor mamare, dereglări ale ciclului menstrual.

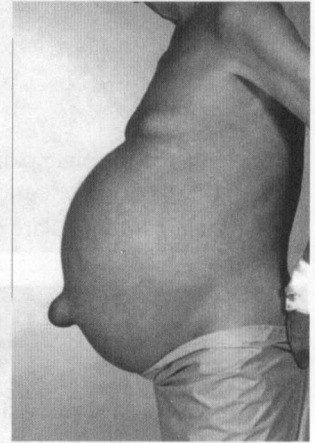


## ASCITA

- **Ascita** este o manifestare vizibilă a hipertensiunii portale (în 40% cazuri) și a lezării parenchimului hepatic.

### “CAPUL MEDUZEI”

• Venele dilatate ale peretelui abdominal anterior reprezintă anastomoze între sistemul venos portal și cel al venelor cave inferioară și superioară. Anastomozele din jurul ombilicului au denumirea de Capul Meduzei (J. Cruveiehier, 1829). Prin colateralele situate cranial de ombilic, sângele portal nimereste în vena cavă superioară, iar prin colateralele situate mai jos de ombilic – în vena cavă inferioară. În cazurile cu bloc al circulației la nivelul venei cave inferioare, se dezvoltă colaterale între venele cavă inferioară și cea superioară, care se situează în regiunile laterale ale peretelui abdominal anterior.

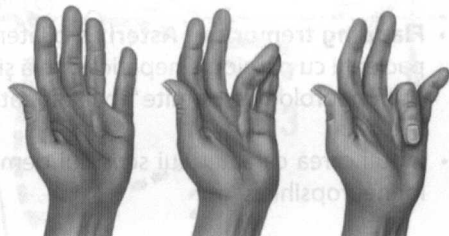


## ERITEM PALMAR

- **Eritemul palmar și plantar** se atestă cu frecvența de circa 75% la bolnavii cu ciroză hepatică.
- Reprezintă o hiperemie simetrică, caldă a palmelor și a plantelor în regiunile tenară și hipotenară. Este posibilă și hipereimia vârfului degetelor. La compresiune eritemul devine mai pal.
- Acest simptom se explică prin anevrismele arteriovenoase, a fost descris pentru prima dată de HJ Chalmers în anul 1899.

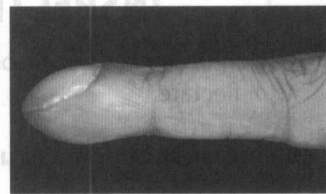
## CONTRACTURA DUPUYTREN

- **Contractura Dupuytren** reprezintă o contractură flexorie a degetelor mâinii.
- Apare din cauza modificărilor tisulare ale aponeurozei palmare și a țesutului subcutanat palmar. Cu timpul, din cauza acestei contracturi, se dereglează funcția mâinii.



## UNGHIILE ALBE, TIP "STICLE DE CEAS"

- **Unghiile albe** deseori se combină cu pielea „de pergament”, care are aspect îmbătrânit, zbârcit, este uscată, atrofică, de culoare gălbuie. Aspectul tegumentelor este mai reprezentativ pe torace, pe obraji, după urechi, pe mâini, pe degete și este mai exprimat în caz de expunere la soare.
- La unii pacienți, în cadrul cirozei hepatice, degetele capătă aspectul „bastașelor de tobă”, unghiile pot avea forma „sticlelor de ceas”.

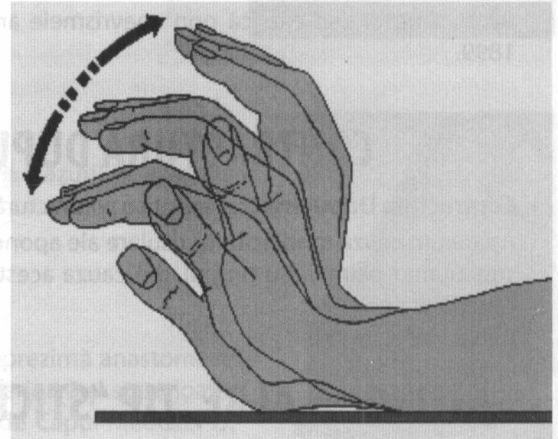


## EDEME GAMBIENE

- În cazul compresiei venei cave inferioare, concomitent cu ascita, se observă și edemul membrelor inferioare și al scrotului.

## FLAPPING TREMOR

- **Flapping tremor sau Asterixis** bilateral se dezvoltă mai frecvent la pacienții cu patologie hepatică gravă și reflectă prezența dereglărilor psihoneurologice, numite "encefalopatie metabolică".
- Modificarea caracterului scrisului demonstrează prezența tulburărilor neuropsihice.

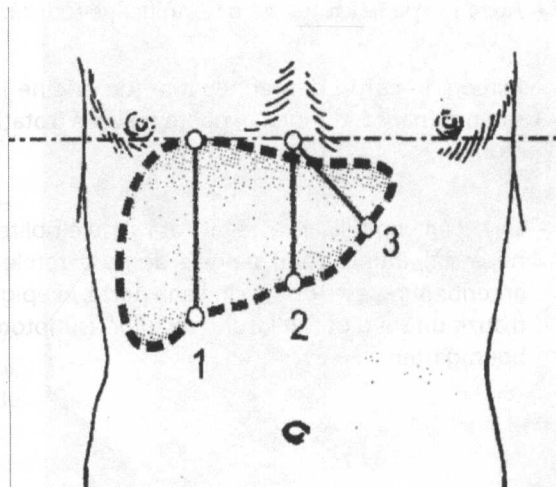


## INSPECȚIA PACIENTULUI

- Pacientul ocupă o poziție orizontală, culcat pe spate, cu capul pe o pernă mică, cu mâinile aduse spre trunchi, cu coapsele ușor flectate.
- La **inspecția abdomenului** se poate constata bombarea hipocondrului drept și/sau stâng cu etalarea bazelor toracice.

## PERCUȚIA FICATULUI

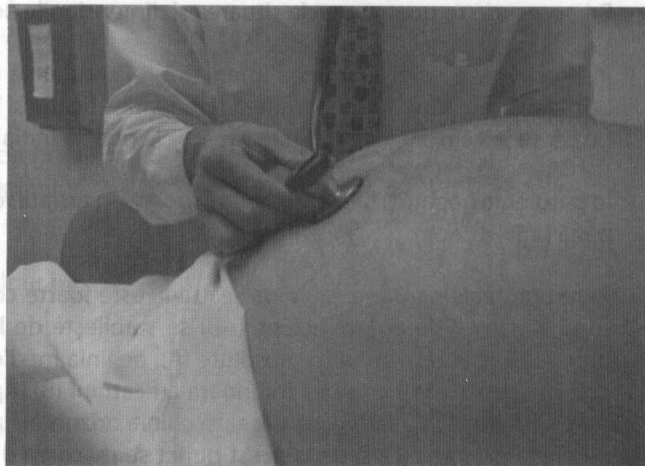
- Prin percuție se poate aprecia situarea și dimensiunile ficatului.
- În timpul respirației marginea inferioară a ficatului se deplasează. La persoanele sănătoase marginea inferioară a ficatului în inspir coboară cu 2,2 cm, iar la expir se reîntoarce la poziția inițială.
- În patologia hepatică ficatul se poate deplasa în timpul respirației cu până la 5,1-6,2 cm.
- Pentru aprecierea dimensiunilor ficatului, este foarte comodă **metoda Kurlov**. Prima dimensiune (AB) se stabilește de la limita superioară a matității hepatice absolute (A), pe linia medioclaviculară dreaptă și până la marginea inferioară a ficatului (B). Apoi, de la limita superioară a ficatului se trasează o linie orizontală până la linia mediană pe stern (C) și de acest punct se măsoară distanța (CD) până la marginea inferioară a ficatului pe linia mediană. Pentru stabilirea celei de-a treia dimensiuni (CE), se unește punctul C cu punctul de intersecție a lobului hepatic stâng cu arcul costal stâng (E).
- Dimensiunile normale, după Kurlov, sunt de 9 x 8 x 7 cm.





# AUSCULTAȚIA ABDOMENULUI

- **Auscultația ficatului** are o semnificație redusă.
- Rareori, în cazuri de perihepatită (de origine inflamatorie sau traumatică, tumorală), poate fi auzită frotația peritoneului.
- Dacă vena ombilicală este dilatată și nu e obliterată (ciroza hepatică), atunci, când sângele de pe peretele abdominal anterior nimereste prin ea în vena portă, în epigastru poate fi auzit un suflu pulsatil „suflu de fuior” (simptom Cruvelier-Boumgarten).



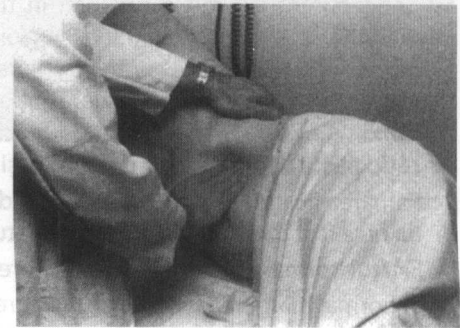
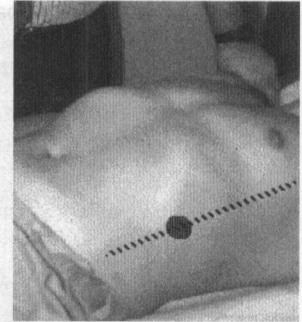
## PALPAREA FICATULUI

- Această metodă este foarte informativă pentru depistarea hepatopatiilor (în 60% cazuri palparea corelează cu rezultatele obținute la scano-gramă).
- Palparea ficatului ne oferă informații despre dimensiunile organului, ale lobilor drept și stâng; despre forma ficatului, consistența lui, suprafața și sensibilitatea în timpul palpării.
- Pentru a palpa ficatul, medicul fixează cu mâna stângă (palma și 4 degete) regiunea postero-inferioară dreaptă a toracelui pacientului (corespunde cu fața posterioară a ficatului), iar degetul mare al mâinii stângi – pe arcu costal.
- Concomitent, cu mâna dreaptă, în timpul inspirului se poate palpa marginea inferioară a ficatului. În inspir, marginea inferioară a ficatului, lunecând pe peretele abdominal, nimereste într-un buzunar, format de mâna palpatorului, prin compresiunea peretelui abdominal anterior. Continuându-se inspirul, ficatul lunecă („sare”) din acest buzunar, trecând peste degetele examinadorului și coboară pe sub ele mai în jos.
- Palparea ficatului se începe mai jos și dacă marginea inferioară a ficatului nu a fost depistată la acest nivel, atunci se palpează mai sus.
- Ficatul normal este indolor, elastic, are suprafața netedă, marginea este subțire.
- În normă, marginea ficatului nu se apreciază mai jos de rebordul costal drept.



## PALPAREA ȘI PERCUȚIA SPLINEI

- **Palparea splinei** poate fi efectuată în poziția pacientului culcat pe spate sau în decubit pe dreapta, cu picioarele flexate și relaxarea mușchilor abdominali. Mâna stângă a pacientului trebuie să fie după cap.
- Examinatorul va palpa splina cu mâna dreaptă, având degetele flexate în falangele distale. Se roagă bolnavul să respire „cu burta”. În timpul expirului, mâna examinatorului se adâncește în hipocondrul stâng, iar la inspir, splina, coborând în jos, poate fi simțită cu vârfurile degetelor.
- În mod normal, marginea splinei nu se palpează. Se consideră că, dacă se palpează numai marginea inferioară a splinei, atunci volumul ei este mărit de 1,5 ori. În timpul palpației se apreciază caracterul marginii, consistența, suprafața, sensibilitatea organului.
- La pacienții cu ciroză hepatică splina, de obicei, este indoloră, cu marginea rotunjită, consistentă, netedă.
- **Percuția splinei** se efectuează în poziția pacientului în decubit pe dreapta. Se recurge la percuția nesonoră. Lungimea splinei se apreciază de-a lungul coastei X, de jos în sus și medial, de sus în jos. În mod normal splina are lungimea de 6-8 cm. Pentru a stabili lățimea, se percutează perpendicular coastei X, de la sunet mat spre sonor și invers. În mod normal lățimea splinei este de 4-6 cm.



## **10 ACUZE IMPORTANTE ÎN BCDF**

1. Astenie
2. Fatigabilitate
3. Senzație de plenitudine după alimentație
4. Balonarea abdomenului
5. Inapetență
6. Grețuri
7. Intoleranța alimentelor grase, a alcoolului, a fumului de țigară
8. Prurit cutanat
9. Impotență
10. Tensionare abdominală

## **13 SEMNE CLINICE IMPORTANTE ALE HEPATOPATIILOR**

1. Hepatomegalie
2. Icter
3. Steluțe vasculare
4. Eritem palmar și/sau limbă roșie, buze de lac
5. Ginecomastie
6. Contractură Dupuytren
7. Sindrom hemoragipar
8. Miros hepatic
9. Atrofie testiculară
10. Splenomegalie
11. Ascită, edeme
12. Semne ale pruritului: excoriații, pete hiperpigmentate
13. Modificarea caracterului scrisului, flapping tremor

# DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL HEPATOPATIILOR

- În prezent sunt cunoscute peste 1000 de teste care caracterizează funcțiile hepatice sub aspectul reacțiilor biochimice. În practica clinică nu este binevenită divizarea testelor conform tipurilor de metabolism.
- În anii 50-60 ai secolului XX, hepatologii francezi Rene și Fauvler au propus principiul de evaluare a stării funcționale a ficatului sub aspect patofiziologic, prin aprecierea sindroamelor de laborator patologice de bază, dezvoltate la bolnavii cu boli hepatice.
- Acestea sunt sindroamele:
  - de citoliză,
  - de colestază,
  - imuno-inflamator,
  - hepatopriv,
  - sindromul ce reflectă activitatea infecției virale.

# SINDROAME DE LABORATOR PRINCIPALE ALE HEPATOPATIILOR

## S. CITOLITIC

↑ ALT, AST, LDH(4,5), monofosfataldolaza, arginaza, glucozo-6-fosfataza, histidaza, Fe.

## S. COLESTATIC

↑ Bilirubina, fosfataza alcalină, 5-nucleotidaza, GGTP, colesterol, acizi biliari,  $\beta$ -LP, trigliceride, fosfolipide.

## S. IMUNO-INFLAMATOR

↑ Leucocite nesegmentate, limfocite, VSH,  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\gamma$ -globulinele, proba cu timol, haptoglobina, complement C3, IgA, IgM, IgG, auto-Ac.

## S. INSUFICIENȚEI HEPATO-CELULARE (HEPATODEPRESIV)

↓ Proteina totală, protrombina, albuminele, factorii de coagulare, fibrinogenul, ceruloplasmina, pseudocolinesteraza.

## S. DISHORMONOZEI

Toleranța la glucoză, IIR, peptidul-C, TSH, ACTH, cortizol, T3, T4, etc.

## S. DE ȘUNTARE PORTO-CAVĂ

↑ Amoniacul și derivații lui, fenolul, aminoacizi (triptofan, tirozin, metionin, fenilalanin).

# SINDROMUL CITOLITIC

Sindromul citolitic este direct proporțional cu intensitatea agresiunii procesului patologic în ficat (fermenții dizolvați în citoplasmă în perioada de acutizare traversează membrana hepatocitară afectată).

**ALT și AST** sunt parametrii cei mai aplicați, în evaluarea sindromului citolitic. Valorile transaminazelor au importanță în câteva momente-cheie:

- la stabilirea diagnosticului pozitiv;
- la determinarea stadiului bolii;
- la aprecierea terapiei eficiente sau a eșecului, recăderii;
- ca markeri pentru factori noi de agresiune.

**Valori normale:** ALT – 7-40 UI/l (0,1-0,45 mmol/o/l); AST - 10-30 UI/l (0,1-0,68 mmol/o/l)

**Coeficient De Rittis:**  $AST/ALT \geq 1, 1 - 1,6$

**Aldolaza** crește în necrozele hepatice

**Valori normale:** 0-2,5 mu/ml ser; În hepatitele acute poate depăși 10mu/ml

**LDH** este importantă mai ales prin fracțiunea 5

**Valori normale:** 190mu/ml ser; LDH5 = 35% din LDH totală

**Sideremia** crește în citoliza hepatică ca urmare a eliberării Fe++ din hepatocit

**Valori normale:** 80-100  $\mu\text{g}$  – la femei,  
100-120  $\mu\text{g}$  – la bărbați

# SINDROMUL COLESTATIC

## SINDROMUL DE COLESTAZĂ ESTE DEPENDENT DE DERGLĂRILE ÎN EXCREȚIA BILEI ȘI A COMPONENTILOR EI

- Creșterea **bilirubinei** și a fracțiilor sale este dependentă de nivelul afectării primare în metabolismul bilirubinei (prehepatic, hepatic, subhepatic).
- În hepatitele cronice și cirozele hepatice cel mai des apare icterul hepatic (premicrosomal, microsomal, post-microsomal).
- Creșterea **fosfatazei alcaline** poate fi explicată de obstrucții, dar și de sinteza sporită prin proliferare canaliculară.
- **GGTP** este considerată o enzimă de colestază.
- În prezența sindromului colestatic, **colesterolul** poate crește, în afara situațiilor cu fenomen hepatopriv de scădere a esterificării în leziunile parenchimotoase.

### Valori normale:

- Bilirubina totală – 8,5-20,5 mcmol/l
- Bilirubina conjugată – 2,14-5,13 mcmol/l
- Bilirubina neconjugată – 6,41-15,39 mcmol/l
- Colesterolul total – 3,63-5,2 mmol/l
- Fosfataza alcalină - 14-18 UI/l
- GGTP - 10,4-33,8 UI/l (b) 8,8-22,0 UI/l (f)



# SINDROMUL IMUNOINFLAMATOR

**Sindromul imunoinflamator apare datorită conflictului dintre mezenchim și parenchim și este elementul lezional principal în producerea și în evoluția patologiei hepatice cronice.**

Starea patologică tipică este reprezentată de:

- **scăderea albuminelor** < 50%
- **creșterea globulinelor** > 50%
- **raportul A/G** < 1

Electroforeza normală permite izolarea albuminelor și **4 fracții** globulinice:

- $\alpha_1$  globuline = 4-6 g ‰
- $\alpha_2$  globuline = 7-9 g ‰
- $\beta$  globuline = 12-14 g ‰
- $\gamma$  globuline = 16-18 g ‰

**Hipergamaglobulinemia** este semnul biologic clasic de apreciere a inflamației mezenchimale.

**Proba cu Timol modificată** atestă o disproteinemie care nu este tipic hepatică.

**Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)** poate fi crescută, dar fără semnificație cu forma clinică de boală.

Valorile normale pentru **imunoglobuline:**

- IgA- 0,9-4,5 g/l;
- IgM- 0,5-3,70 g/l;
- IgG - 8-17 g/l

# INDROMUL HEPATODEPRESIV

## REFLECTĂ FUNCȚIA DE SINTEZĂ A HEPATOCITELOR

Parametrii de apreciere :

- **Scăderea proteinelor totale** sub valoarea normală (65-85 g/l);
- **Hipoalbuminemia (N 35-50 g/l)** este utilă pentru stabilirea gradului deficitului de sinteză hepatică. Este valoros raportul albumine/globuline.
- **Timpul Quick** – este considerat indice global al factorilor complexului protrombolic, determină sinteza factorilor de coagulare.
- **Indexul protrombolic** (N 90-105%) poate servi ca indice de bază al stării funcționale a ficatului.
- **Colinesteraza** – pseudocolinesteraza un indicator foarte sensibil pentru prognosticul procesului patologic (N 5300-12900UI/l).

# ALGORITMUL BIOCHIMIC DE DIAGNOSTIC AL BCDF LA DIFERITE ETAPE

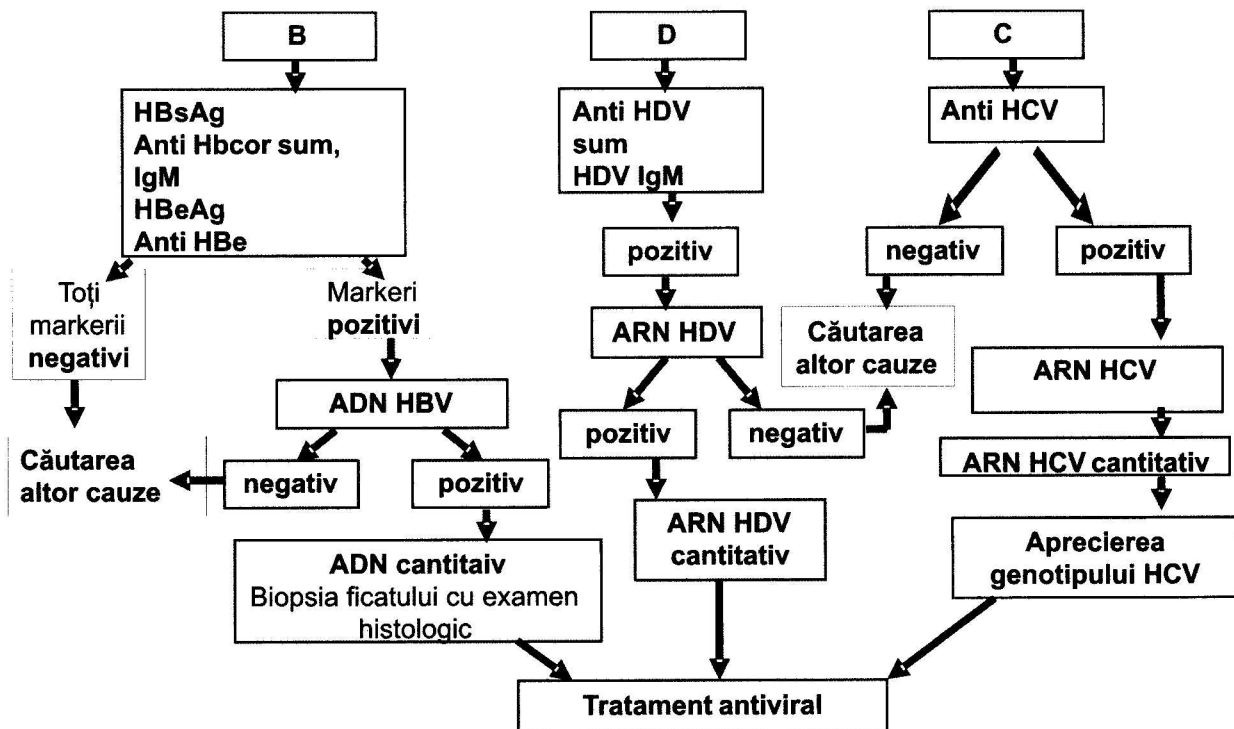
Sindromul	Minimal	Necesar	Maximal
Sindromul de citoliză	ALT	+ AST	+ LDH 4,5, Fe, F-1-FA, histidaza, arginaza, G-6-FA
Sindromul hepatopriv (funcția de sinteză a ficatului)	indice protrombinic	+ albumină, timpul Quick	+ pseudo-colinesteraza, coagulograma desfășurată, + antitrombina 3
Sindromul de colestază	Bilirubina totală și fracțiile, pigmenți biliari în urină	+ FA, $\gamma$ -glutamyl-transpeptidaza (GGTP),	+ Cu, colesterol, $\beta$ -lipoproteide, trigliceride, HDL, LDL

## GRADUL ACTIVITĂȚII PROCESULUI PATOLOGIC HEPATIC

Gradul activității se evaluează conform expresivității sindromului de citoliză, colestază, hepatodepresiei și a sindromului imunoinflamator. Divizarea sindroamelor de citoliză și imunoinflamator conform gradelor de gravitate a fost realizată urmând recomandările hepatologilor notorii.

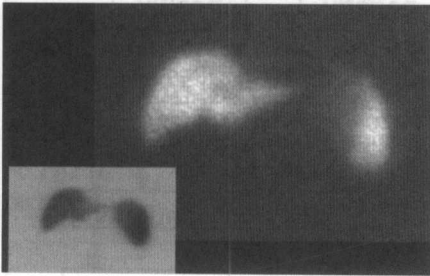
Grad de activitate	ALT mcmol/l	AST mcmol/l	Bilirubina totală mcmol/l	IgG g/l	Albumina %
Ușor	<1,0	<1,0	<25-35	1,0-1,5	45-41
Mediu	< 2,1	<1,4	36-85	1,5-2,0	40-35
Sever	>2,1	>1,4	>85	>2,0	<35

# APRECIEREA MARKERILOR INFECȚIEI VIRALE



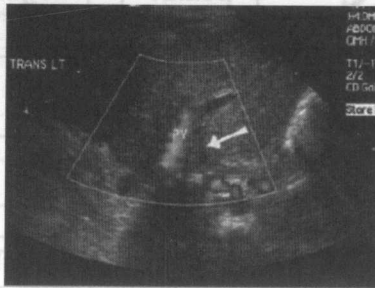
## METODE INSTRUMENTALE

- **Scintigrafia ficatului** cu izotopi de Tc99 poate orienta diagnosticul de ciroză prin evidențierea captării izotopului la nivelul ficatului, splinei și uneori la nivelul celulelor sistemului reticulo-endotelial din măduva osoasă.



- **Examenul ultrasonor** al ficatului și al căilor biliare este una dintre explorările imagistice cele mai utilizate în diagnosticul bolilor hepatice prin evidențierea nu numai a modificărilor de la nivelul parenchimului hepatic, dar și a semnelor de hipertensiune portală.

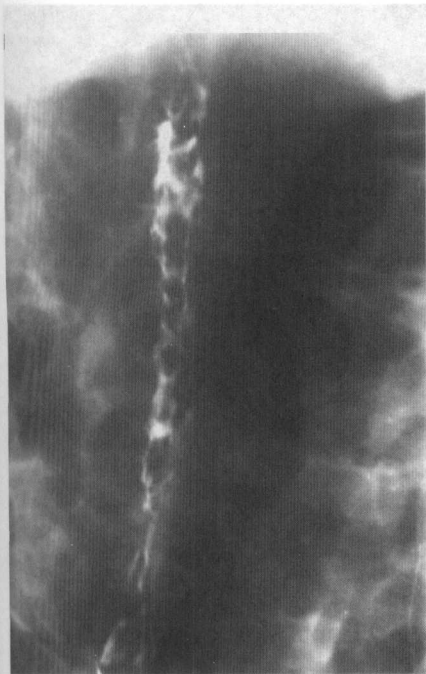
- **Ecografia Doppler** permite nu numai măsurarea diametrului vaselor din hilul splinei, dar și stabilirea vitezei și a volumului fluxului sanguin prin vena portă, lienală și prin artera hepatică.



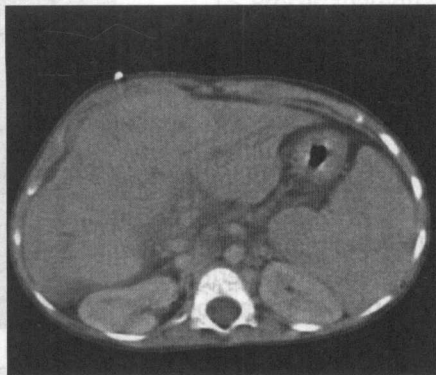
- **Endoscopia digestivă superioară** reprezintă metoda de elecție pentru evidențierea semnelor de hipertensiune portală (varice esofagiene, gastrice, gastropatie portal-hipertensivă).



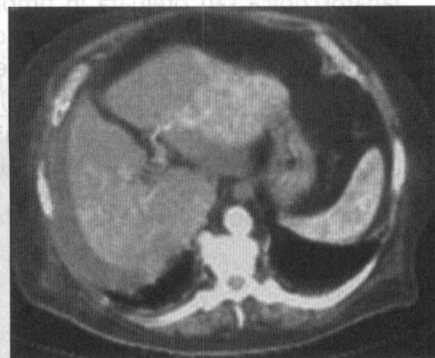
- **Radiografia esofagogastroduodenală** cu pastă baritată, de asemenea, permite vizualizarea varicelor esofagiene sau gastrice.



- **Tomografia computerizată** a ficatului - este utilă pentru stabilirea dimensiunilor, structurii, formei ficatului, evidențierea formațiunilor de volum (tumori, chisturi, abcese, echinococoză, lipome, hemangiome, hematoame etc.), steatozei hepatice. Poate fi efectuată în caz de ictere mecanice neclare, traumatism hepatic, hemocromatoză, patologie vasculară hepatică.



- **Rezonanța magnetică nucleară** a fost implementată în 1973 (P.C. Lauterbur). Această metodă este binevenită pentru diagnosticarea tumorilor primare și metastatice (cu diametrul  $< 2$  cm), a cirozei hepatice, hemocromatozei, hiperplaziei focale nodulare, angioamelor cavernoase, chisturilor hepatice.

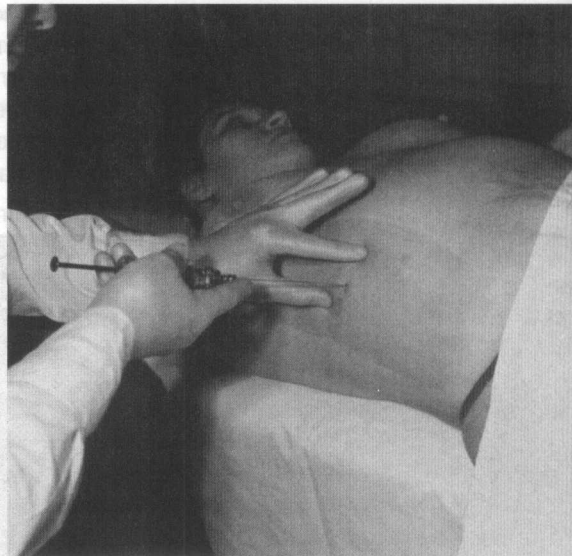


## METODE INSTRUMENTALE

- **Biopsia ficatului** cu examenul histologic al biopstatului constituie standardul de aur pentru diagnosticul bolilor cronice difuze ale ficatului.
- Se efectuează cu ac special, poate fi „oarbă” sau ghidată ecoscopic, laparoscopică sau preluată în timpul investigației transjugulare sau transfemorale. Examenul histologic facilitează stabilirea diagnosticului desfășurat al BCDF (sugerează etiologia, activitatea și stadiul procesului patologic hepatic).
- Biopsia ficatului se efectuează numai în instituțiile medicale specializate și numai în absența contraindicațiilor.

### Contraindicații pentru biopsia ficatului:

- Tulburări de coagulare, insuficiență cerebrală, pulmonară, cardiacă
- Patologia pleuro-pulmonară pe dreapta (pleurezii, empiem, abces, pleuropneumonie, colangită septică), icter mecanic, peritonită, ciroză hepatică decompensată, chisturi hepatice, echinococoză, osteomieloscleroză, leucemii, amiloidoză, cancer hepatic, hemanjiom hepatic, adenoame hepatice, bride postoperatorii în partea dreaptă a cavităților toracică și abdominală, anomalii anatomice (emfizem marcat, relaxarea diafragmei sau pareza ei, hernii diafragmale pe dreapta, situs inversus, ficat dispus orizontal).



- **Laparoscopia** se efectuează în caz de suspexție la Tbc, sarcoidoză, cancer primar sau metastatic, boli parazitare, ascită de etiologie neclară, icter și coleastă cu cauză neidentificată, hepato- și splenomegalii de etiologie neidentificată, în cazurile de diagnostic dificil al maladiilor vezicii biliare, ale febrei de genază necunoscută, suspexție la adenom, limfom, hemangiom, în boli de sistem, limfogranulomatoză, anomalii de dezvoltare a ficatului, hemoragii intraabdominale, înainte de a efectua transplantul hepatic.

#### Contraindicații absolute:

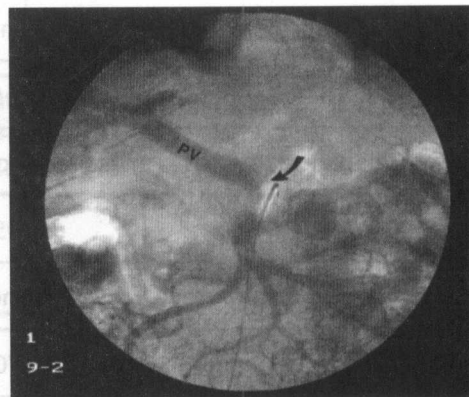
1. Tulburări de coagulare
2. Insuficiență cardio-vasculară și respiratorie severă
3. Hipertensiune arterială marcată
4. Hernii diafragmale masive
5. Peritonita bacteriană

#### Contraindicații relative:

1. Boala Bechterev
2. Tulburări cerebrale
3. Obezitate avansată
4. Balonare abdominală exprimată
5. Proces aderențial al cavității abdominale

- **Angiografia.** Studiile angiografice permit vizualizarea sistemului venos portal prin opacifiere directă (cateterizarea venei splenice sau porte) sau indirectă (injectarea substanței de contrast la nivelul trunchiului celiac sau al arterei mezenterice superioare, de unde sângele ajunge în sistemul port). Angiografia permite diagnosticarea anomaliilor vasculare, tumorilor primare hepatice sau a metastazelor în ficat.

- **Splenoportografia** este utilă pentru evidențierea anevrismelor, fistulelor, compresiilor pe vena portă sau pe ramurile sale. Contribuie și la diagnosticarea etiologiei hipertensiunii portale.



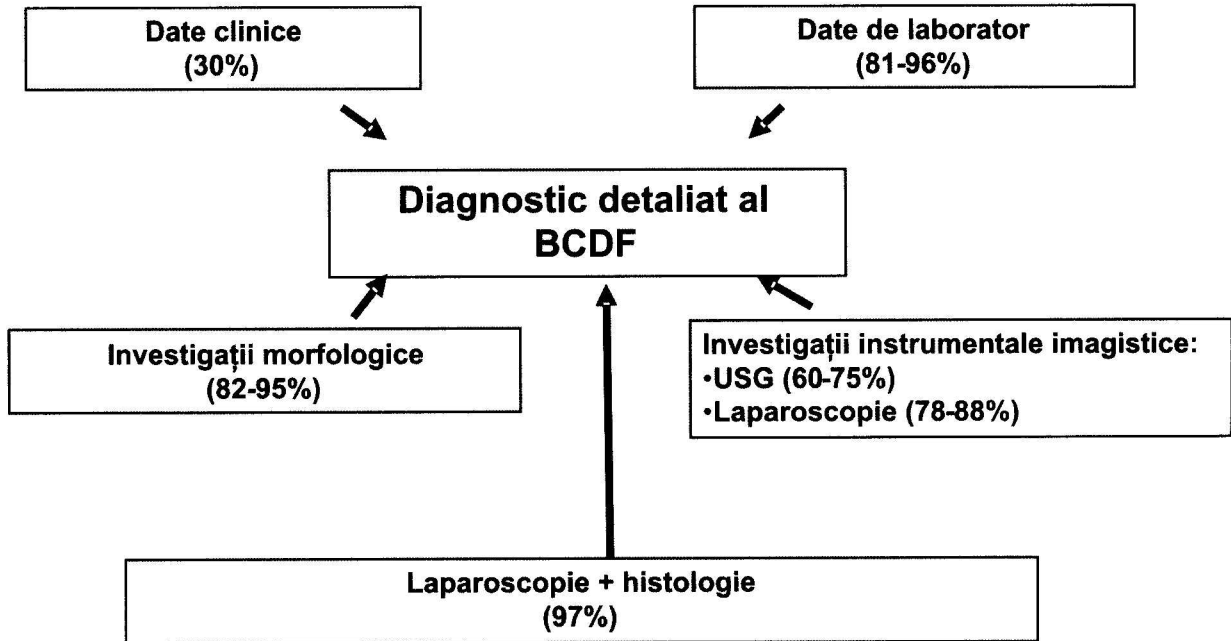


# SENSIBILITATEA ȘI SPECIFICITATEA INVESTIGAȚIILOR

SPECIFICITATE	SENSIBILITATE
Tomografie computerizată (pentru leziuni de focar)	
86-100%	84-96%
Tomografie computerizată (pentru diagnosticul diferențial al icterelor)	
76%	77-97%
Rezonanță magnetică nucleară (în tumori)	
87%	98%
Colangiopancreatografie retrogradă (în ictere mecanice)	
78-93%	95-90%
USG (hepatita cronică sau ciroza hepatică)	
75-89%	70-69%

SPECIFICITATE	SENSIBILITATE
USG (steatoza hepatică)	
75-89%	90%
USG (transformarea cirozei în Cr hepatic)	
75-98%	Până la 50%
USG (ictere mecanice)	
75-89%	30-60%
Laparoscopie cu biopsie (tumori, ciroză hepatică)	
100%	78%
Biopsie hepatică transcutană (hepatite cronice)	
100%	80%
Biopsie hepatică transcutană (ciroze hepatice)	
100%	60-95%

# BLOCURI DIAGNOSTICE DE BAZĂ, CARE FACILITEAZĂ DIAGNOSTIAREA DETALIATĂ A BCDF ȘI VALOAREA LOR DIAGNOSTICĂ



# ETAPE DE DIAGNOSTIC ȘI CONSECINȚELE BCDF:

## 1. Aprecierea caracterului leziunilor hepatice:

- primare
- secundare

## 2. Clasificarea maladiilor ficatului

- a. difuze
- b. de focar

## 3. Diagnosticul diferențial al icterelor

- a. subhepatice
- b. intrahepatice
- c. suprahepatice

## 4. Stabilirea etiologiei și caracterului maladiilor hepatice

- a. hepatite
- b. hepatoze
- c. ciroze
- d. colestaze
- e. fibroze
- f. tumori
- g. parazitare
- h. leziuni de focar

## 5. Aprecierea stadiului bolii

- a. stare prodromală
- b. stare acută
- c. stare cronică
- d. reconvalescență
- e. compensare
- f. decompensare

## 6. Aprecierea activității maladiei hepatice

- a. datele biochimice de laborator (activitate enzimatică, mezenchimală, imunologică)
- b. rezultatele analizelor histologice

## 7. Aprecierea funcției ficatului

## 8. Evoluția bolii

- A. evoluția bolii
  - regresare
  - staționare
  - progresare
- B. eficacitatea tratamentului
- C. prognosticul

# BIBLIOGRAFIE:

1. Bayer Th.D., Wright T.L., Manns M.P., Mc Cusky R.S. Anatomy of Liver. Zakim and Boyer's Hepatology A textbook of liver disease. Fifth edition, vol. I, Saunders Elsevier, 2006. p.3-23.
2. Botnaru V. Examenul clinic în afecțiunile aparatului digestiv. Chișinău, 2005, p. 118.
3. Botnaru V. Medicina internă (Breviar) (Modul Gastroenterologie/Hepatologie), Chișinău, 2008, p. 162.
4. Cattan E. L., Benjamin S. B., Knuff T. E., Castell D. O. The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. J AMA, 1982; 247: 1164-6 (Level III evidence).
5. Crișan M., Mureșan D., Grigorescu M. Tratat de Hepatologie. Anatomia microscopică a ficatului. Editura Medicală Națională. București, 2004. p. 24-35.
6. Desmet V. J. Milestones in Liver Disease. Scoring chronic hepatitis. Journal of Hepatology, 2003, 38: 382-386.
7. Diagnostic laparoscopy for liver diseases I: Diagnostic laparoscopy guidelines Revised 2007, Nov. 5 pages NGC; 006841 Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons Apr. 1998.
8. Dumbrava V.-T. Hepatologia bazată pe dovezi (Ghid practice național). Chișinău, 2005, 334 p.
9. Goodman Z. D. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. Journal of Hepatology, 2007; 47: 598-607.
10. Grigorescu M. Tratat de Hepatologie. Editura Medicală Națională. București. 2004. 1258 p.
11. Kuntz E., Kuntz H.D. Biochemistry and functions of the Liver Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2002, p. 25-62.
12. Kuntz E., Kuntz H.D. Diagnostics in Liver Diseases. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2002, p. 64-176.
13. Kuntz E., Kuntz H.D. Hepatology Principles and practice. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2002, p. 825.
14. Kuntz E., Kuntz H.D. History of Hepatology. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2002, p. 2-10.
15. Kuntz E., Kuntz H.D. Morphology of the Liver. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2002, p.12-24.
16. Mureșan A., Tache S., Acalovschi M., Grigorescu M. Fiziologia ficatului. Tratat de Hepatologie. Editura Medicală Națională. București. 2004. p. 35-103.
17. Niedera C., Lange St., Frühauf M., Friel A. Cutaneous signs of liver disease: value for prognosis of severe fibrosis and cirrhosis. Liver international, 2008 ISSN 1478-3223; 659-666.
18. Spinghouse Handbook of Signs and symptoms (Third Edition), 2006. Lippincott Williams and Wilkins.
19. Stanciu C. Boli cronice hepatice (ghiduri și protocoale de practică medicală). Editura Junimea. Iași, 2008. 309 p.
20. Stravitz R. T. and Larsen F. Therapeutic hypothermia for acute liver failure. Crit. Care. Med. 2009, 37 (suppl) 258-264.
21. Szanto P., Tănăsescu C., Grigorescu M. Explorarea funcțională a ficatului. Tratat de Hepatologie. Editura Medicală Națională. București. 2004. p. 124-157.
22. Taylor H. M., Ras P. R. Hepatic Imaging. Radiol. Clin. North Am. 1998; 36: 237-45 (Review article).
23. Vlad L., Grigorescu M. Ontogeneza și anatomie. Tratat de Hepatologie. Editura Medicală Națională. București, 2004. p. 15-21.
24. Кашина А. В., Хазанов А.И. Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение. (Руководство для врачей). Москва, изд. Миклош, 2007, стр. 599
25. Хазанов А.И. Инструментальные методы исследования гепатобилиарной системы. Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение. (Руководство для врачей). Москва, изд. Миклош, 2007, стр. 377-385.
26. Хазанов А.И. Основные гепатологические синдромы. Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение. (Руководство для врачей). Москва, изд. Миклош, 2007, стр. 385-390.
27. Хазанов А.И. Физиология печени. Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение. (Руководство для врачей). Москва, изд. Миклош, 2007, стр. 354-368.
28. Хазанов А.И. Функциональные пробы печени, маркёры вирусов гепатита, неспецифические маркёры алкогольной интоксикации. Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение. (Руководство для врачей). Москва, изд. Миклош, 2007, стр. 368-377.
29. Шерлок Ш., Дули Дж. Анатомия и функция печени. Заболевания печени и её желчных путей. (Перевод с английского). Москва, ГЭОТАР, Медицина 1999, стр. 11-8.
30. Шерлок Ш., Дули Дж. Исследование функции печени. Заболевания печени и её желчных путей. (Перевод с английского). Москва, ГЭОТАР, Медицина 1999, стр. 18.

# HIPERTENSIUNEA PORTALĂ

**Vlada-Tatiana Dumbrava**

dr.hab.șt.med., Prof. univ.,  
șef Catedră Medicină Internă nr.4,  
gastroenterolog principal al MS RM

**Iulianna Lupașco**

dr.șt.med., Conf. cercetător,  
Catedra Medicină Internă nr.4

## SISTEMUL PORTAL: REPERE ISTORICE

- A.Vesalius în a.1543 a descris în premieră tabloul anatomic al sistemului venos portal, care practic nu s-a schimbat până în prezent.
- În anul 1650 Glisson a descoperit că v. porta reprezintă un vas care colectează sânge de la tractul gastrointestinal și participă la circulația sistemică

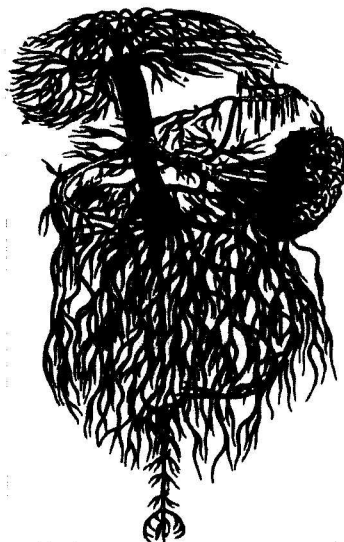
## DEFINIȚIA HP:

- **HP (hipertensiunea portală)** reprezintă creșterea persistentă a presiunii în sistemul venei porte  $>12\text{mmHg}$  sau creșterea gradientului presiunii portale  $>7\text{mmHg}$  (diferența dintre presiunea în v. porta și în v. cava inf.).
- Hipertensiunea portală reprezintă o patologie sistemică care afectează diferite organe.
- La presiunea  $>20\text{mmHg}$  apar colaterale și ascita.

## EPIDEMIOLOGIA HP

- Date epidemiologice despre incidența și prevalența HP pe globul pământesc lipsesc.
- Mai frecvent HP se dezvoltă la pacienții cu CH (2000 la 100 000 de populație, SUA 2001).
- Aproximativ 90% dintre pacienții cu CH au varice de diferită localizare, care se complică în 30% cu hemoragie.
- Primul episod de hemoragie variceală se termină cu deces în 30-50%.

*W. Ray Kim, Robert S. Brown Jr., Norah A. Terrault, Hashem El-Serag. Burden of liver disease in the United States: Summary of a workshop conducted by the AASLD. May 2001*



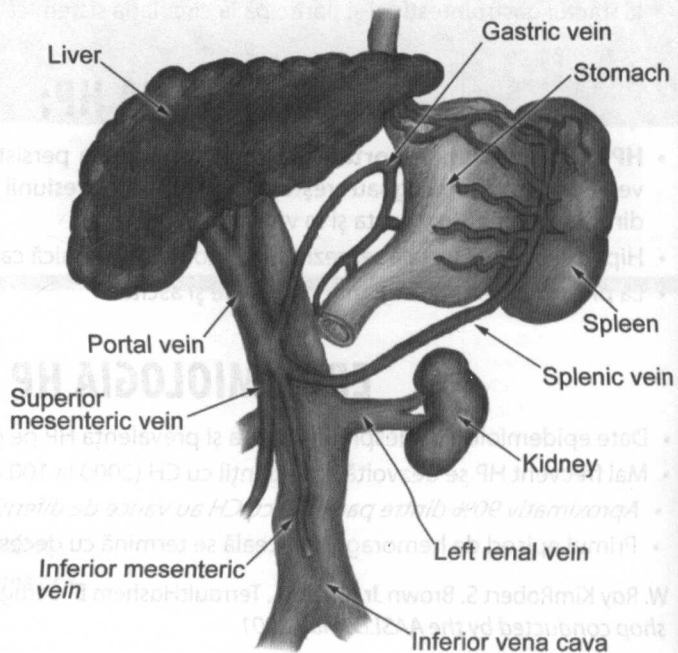
# VASCULARIZAREA FICATULUI

**Ficatul are o irigație dublă**, contopirea celor două sisteme având loc la nivelul sinusoidelor.

Structurile vasculare sunt:

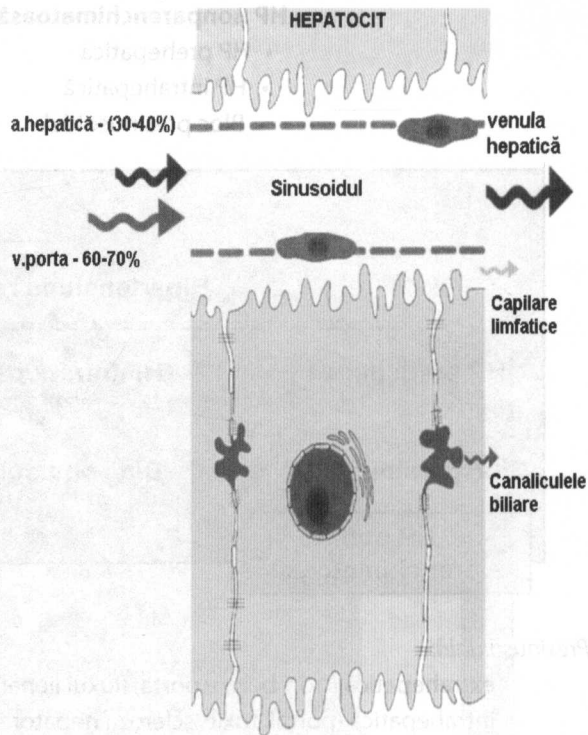
- **Artera hepatică**
  - prezintă un ram unic din artera celiacă sau derivă direct din aortă.
- **V. porta**
  - colectează sânge venos de la stomac, splină, pancreas și v.biliară.

**Fluxul sanguin hepatic** este de aproximativ 1500ml/min (1200-1800), dintre care 60-70% este sânge portal; 30-40% este adus de artera hepatică.



## VENA PORTA

- *Vena porta* se formează în regiunea posterioară a capului pancreasului prin unirea a trei vene: vena mezenterică superioară, vena mezenterică inferioară, vena splenică.
- *V. porta* se divizează în 2 v.lobare; ramura dreaptă a v. porte drenează v.cistică; ramura stângă a v. porte colectează sânge din vv.ombilicale și paraombilicale;
- Trunchiul venei porta are o lungime medie de 6-8 cm, un diametru de până la 1,2 cm și este lipsită de valve.
- Hemodinamica portală se caracterizează printr-un gradient de presiune înaltă (în aa.mezenterice) și zona de presiune joasă (vv. hepatice).
- Presiunea în v. porta – 5-10mmHg; viteza 17-27cm/sec.
- *V.coronară*, care se localizează pe curbura mică a stomacului colectează sânge de la v.distale ale esofagului (toate aceste mecanisme participă la apariția varicelor la pacienții cu HP).
- Sângele din venulele portale și arteriolele hepatice traversează sinusoidale și se varsă în v.centrală.
- Din sinusoidale plasma pătrunde în spațiul Disse, unde are loc schimbul de substanțe și metaboliți cu hepatocitele.
- Presiunea în patul sinusoidal este cu 4-5mmHg mai mare decât presiunea în v.cavă inferioară.





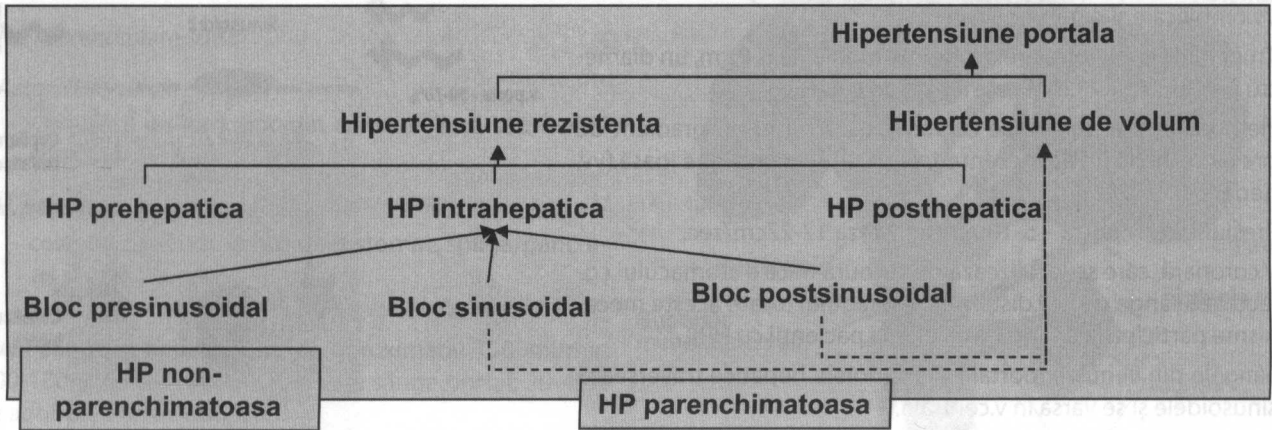
# FORMELE ȘI LOCALIZAREA HP

## HP nonparenchimatoasă

- HP prehepatică
- HP intrahepatică
- Bloc presinusoidal

## HP parenchimatoasă:

- Bloc sinusoidal
- Bloc postsinusoidal
- HP postehaptică



### Presinusoidală:

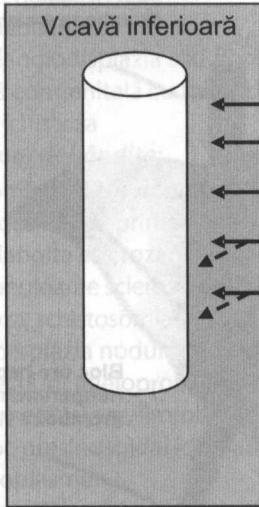
- extrahepatică (tromboza v. porta, fluxul lienal)
- intrahepatică (portal, toxic, scleroza hepatorenală)

### Hepatic:

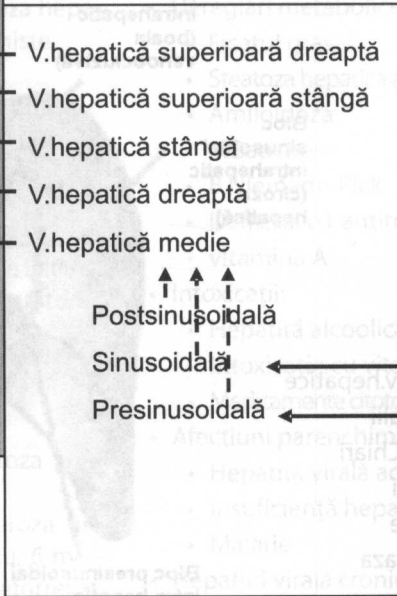
- intrahepatic (ciroză)
- postsinusoidal (tromboza v. hepatice)

# BAZELE ANATOMICE ALE HP

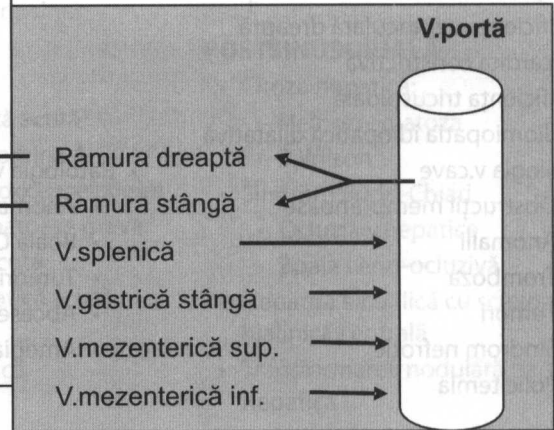
## HP posthepatică



## HP intrahepatică



## HP prehepatică



# CAUZELE DEZVOLTĂRII HP

## HP prehepatică :

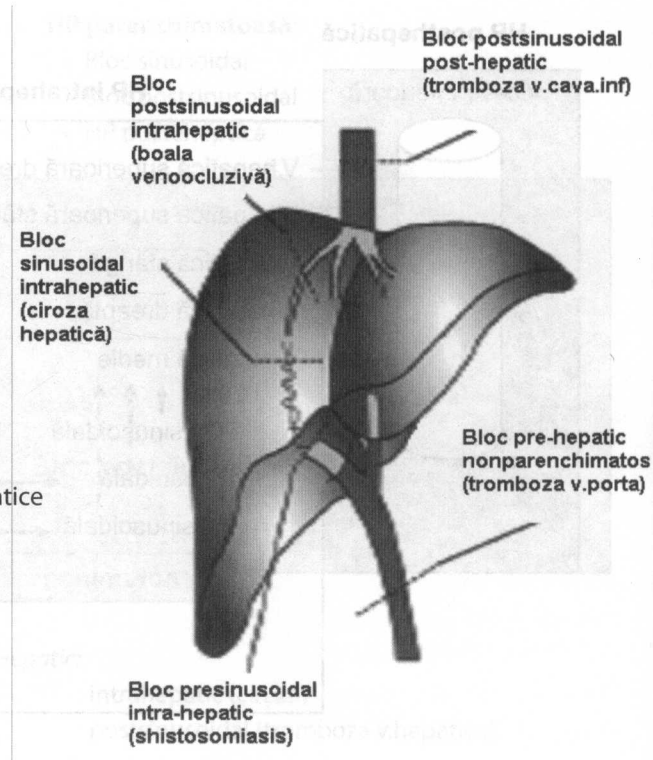
- tromboza venei porta
- cavernom portal
- tromboza venei lienale
- fistulă arteriovenoasă splanhnică
- atrezia sau stenoza congenitală a v.portă
- compresia extrinsecă (tumoare)

## HP posthepatică:

- Afecțiuni cardiace:
- Insuficiența ventriculară dreaptă
- Pericardita constrictivă
- Insuficiența tricuspidală
- Cardiomiopatia idiopatică dilatativă
- Patologia v.cave

## • Patologia v.hepatică

- Obstrucții membranoase
- Anomalii
- Tromboza
- Tumori
- Sindrom nefrotic
- Policitemia
- Anomalii
- Boala Chiari
- Tumori
- Abcese
- Amebiaza



# CAUZELE DEZVOLTĂRII HP

## PRESINUSOIDALĂ:

### Afecțiuni congenitale:

- B.Rendu-Osler-Weber
- B.Gaucher
- Colangi displazia sau fibroza hepatică congenitală cu microchiste
- Polichistoza

### Afecțiuni dobândite:

- Tromboza ramurilor v. porta
- Ciroza biliară primară
- Colangita sclerozantă primară
- Granuloame sclerozante: (TBC, Sarcoidoza, schistosomiasis stadiile inițiale)
- Hiperplazia nodulară regeneratorie
- Afecțiuni mieloproliferative
- Hemoblastoze, limfoblastoze
- Bloc presinusoidal idiopatic
- Neoplasme
- Boala Wilson, hemocromatoza
- Colagenoze
- Intoxicații care induc scleroza hepatoportală (cupru, arseniu, 6-mercaptopurină, vinilclorid, metotrexat, azatioprină, insecticide)

## SINUSOIDALĂ:

- Dereglări metabolice:
  - Ficatul gras
  - Steatoza hepatică acută la gravide
  - Amiloidoza
  - B.Gaucher
  - B.Niemann-Pick
  - Deficitul  $\alpha 1$  antitripsinei
  - Vitamina A
- Intoxicații:
  - Hepatită alcoolică acută
  - Intoxicație cu vitamina A
  - Medicamente citotoxice: metotrexat
- Afecțiuni parenchimotoase grave:
  - Hepatită virală acută
  - Insuficiență hepatică acută
  - Malarie
- Hepatită virală cronică
- Ciroză hepatică

## HP intrahepatică

## POSTSINUSOIDALĂ:

- Ciroza hepatică:
  - Hemocromatoza
  - B.Wilson
- Sindrom Budd-Chiari
  - Ocluzia v.hepatică
  - Boala veno-ocluzivă
- Hepatita alcoolică cu scleroză hialinică centrală
- Transformarea nodulară parțială hepatică

# PATOGENEZA HP

HP se dezvoltă în rezultatul combinației a 2 factori principali:

- Creșterea volumului fluxului venos portal
- Creșterea rezistenței în circulația porto-hepatică

## **CREȘTEREA VOLUMULUI FLUXULUI PORTAL ÎN HP**

- La pacienții cu CH crește fluxul splanhnic arterial și concomitent se mărește fluxul splanhnic venos hepatic.
- Creșterea fluxului splanhnic arterial este cauzată de majorarea debitului cardiac și diminuarea rezistenței vasculare periferice.
- Nivelul NO joacă un rol principal în dezvoltarea acestor fenomene.
- La vasodilatarea splanhnică participă:
  - Glucagonul
  - Peptidul intestinal vasoactiv
  - Substanța P
  - Prostociclina
  - Acizii biliari
  - TNF- $\alpha$

## **CREȘTEREA REZISTENȚEI ÎN CIRCULAȚIA PORTO-HEPATICĂ**

Este cauzată de 2 grupuri de factori principali:

### **Factori statici:**

- Rezistența intrahepatică vasculară în majoritatea cazurilor (2/3) este condiționată de dereglări din arhitectonica hepatică:
  - Noduli de regenerare
  - Producerea excesivă a colagenului de către celulele stelate activate
  - Depozitarea colagenului în spațiul Disse ,cu dereglarea circulației vasculare hepatice

### **Factori dinamici:**

- Acești factori participă mai rar (1/3) în dereglarea rezistenței intrahepatice vasculare.
- Celulele stelate servesc ca celule contractile pentru celulele endoteliale învecinate.
- Celulele endoteliale, producând oxid nitric, la rândul lor controlează gradul vasodilatației sau al vasoconstricției efectuate de celulele stelate.

# ROLUL OXIDULUI NITRIC

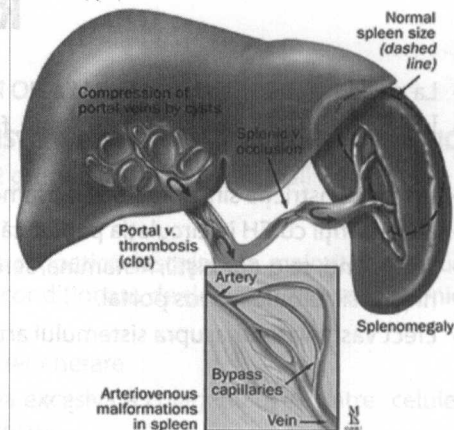
- La pacienții cu CH acțiunea locală a NO în ficat și în circulația periferică este diferită.
- În ficat producerea de NO este scăzută, fapt ce provoacă contracția celulelor stelate și, în consecință, are loc vasoconstricția sinusoidelor hepatice.
- În vasoconstricția sinusoidelor, de asemenea, participă și nivelul crescut al endotelinei.
- La pacienții cu CH în circulația periferică nivelul NO este ridicat, provocând circulația splanhnică.
- Așa agenți, ca  $\alpha$ -agoniștii, histamina, serotonina, noradrenalina, endotelina și angiotenzina posedă acțiune constrictivă la nivelul sistemului venos portal.
- Efect vasodilatator asupra sistemului arterial îl au  $\beta$ -agoniștii, NO, glucagonul, prostaglandinele și pentagastrina.

# INDICII PRINCIPALI AI HP

- **FHVP (free hepatic vein pressure)**– presiunea liberă în v.hepatică = cu presiunea în v.cavă inferioară
- FHVP – se utilizează ca punct zero pentru calculare
- **WHVP (wedged hepatic venous pressure)** – presiunea hepatică venoasă oclisivă
- Indicele WHVP este aproximativ similar indicelui PP
- **PP (portal pressure)** – presiunea portală
- **HVBG (hepatic venous pressure gradient)** – gradientul presiunii hepatice venoase
- $HVBG = WHVP - FHVP$
- Acești indici se apreciază prin metoda **TIPS** (șunt portosistemic intrahepatic transjugular) în timpul angiografiei.

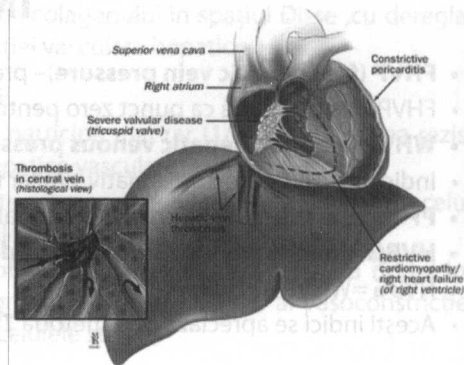
## HP PREHEPATICĂ

- Frecvența HP prehepatice ~10-20%
- HP prehepatică (non-parenchimatoasă) este cauzată de:
  - Creșterea fluxului portal, determinată de hipertensiunea hiperkinetică
  - Ocluzia v. porta sau a ramurilor ei
  - Dimensiunile ficatului pot fi micșorate.
  - Morfologia hepatică este normală și funcțiile organului sunt păstrate.



## HP POSTHEPATICĂ

- Frecvența HP posthepatice: ~5%
- HP posthepatică (non-parenchimatoasă) este dependentă de afecțiunile extrahepatice, care împiedică fluxul venos eferent prin v.hepatică.
- Aceste patologii se localizează la nivelul v.cave inferioare sau sunt cauzate de patologie cardiacă, apariția tumorilor și a unor anomalii congenitale.



# HP INTRAHEPATICĂ

HP intrahepatică este cauzată de diferite leziuni care morfologic și patogenetic se identifică ușor și au diferite localizări la nivel hepatic:

- Vene presinusoidale
- Sinusoide hepatice
- Vene postsinusoidale

## BLOC PRESINUSOIDAL

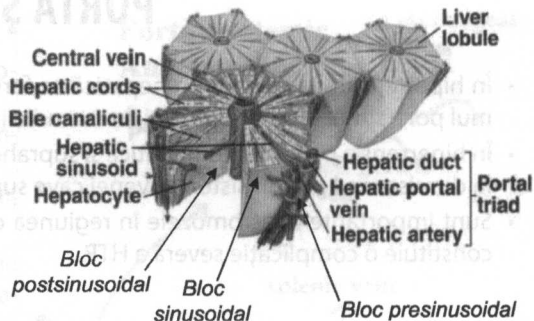
- Poate fi cauzat de reducerea fluxului în ramurile v. porta în triunghiul periportal.
- WHVP este normal.
- Cauzele dezvoltării blocului presinusoidal sunt diferite: congenitale sau dobândite.
- Funcția ficatului se dereglează numai în stadiile tardive ale diferitor boli.

## BLOC SINUSOIDAL

- Blocul intrahepatic sinusoidal este cea mai frecventă cauză a HP (parenchimatoase)
- Blocul sinusoidal este determinat de constricția sau reducerea vaselor sinusoidale, ceea ce provoacă creșterea rezistenței vasculare.
- La unii pacienți se dezvoltă splenomegalia.

## BLOC POSTSINUSOIDAL

- Este provocat de creșterea rezistenței la nivelul venulelor hepatice, situate postsinusoidal
- Blocul sinusoidal se atestă cel mai frecvent în cirozele hepatice, hepatita alcoolică, transformarea nodulară hepatică parțială, etc





# FORMAREA COLATERALELOR ÎNTRE SISTEMUL VENEI PORTA ȘI CIRCULAȚIA SISTEMICĂ

- În hipertensiunea portală prehepatică se formează anastomoze **porto-portale**. Ele restabilesc fluxul sanguin din sistemul port, situat inferior blocului, în ramurile intrahepatice ale sistemului port.
- În hipertensiunea portală intrahepatică și suprahepatică se formează anastomoze **porto-cavale**, care asigură refluxul sanguin din sistemul port în sistemul venei cave superioare și inferioare, ocolind ficatul.
- Sunt importante anastomozele în regiunea cardiacă a stomacului și a esofagului, deoarece hemoragia din aceste vene constituie o complicație severă a HTP.

## FORMAREA ANASTOMOZELOR PORTO-CAVALE

- V. porta este conectată cu venele peretelui abdominal anterior prin venele paraombilicale, care merg de la ficat de-a lungul ligamentului rotund.
- În normă, nu există anastomoze între ramurile v.porta.
- Anastomozele apar în diferite patologii în care se dezvoltă HP și au rol în dezvoltarea circulației colaterale, când se dereglează transportul sanguin prin sistemul portal:
- *Anastomoze esofagiene*: v.porta, prin v.gastrică sinistă și v.zygos din sistemul v.cava superior.
- *Anastomoze rectale*: v.rectalis superior (care se revarsă în v.mesenterică inferior) și vv.rectalis media și inferior (sistemul v.ilică int.), se formează v.hemoroidale; în cazul HP venele plexului hemoroidal dilată și cauzează formarea hemoroizilor interni.
- *Anastomoze paraombilicale*: vv.paraombilicale, ce se unifică v.porta și v.gastrică inferior și superior; în HP vv.paraombilicale se dilată și formează simptomul clasic "caput medusae".

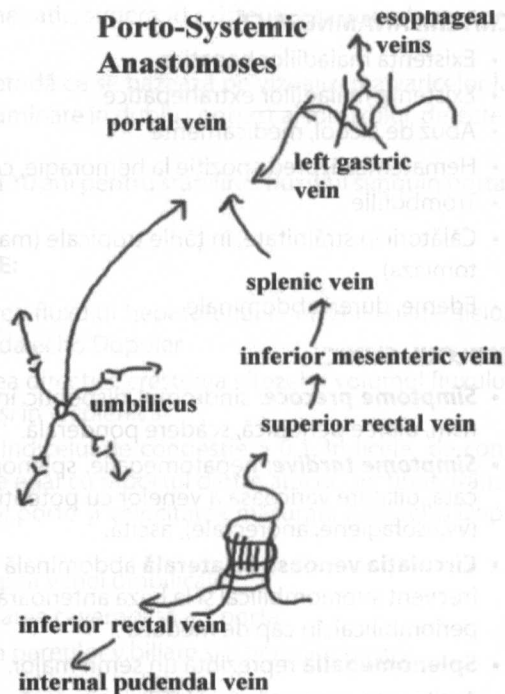
# FORMAREA VARICELOR ESOFAGIENE ȘI GASTRICE

- Varicele esofagiene și paraesofagiene sunt vene esofagiene dilatate patologic.
- Formarea varicelor în regiunea esofagiană și cardială a stomacului are o importanță clinică majoră, fiindcă prezintă pericolul apariției hemoragiilor.
- La pacienții cu hipertensiune portală intrahepatică se dereglează direcția fluxului portal.
- În normă, fluxul portal este hepatopetal. În HP fluxul își modifică direcția din hepatopetal în hepatofugal, direcționat spre creier, fapt ce se realizează prin v.gastrică stângă în v.esofagiene, cu formarea varicelor esofagiene în regiunea inferioară a esofagului.

## ANASTOMOZE RETROPERITONEALE ÎN HP

Există anastomoze situate în spațiul retroperitoneal:

- între venele mezenterice și venele renale;
- între v.mezenterică superioară și v.splenică și prin intermediul lor cu v.hemiazygos;
- între v.splenică și v.renală stângă;
- între v.abdominale și v.colonului sau ale duodenului se formează venele Retzius
- În cazul HP aceste anastomoze rareori pot provoca hemoragie în regiunea retroperitoneală.



# DIAGNOSTICUL HP

## CRITERII ANAMNESTICE:

- Existența maladiilor hepatice
- Existența maladiilor extrahepatice
- Abuz de alcool, medicamente
- Hematemeză, predispoziție la hemoragie, constipație
- Trombofilie
- Călătorii în străinătate, în țările tropicale (malaria, schistosomiatoza)
- Edeme, dureri abdominale

## TABLOUL CLINIC:

- **Simptom precoce:** sindromul dispeptic intens, meteorism, diaree periodică, scădere ponderală.
- **Simptom tardiv:** hepatomegalie, splenomegalie marcată, dilatare varicoasă a venelor cu potențial hemoragic (vv.esofagiene, anorectale), ascită.
- **Circulația venoasă colaterală** abdominală are sediu mai frecvent supraombilical și la baza anterioară a toracelui și periombilical „în cap de meduză”.
- **Splenomegalia** reprezintă un semn major.
- Ascita este prezentă când HTP se asociază cu insuficiența hepatocelulară.

- **Pulsație epigastrică**, murmur vascular, tumefierea venelor gâtului.
- **Stigmate cutanate** în cadrul patologiei hepatice.
- **Durerea abdominală** poate apărea în epigastru, hipochondrul stâng, paraombilical.

## EXAMEN PARACLINIC:

**Criterii de laborator:** datele de laborator nu sunt cele mai decisive în depistarea hipertensiunii portale;

- **trombocitopenia** ( $<100.000/mm^3$ ) împreună cu splenomegalia pot sugera prezența HP;
- **leucopenia** ( $<3.000/mm^3$ ) asociată cu splenomegalia și trombocitopenia sunt caracteristice pentru hipersplenism și pot sugera prezența HP;
- valorile hemoglobinei în descreștere pot sugera o eventuală **hemoragie** continuă;
- testul de depistare a sângelui ocult în masele fecale permite evidențierea unei hemoragii digestive minore;
- nivelul crescut al **amoniacului** poate sugera existența șunturilor în circulație;
- **colinesteraza** furnizează informații despre funcția hepatică, prin urmare facilitează stabilirea prognosticului.

# DIAGNOSTICUL HP: DATE INSTRUMENTALE

- **Radiografia abdominală pe gol** poate releva calcificări la nivelul hilului hepatic, sugerând existența unei tromboze portale vechi, benigne
- **Examinarea radiologică baritată** a esofagului și a stomacului este o metodă ce se bazează pe vizualizarea varicelor la nivelul esofagului inferior, pe baza evidențierii unor pliuri îngroșate. La examinare în dublu contrast al fornixului, defectele de umplere sugerează prezența de varice gastrice.
- **Ecografia color Doppler** este metoda cea mai frecvent aplicată în ultimii 10 ani pentru stabilirea fluxului sanguin portal grație lipsei de invazivitate și simplității metodei.

## CRITERII ECHOGRAFICE ȘI ECHO DOPPLER ALE HIPERTENSIUNII PORTALE:

- Splenomegalie  $>4 \times 7 \times 11$  cm (cu dilatări venoase în hil)
- Dilatarea venei porte  $>13$  mm (în normă –  $11 \pm 2$ mm) la 40-60% dintre pacienți
- Dilatarea venei splenice și/sau venei mezenterice superioare
- Dilatarea venei gastrice stângi (vizualizată numai în condiții de hipertensiune portală)
- Demonstrarea prezenței colateralelor (gastroesofagiene sau splenorenale)
- Scăderea sau dispariția variației calibrului venos în funcție de respirație (vena splenică, vena mezenterică superioară)
- Flux venos portal continuu nemodulat respirator la examenul echo Doppler
- Evidențierea fluxului hepatofugal la nivelul colateralelor prin metoda echo Doppler
- Schimbarea direcției, creșterea vitezei și volumul fluxului în v. porta și în v. splenică
- Creșterea indicelui de congestie  $> 0,1$ . Indicele de congestie este egal cu raportul dintre aria de secțiune transversală a v. porte și viteza măsurată prin echo Doppler
- Recanalizarea venei ombilicale
- Transformarea cavernoasă a v. porta
- Îngroșarea pereților v. biliare și a pereților gastrici

### Ultrasonografia endoscopică (55%)

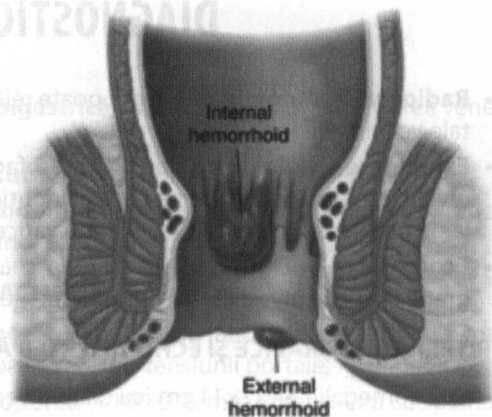
- Ecoendoscopia este o procedură performantă în gastroenterologie, utilizată pentru evaluarea esofagului.
- Această metodă vizualizează toate straturile esofagului, fapt ce permite depistarea precoce a varicelor esofagiene, excluderea cancerului esofagian, a esofagului Barrett și a altor patologii.
- Ecoendoscopia este foarte utilă pentru monitoring-ul pacienților înainte și după scleroterapie. Medicul apreciază dimensiunile venelor paraesofagiene și perforante în dinamica scleroterapiei.

**Fibroesofagogastroscoopia** permite depistarea dilatării varicoase a venelor esofagiene și gastrice (la 88% dintre bolnavi), fiind un semn veridic al hipertensiunii portale.

- Varicele esofagiene se dezvoltă în stratul submucos al peretelui esofagian.
- Dilatațiile venoase au predilecție pentru porțiunea inferioară a esofagului, continuându-se cu venectaziile din mucoasa gastrică.
- La examenul direct varicele esofagiene apar sub forma unor cordoane sinuoase submucoase de culoare albăstruiie.

**Rectoromanoscopia** pune în evidență dilatarea varicoasă a venelor apărute în urma colateralelor mezenterico-hemoroidale.

- Sub mucoasa rectului și a sigmei se atestă vene dilatate până la 6 mm.



## Tomografia computerizată (CT) și Rezonanța magnetică nucleară (RMN)

pot fi utilizate pentru:

- evaluarea varicelor esofagiene, gastrice și lienale,
- monitoring-ul scleroterapiei,
- excluderea proceselor tumorale în esofag și în alte organe.

## Explorări angiografice

În prezent se aplică 3 metode angiografice:

### 1. Portografia arterială indirectă

- Metoda permite evaluarea anatomiei sistemului port, prezența colateralelor, inclusiv a varicelor esofagiene
- În același timp metoda prezintă multiple *complicații*
- hemoragii arteriale sau formarea pseudoanevrismelor arteriale în locul puncției

### 2. Portografia transhepatică percutană (TIP)

Comparativ cu metoda precedentă, TIP evaluează nu numai anatomia sistemului port și prezența colateralelor, dar ne permite efectuarea embolizării varicelor.

#### • *Complicații*

- Hematom subcapsular hepatic
- Hemobilie
- Formarea biliomei
- Perforarea v.biliare

### 3. Flebografia hepatică

- Metoda facilitează vizualizarea venelor hepatice pentru aprecierea cauzelor postsinusoidale ale HP
- Prin această metodă este posibil a măsura presiunea venooclusivă, a efectua biopsia hepatică transvenoasă și procedura de șuntare (TIPS)
- Complicațiile sunt minimale:
  - Infecție sau hemoragie în locul puncției



RMN: Sistem venos portal  
cu varice esofagiene extensive (săgeți),  
varicele gastrice și lienale

# DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL AL DIFERITOR FORME ALE HP

Forme	Presiune portală	WHVP	Splenomegalie	Varice esofagiene	Ascită
1. HP prehepatică	↑	N	++	++	abs/(+)
2. HP intrahepatică	↑	N	+	++	(+)
• Presinusoidală	↑	↑	++	+++	+++
• Sinusoidală	↑↑	↑↑	++	+++	+++
• Postsinusoidală	↑↑	↑↑	++	+++	+++
3. HP posthepatică	↑	↑	+	++	++

## SECHELE ALE HP

### • SECHELE MORFOLOGICE ALE HP:

- Splenomegalie
- Circulație colaterală portocavală
- Formarea chisturilor limfatice în ficat
- Vasculopatie portală hipertensivă:
- gastropatie portală hipertensivă
- colonopatie portală hipertensivă

### • SECHELE HEMODINAMICE ALE HP:

- Creșterea debitului cardiac
- Intensificarea rezistenței periferice
- Sporirea frecvenței cardiace
- Elevarea tensiunii arteriale

### • SECHELE PATOFIZIOLOGICE ALE HP:

- Scăderea funcției de detoxicare
- Diminuare biotransformării
- Tulburări de coagulare
- Sindrom hepatopulmonar
- Tulburări endocrine și metabolice
- Drenaj limfatic insuficient
- Predispunere la infecții bacteriene
- Ascită

# TRATAMENTUL HP

## Tratamentul HP se efectuează pas-cu-pas:

- Determinarea cauzei HP și înlăturarea ei după posibilitățile.
  - **Tratamentul de urgență** al complicațiilor severe:
    - Hemoragiei gastroesofagiene
    - Encefalopatiei hepatice grave
  - **Tratamentul preventiv** al complicațiilor HP, care prevede:
- Profilaxia primară – este îndreptată spre prevenirea apariției hemoragiilor acute
  - Profilaxia secundară – este orientată spre preîntâmpinarea apariției recidivelor hemoragiilor din varicele esofagiene
  - Tratamentul HP se inițiază cu dieta hiposodată, nu mai mult de 5 – 6 g de sare pe zi, cu restricția lichidului până la 1,5l pe zi.

# TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL HP

## MEDICAMENTE ANTISECRETORII:

- **Somatostatina** – inhibă secreția hormonilor care cauzează vasodilatația splanhnică și diminuează HP prin vasoconstricție
- *Posologie:* se începe cu introducerea a 250 mcg i/v în bolus, cu prelungirea tratamentului i/v 250 mcg/oră; se recomandă pacienților cu risc înalt de dezvoltare a hemoragiei;
- Se referă la clasa C (după FDA).
- **Octreotidul** – este un analog sintetic al somatostatinei, acționează la nivelul receptorilor somatostatinei, inhibă secreția somatotropinei, glucagonului, peptidului vasointestinal (VIP), peptidului gastrointestinal (GIP) și posedă alte efecte endocrine și nonendocrine.
- *Posologie:* 50 mcg/oră i/v
- *Reacții adverse:* grețuri, dureri abdominale, diaree, hiposau hiperglicemie, bradicardie, aritmii, sludge- sindrom, hipotiroidism; se indică cu precauție pacienților cu insuficiență renală.
- Se referă la clasa B (după FDA).



# TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL HP

## MEDICAMENTE CARE REDUC PRESIUNEA PORTALĂ PRIN SCĂDEREA FLUXULUI PORTAL:

- **Blocanții  $\beta$ -adrenergici neselectivi:**
- **Propranololul (Anaprilina)** reduce fluxul portal prin scăderea debitului cardiac (blocarea receptorilor  $\beta_1$ ) și prin vasoconstricție splanhnică (blocarea receptorilor  $\beta_2$ ).  $\beta$ -blocantele diminuează riscul primului episod de hemoragie variceală cu 45% și al deceselor prin hemoragie cu 50%; scade riscul de resângere cu 40%.
- *Dozele* de Propranolol necesită individualizare. Inițial se administrează 20 mg/12 ore, iar după 3-4 zile acestea vor fi crescute sau scăzute, urmărindu-se reducerea frecvenței cardiace cu 25%. Doza administrată în mod curent este de 80 mg/zi (40 mg  $\times$  2 ori/zi).
- Se recomandă monitoring-ul TA și al pulsului, TA sistolică  $>90$ mmHg, pulsul  $>55$ b/min.
- Circa 25-36% dintre bolnavi nu răspund la terapia cu propranolol, în pofida unei blocade  $\beta$ -adrenergice sistemice.
- **Nadolol** - doza inițială 10mg la fiecare 12 ore, nu mai mult de 20mg/zi.
- **Timolol** – doza inițială 10mg, se mărește până la 20-40mg /zi.
- *Contraindicații:* hipersensibilitate, insuficiență cardiacă, șoc cardiogen, dereglări de conductibilitate AV, la bolnavii astmatici, în obstrucții pulmonare cronice severe, psihoze severe.
- *Contraindicații relative:* bradicardie sinusală, diabet insulinodependent, hipertiroidism.

## MEDICAMENTE CARE REDUC PRESIUNEA PORTALĂ PRIN SCĂDEREA REZISTENȚEI VASCULARE PORTOHEPATICE:

- **Nitrații organici** scad presiunea portală prin scăderea rezistenței colateralelor și a rezistenței intrahepatice.
- Deosebim nitrați organici cu durată scurtă (**Nitroglicerina**) și cu durată lungă (**Izosorbid dinitrat**, **Izosorbid 5-mononitrat**).
- Izosorbidul dinitrat și Izosorbid 5-mononitrat determină o reducere marcată a gradientului portal (HVPG) la administrarea acută (20-40 mg/zi).

- Efectul este mai redus la administrare cronică, din cauza apariției toleranței la nitrați.
- *Dozele administrate:*40-60 mg/zi.
- **Molsidomina** – medicament antianginos, cu efect predominant vasodilatator pe sistemul venos, induce venodilatație, cu scăderea debitului cardiac și a tensiunii arteriale medii, cu vasoconstricție arterială splanhnică; are efecte hemodinamice asemănătoare nitraților, dar cu avantajul că nu determină toleranță.
- *Doza de 8 mg de Molsidomină de 2 ori/zi reduce gradientul de presiune porto-hepatică cu 40%.*

#### **MEDICAMENTE CARE REDUC PRESIUNEA PORTALĂ PRIN MECANISME INCOMPLET ELUCIDATE:**

- **Diuretice:** Furosemid, Spironolactonă.
- Spironolactona (doza de 100 mg/zi) are efect hipotensiv portal prin două mecanisme: reducerea volumului plasmatic (atenuând circulația hiperdinamică ) și prin efectul antifibrotic (diminuând rezistența la flux).
- Spironolactona menține și accentuează efectele hemodinamice ale nitraților și  $\beta$ -blocantelor.
- **Blocanții canalelor de calciu:** Verapamil, Nifedipină
- **Inhibitorii enzimei de conversie:** Captopril, Enalapril, Lizinopril
- **Antagoniștii receptorilor angiotensinei:** Lozartan 15 mg/zi
- **Antagoniștii receptorilor 5-hidoxitriptamină:** Ketanserina, Ritanserina reduc presiunea portală prin scăderea rezistenței portocolaterale, fără a determina modificarea tensiunii arteriale sistemice.

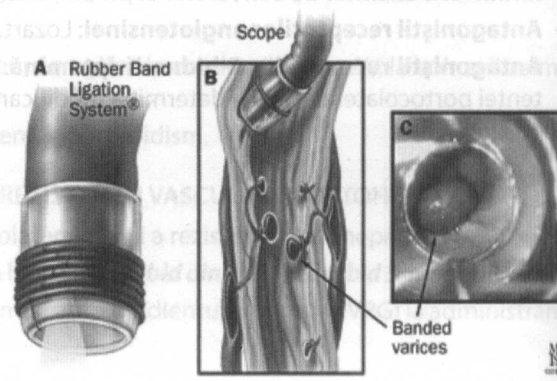
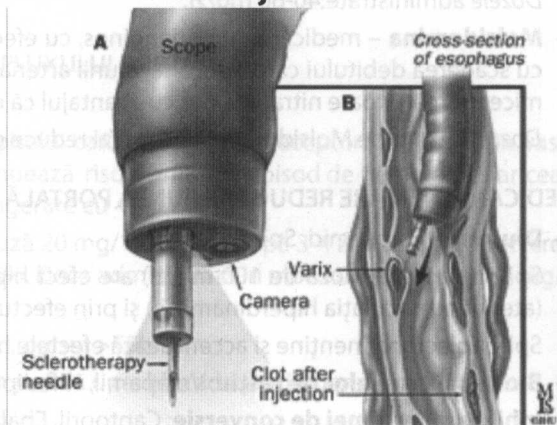
# TRATAMENTUL HP ȘI PROFILAXIA COMPLICAȚIILOR

## Tratamentul endoscopic în profilaxia primară a HP

- **Scleroterapia** nu se recomandă pentru profilaxia primară a hemoragiilor.
- **Ligaturarea** variceală endoscopică nu se recomandă ca procedură de rutină pentru prevenirea primară a hemoragiilor.
- Această metodă poate fi aplicată numai la pacienții cu gradul III al varicelor, care au contraindicații pentru tratamentul cu  $\beta$ -blocante.

## Profilaxia secundară pentru prevenirea recidivelor hemoragiilor variceale

- Tratamentul cu  **$\beta$ -blocante neselective**
- **Scleroterapia endoscopică**: se recomandă 4-5 cure de tratament, cu interval de o săptămână dintre ele, efect pozitiv se constată la 70% de pacienți
- **Ligaturarea variceală endoscopică (EVL)** se consideră drept tratament de elecție pentru prevenirea recidivelor hemoragiilor.
- Se recomandă 2-4 cure de tratament cu interval de 7-14 zile.
- Pacienților cu ineficiența tratamentului farmacologic li se recomandă combinația EVL cu  $\beta$ -blocante neselective.



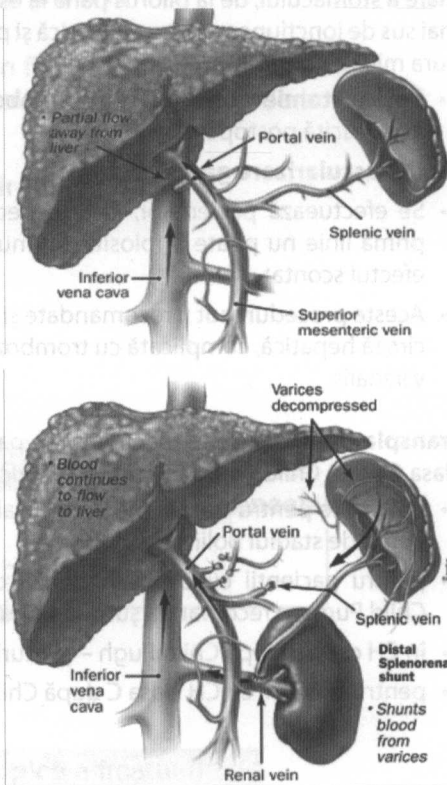
# METODE CHIRURGICALE DE PROFILAXIE SECUNDARĂ A HEMORAGIILOR

## Șunturi decompressive:

- **Șunt sistemic portal total**
- **Șunt porto-caval**
- **Șunt mezo-caval**
- **Șunt spleno-renal** central în prezent are indicații limitate, având complicații multiple: progresarea insuficienței hepatice, a encefalopatiei, dezvoltarea trombozelor în regiunea mezocavală sau splenorenal, mortalitatea intraoperatorie 10%
- **Șunt sistemic portal parțial** este eficient când diametrul se menține constant 8 mm.

## Șunturi selective:

- Se utilizează mai frecvent pentru decompresia varicelor gastroesofagiene.
- Encefalopatia se dezvoltă mai rar versus șunturile totale, dar poate să survină ascita, mortalitatea intraoperatorie – 6%
- **Șunt spleno-renal distal**
- **Șunt coronar-caval**

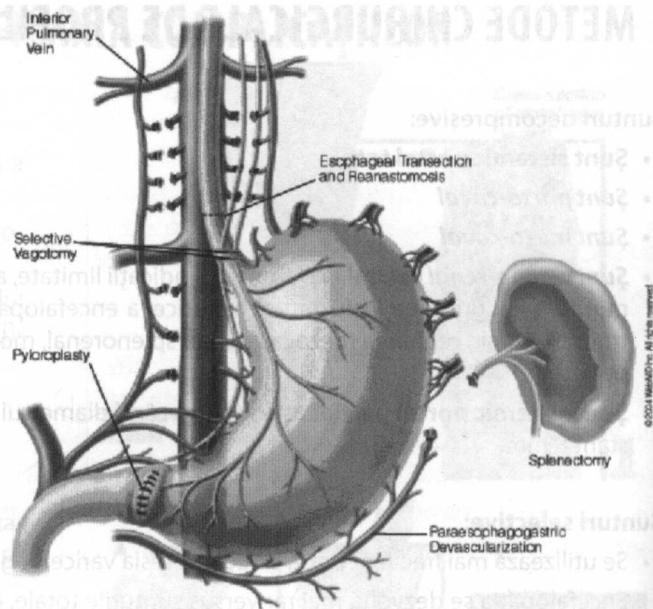


**Proceduri de devascularizare** se realizează pe curbura mare a stomacului, de la pilorus până la esofag, cu 7 cm mai sus de joncțiunea esofago-gastrică și pe 2/3 din curbura mică a stomacului. Include:

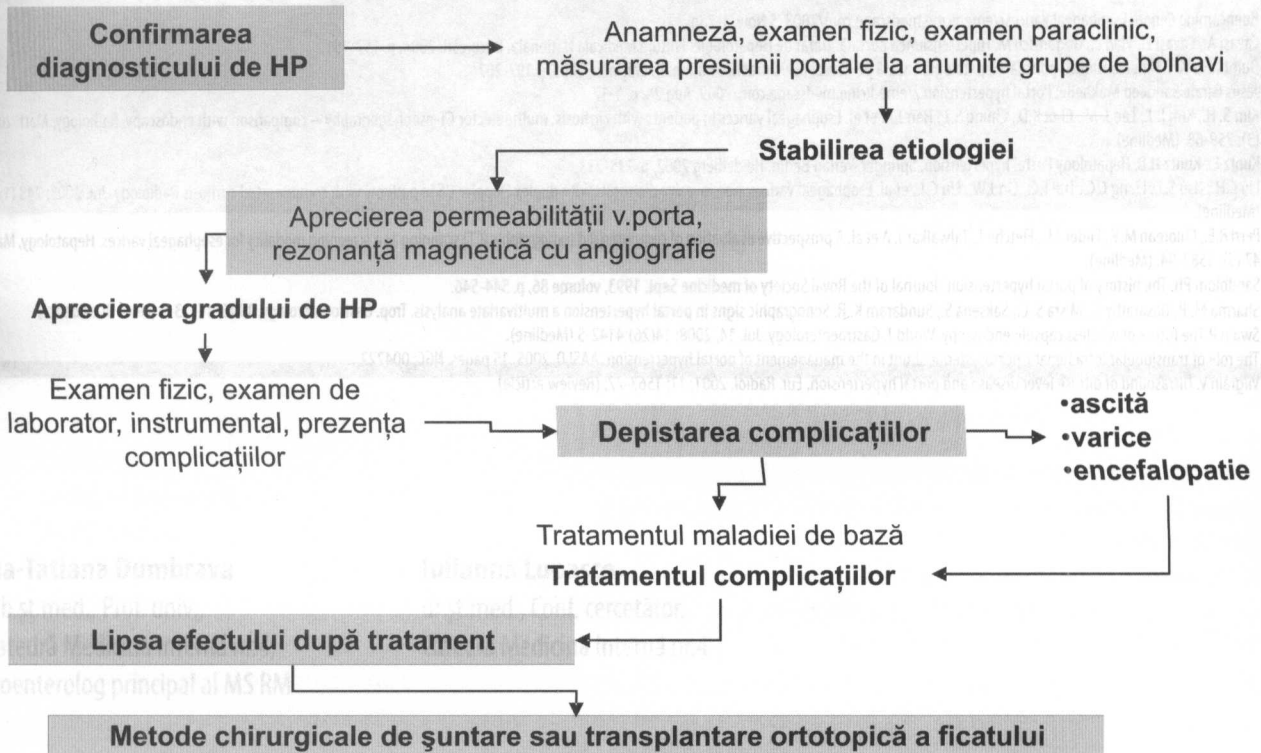
- **Splenectomie** (se complică cu tromboza v. porta în 20%, ascită postoperatorie)
- **Devascularizare gastroesofagiană**
- Se efectuează pacienților, la care decompresia de primă linie nu poate fi folosită sau nu a înregistrat efectul scontat.
- Aceste proceduri pot fi recomandate și bolnavilor cu ciroză hepatică, complicată cu tromboza v. porta sau v. lienalis.

**Transplantul hepatic** se efectuează la pacienții cu CH clasa C după Child Pugh și hemoragii variceale repetate

- Indicațiile pentru tratament chirurgical sunt dependente de stadiul bolii:
- pentru pacienții cu ciroză hepatică clasa A după Child Pugh se recomandă șunturi chirurgicale;
- în CH clasa B după Child Pugh – șunturi chirurgicale sau TIPs;
- pentru bolnavii cu CH clasa C după Child Pugh – TIPs sau transplant hepatic.



# MANAGEMENT-UL PACIENTULUI CU HP



# BIBLIOGRAFIE:

1. Buencamino Cenon. Esophageal Varices//emedicine.medscape.com/2008, 5 Nov. 1-78p.
2. Cavași A., Cavași E., Vlad L., Grigorescu M. Hipertensiunea portală. Tratat de Hepatologie. Editura Medicala Nationala. Bucuresti. 2004. p. 157-191.
3. Dumbrava V.-T. Hipertensiunea portală. Hepatologia bazată pe dovezi (Ghid practice național). Chișinău, 2005, p.197-207.
4. Jesus Carale Sandeep Mukhejle. Portal hypertension.//emedicine.medscape.com/2009. Aug.24, p. 1-17.
5. Kim S. H., Kim I. J., Lee J. M., Choi K.D., Chung S.J., Han J.K. et al. Esophageal varices in patients with cirrhosis: multidetector CT-esophagography – comparison with endoscopy. Radiology, Mart. 2007, 242 (3): 759-68. (Medline).
6. Kuntz E., Kuntz H.D. Hepatology Portal hypertension. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2002, p. 215-233.
7. Liu C.H., Hsu S.J., Liang C.C., Tsai F.C., Lin J.W., Liu C.J., et al. Esophageal varices: non invasive diagnosis with duplex Doppler US in patients with compensated cirrhosis Radiology. Jul. 2008; 248 (1): 132-9. (Medline).
8. Perri R.E., Chiorean M.V., Filder J.L., Fletche J., Talwalkar J. A et al. A prospective evaluation of computerized tomographic (CT) scanning as a screening modality for esophageal varices. Hepatology, May, 2008, 47 (5), 1587-94. (Medline).
9. Sandblom Ph. The history of portal hypertension. Journal of the Royal Society of medicine Sept. 1993, volume 86, p. 544-546.
10. Sharma M. P., Dasarathy S., Misra S. C., Saksena S., Sundaram K. R. Sonographic signs in portal hypertension a multivariate analysis. Trop. Gastroenterology, 1996; 17: 23-9 (Level III evidence).
11. Swain P. The future of wireless capsule endoscopy. World J. Gastroenterology. Jul. 14, 2008; 14(26):4142-5 (Medline).
12. The role of transjugular intra hepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. AASLD, 2005, 15 pages, NGC: 004222.
13. Vilgrain V. Ultrasound of diffuse lever disease and portal hypertension. Eur. Radiol. 2001; 11: 1563-77. (Review article).

# ASCITA

**Vlada-Tatiana Dumbrava**  
dr.hab.șt.med., Prof. univ.,  
șef Catedră Medicină Internă nr.4,  
gastroenterolog principal al MS RM

**Iulianna Lupașco**  
dr.șt.med., Conf. cercetător,  
Catedra Medicină Internă nr.4

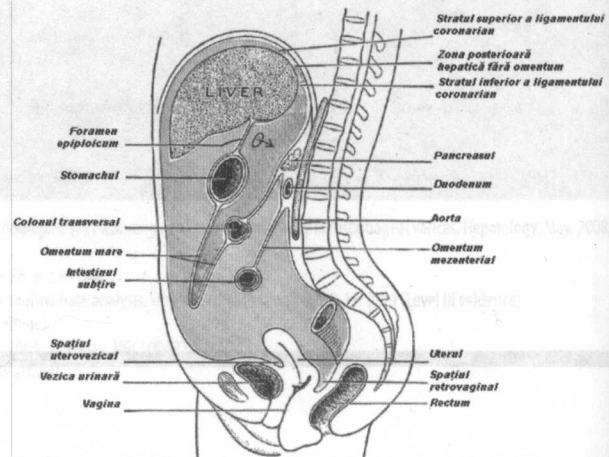


# DEFINIȚIA ȘI EPIDEMIOLOGIA ASCITEI

- **Ascita reprezintă o acumulare patologică de lichid în cavitatea abdominală cauzată de diferite maladii.**
- Cuvântul "ascită" este de origine grecească și are semnificația "sac".

Ascita se dezvoltă în:

- **Ciroze hepatice – 75-81%**
- **Procese canceromatoase – 10%**
- **Insuficiență cardiacă – 3%**
- **Tuberculoză – 2%**
- **Dializă – 1%**
- **Maladii pancreatice – 1%**
- **Altele – 2%**
- În normă la bărbați nu se depistează lichid intraperitoneal.
- La femei, în funcție de ciclul menstrual, se acumulează până la 20ml de lichid.
- Ascita apare mai frecvent la pacienții cu ciroză hepatică (CH) – 20-60%.
- Ascita se dezvoltă la pacienții cu CH compensată, de diferită etiologie, în 35-50%, timp de 5 ani; la pacienții cu CH decompensată ascita survine mult mai frecvent.
- La pacienții cu CH, după apariția primului episod de ascită, mortalitatea peste 3 ani constituie ~30%.
- La pacienții cu ascită refractară supraviețuirea peste un an după dezvoltarea ascitei este <50%.



# CAUZELE ASCITEI

Ascită cu peritoneum normal	Ascită cu afectarea peritoneului (GSAA <1,1g/dl)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hipertensiune portală</b> (GSAA -gradient serum-ascitic al albuminei &gt;1,1g/dl)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ficat de stază, insuficiență cardiacă cu stază, pericardită constrictivă, insuficiență tricuspidală, sindrom Budd-Chiari</li> <li>• Maladii hepatice, ciroză hepatică, hepatită alcoolică, insuficiență hepatică fulminantă, metastaze hepatice masive</li> </ul> </li> <li>• <b>Hipoalbuminemie</b> (GSAA&lt;1,1g/dl)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrom nefrotic</li> <li>• Enteropatie cu deficiență proteică</li> <li>• Malnutriție severă cu anasarcă</li> </ul> </li> <li>• <b>Alte cauze:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ascită hiloasă</li> <li>• Ascită pancreatică</li> <li>• Ascită biliară</li> <li>• Ascită nefrogenă</li> <li>• Ascită uremică</li> <li>• Maladii ovariene</li> <li>• Mixedem</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Infecții</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peritonită bacteriană</li> <li>• Peritonită tuberculoasă</li> <li>• Peritonită micotică</li> <li>• HIV asociat cu peritonită</li> </ul> </li> <li>• <b>Procese maligne</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinomatoză peritoneală</li> <li>• Mezoteliom primar</li> <li>• Pseudomixom peritoneal</li> <li>• Carcinom hepatocelular</li> </ul> </li> <li>• <b>Alte condiții rare</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febra mediteraneană</li> <li>• Vasculite</li> <li>• Peritonită granulomatoasă</li> <li>• Peritonită eozinofilică</li> </ul> </li> </ul>

# PATOGENEZA ASCITEI

La formarea ascitei contribuie:

## **Factori mecanici**

### • **Creșterea presiunii hidrostactice**

- Hipertensiune portală
- Stenoza v.cava inferior la nivelul diafragmei
- Dereglări morfofuncționale la nivelul v.hepatică

### • **Reducerea presiunii coloidal-osmotice**

- La pacienții cu CH presiunea coloidal-osmotică este joasă (sinteza dereglată a albuminei, pierderea proteinei în cavitatea abdominală, diluția volumului vascular)
- Pentru apariția ascitei, concentrația critică a albuminei în plasma trebuie să fie de ~30g/l.

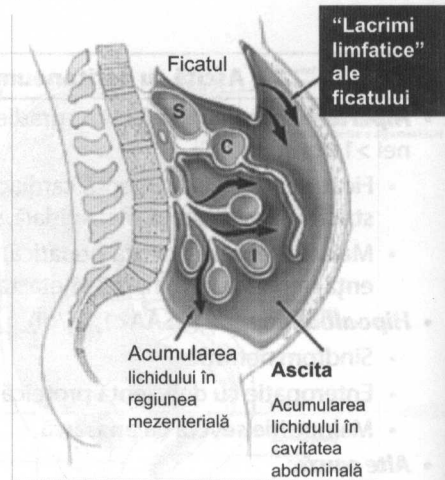
### • **Dereglarea permeabilității capilarelor**

- Creșterea permeabilității capilarelor poate fi cauzată de nivelul crescut al endotoxinelor, de reacțiile inflamatorii, de dereglări imunologice.
- Ca rezultat, prin membrana capilarelor proteinele nimeresc în lichidul peritoneal.

### • **Insuficiența drenajului limfatic**

- În formarea ascitei un rol important îl deține dezechilibrul limfatic.
- În normă, ductul toracic limfatic are posibilitatea de a filtra 0,8-1,5 l/zi.
- În cazurile patologice această capacitate de filtrare crește de 5-10 ori.
- Dacă producerea limfatică este mai mare decât posibilitățile filtrării limfatice, se dezvoltă *dezechilibrul limfatic* (*dezechilibrul "forțelor Starling"*) și limfa se drenează prin toată suprafața ficatului în cavitatea abdominală (ficatul "plânge cu lacrimi limfatice").

## **Factori biochimici**

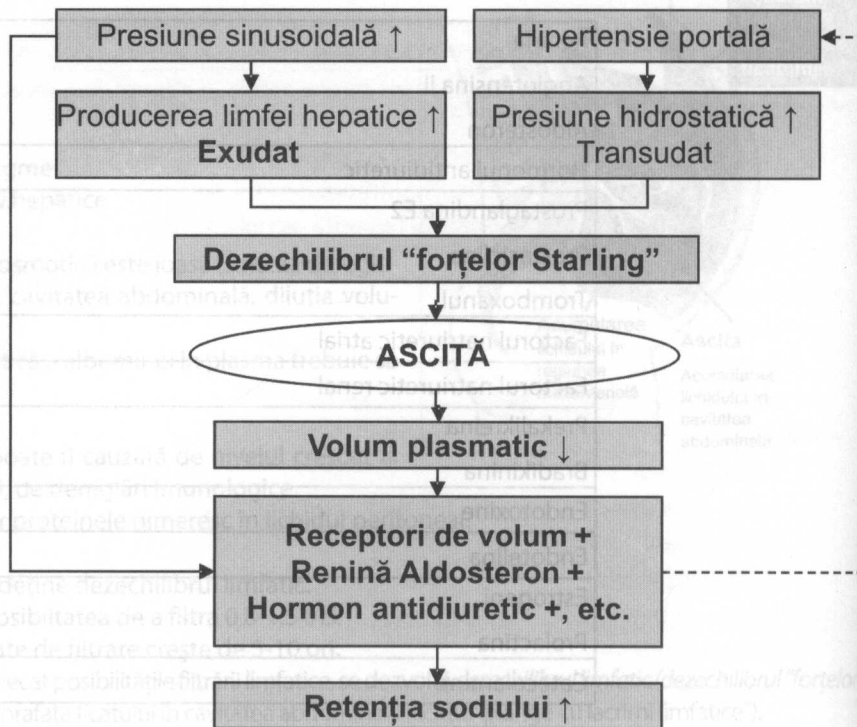


# FACTORI BIOCHIMICI CARE CONTRIBUIE LA DEZVOLTAREA ASCITEI

Renina	↑
Angiotensina II	↑
Aldosteron	↑, N
Hormonul antidiuretic	↑
Prostaglandina E2	↓
Prostaciclina	↓
Tromboxanul	↑
Factorul natriuretic atrial	↓, N
Factorul natriuretic renal	?
Prekalikreina	↓
Bradikinina	↓
Endotoxine	↑
Endotelina	↑
Estrogeni	↑, ?
Prolactina	↑, ?
Catecolamine	↑

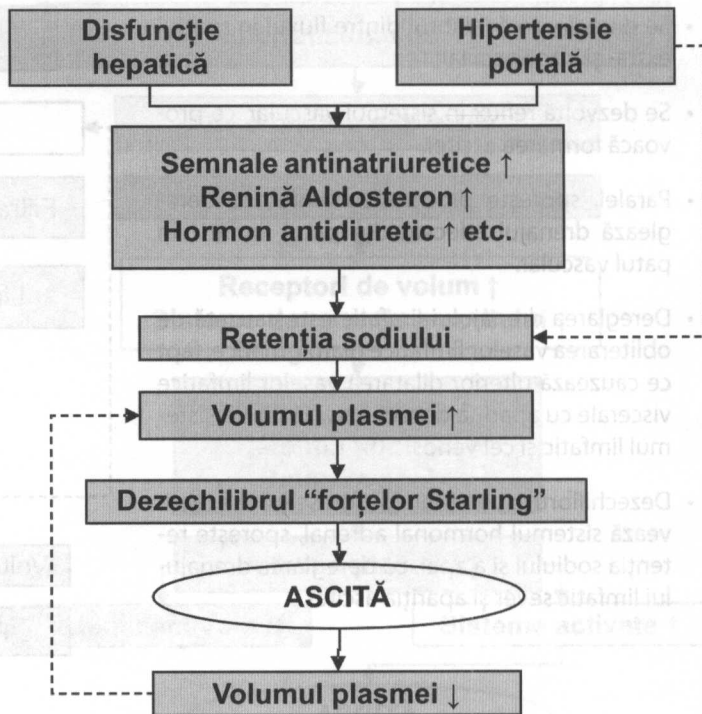
# TEORIA INSUFICIENȚEI VOLUMULUI CIRCULATOR EFECTIV (UNDERFLOW)

- Această teorie este bazată pe **sechestrarea (vasodilatare) primară anormală a lichidului în circulația splanhnică vasculară**, fapt ce provoacă HP cu diminuarea ulterioară a volumului circulator efectiv.
- Se **activează sistemul renină-angiotenzină-aldosteron** și sistemul nervos simpatic și, în rezultat, se dezvoltă retenția sodiului și a apei cu dezvoltarea ulterioară a ascitei.



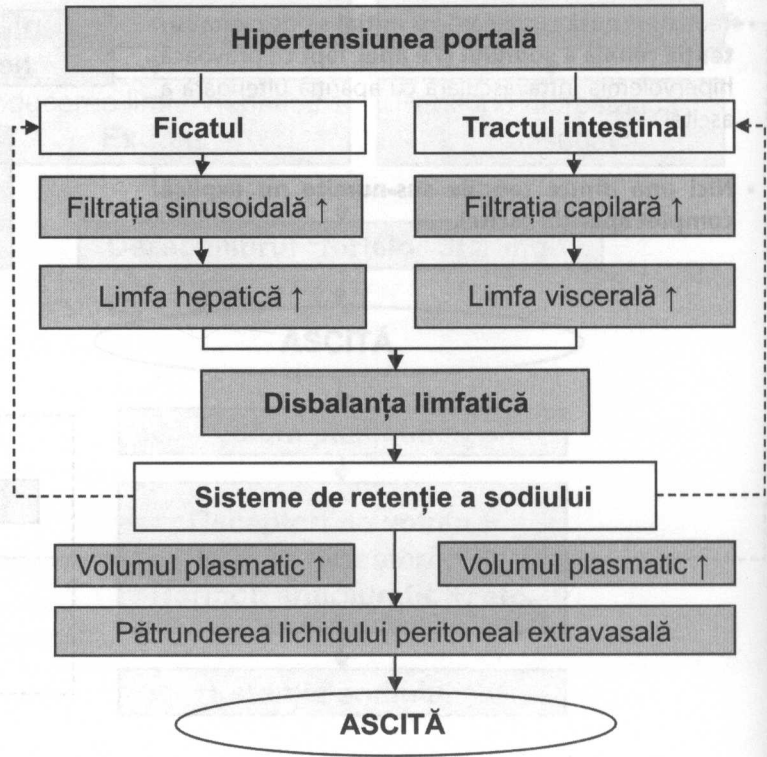
# TEORIA CREȘTERII VOLUMULUI CIRCULATOR EFECTIV (OVERFLOW)

- Teoria în cauză sugerează că **inițial** se dezvoltă **retenția renală a sodiului și a apei**, fapt ce provoacă hipervolemia intravasculară cu apariția ulterioară a ascitei.
- **Nici una dintre teoriile sus-numite nu explică complet apariția ascitei.**



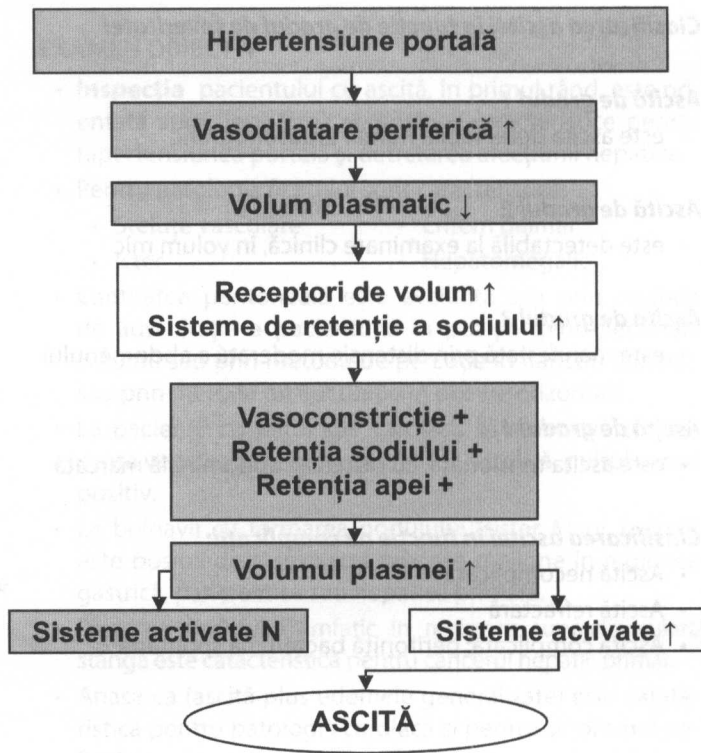
# TEORIA DEZECHILIBRULUI LIMFATIC

- Se dereglează echilibrul dintre fluxul în spațiul extra- și intravascular.
- Se dezvoltă reflux în sistemul vascular, ce provoacă formarea ascitei.
- Paralel, sporește producerea limfei, se dereglează drenajul adecvat din patul limfatic în patul vascular.
- Dereglarea drenajului limfatic este cauzată de obliterarea vaselor limfatice diafragmatice, fapt ce cauzează ulterior dilatarea vaselor limfatice viscerale cu apariția dezechilibrului dintre sistemul limfatic și cel venos.
- Dezechilibrul sus-numit progresaază, se activează sistemul hormonal adrenal, sporește retenția sodiului și a apei, cu dereglarea drenajului limfatic sever și apariția ascitei.



# TEORIA VASODILATAȚIEI PERIFERICE ARTERIALE

- Această teorie include componentele din teoriile enunțate anterior.
- Hipertensiunea portală provoacă vasodilatație care cauzează descreșterea fluxului arterial efectiv.
- Pe parcursul progresării bolii, sporește excitația neuro-hormonală cu retenția sodiului, cu mărirea ulterioară a volumului plasmatic
- Se dezvoltă hipervolemia, cu fluxul lichidului în cavitatea peritoneală - ascita
- Această teorie prevede că, la pacienții cu CH în stadiile inițiale predomină mecanismele reflectate în teoria "underflow", în stadiile tardive predomină mecanismele din teoria "overflow".
- Pînă în prezent nu este clar fenomenul apariției ascitei.
- Există date că NO, epinefrina, norepinefrina, hipoalbuminemia sunt implicate în dezvoltarea ascitei.





# CLASIFICAREA ASCITEI

## ***Clasificarea ascitei în funcție de gradul de severitate:***

### ***Ascită de gradul 1***

- este ascita detectabilă numai ultrasonografic

### ***Ascită de gradul 2***

- este detectabilă la examinare clinică, în volum mic

### ***Ascită de gradul 3***

- este manifestată prin distensie moderată a abdomenului

### ***Ascită de gradul 4***

- este ascita tensionată, cu distensie abdominală marcată

## ***Clasificarea ascitei în funcție de complicații:***

- Ascită necomplicată
- Ascită refractară
- Ascită complicată: peritonită bacteriană spontană

# EXAMENUL CLINIC AL PACIENTULUI CU ASCITĂ

## DATE ANAMNESTICE

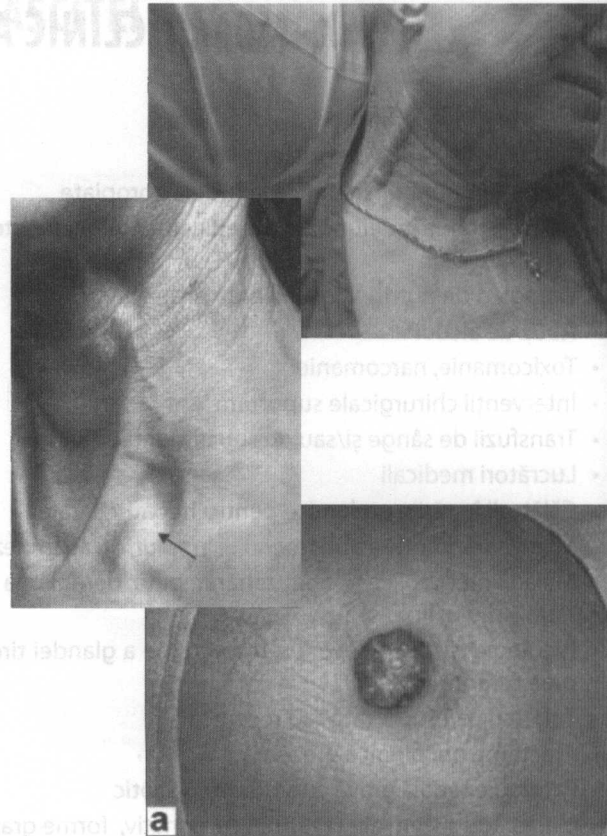
- Afecțiuni hepatice preexistente
- Prezența unor boli hepatice la rudele apropiate
- Administrarea îndelungată a medicamentelor cu potențial hepatotoxic
- Dereglări de nutriție (insuficiență proteică)
- Abuz de alcool
- Toxicomanie, narcomanie
- Intervenții chirurgicale suportate
- Transfuzii de sânge și/sau de substituenți de sânge
- Lucrători medicali
- Călătorii în țările endemice pentru hepatite virale
- Mărirea tranzitorie a abdomenului în volum în anamneză
- Maladii metabolice (diabet zaharat, gută, dereglarea metabolismului lipidic)
- Patologie cardiacă severă sau afecțiune a glandei tiroide preexistentă
- Tuberculoză suportată sau recentă
- Afecțiune oncologică prezentă
- Patologie renală gravă cu sindrom nefrotic
- Maladii de sistem ale țesutului conjunctiv, forme grave

## EXAMEN OBIECTIV

- **Inspekția** pacientului cu ascită, în primul rând, este orientată spre depistarea semnelor caracteristice pentru hipertensiunea portală și detrectarea afecțiunii hepatice.
- Pentru patologia ficatului sunt caracteristice:
  - Steluțe vasculare
  - Eritem palmar
  - Icter
  - Hepatomegalie
- Cantitatea peritoneală este evaluată sau prin metoda de auscultație a pacientului în poziția geno-pectorală (120ml) sau prin metoda de percuție în flancuri (500ml), sau prin metoda de fluctuație în poziție orizontală.
- La pacienții cu patologie cardiacă se apreciază turgescența venelor gâtului și pulsația lor sistolică, pulsul venos pozitiv.
- La bolnavii cu formarea nodulului "sister Mary Joseph" este posibil de a suspecta procese maligne în regiunea gastrică, pancreatică sau hepatică primară.
- Prezența nodulului limfatic în regiunea supraclaviculară stângă este catacteristică pentru cancerul hepatic primar.
- Anasarca (ascită plus edemele generalizate) este carateristică pentru patologia cardiacă și pentru sindromul nefrotic.

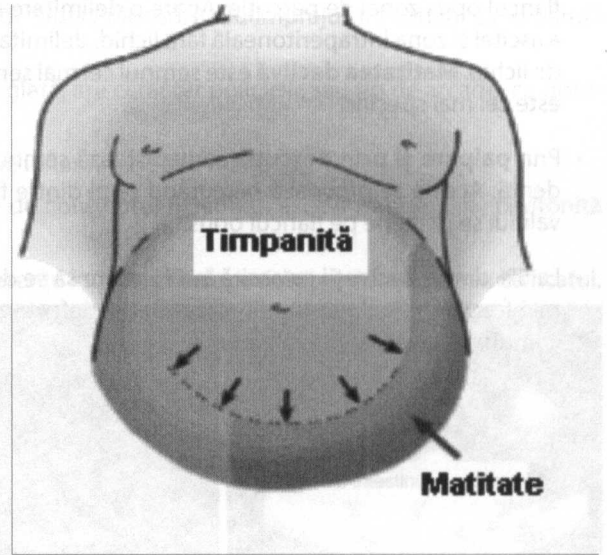
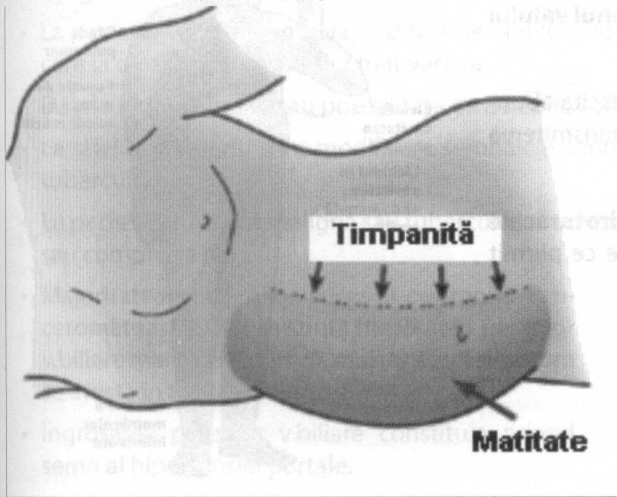
## EXAMENUL OBIECTIV

- Prezintă un abdomen extins în volum, din cauza lichidului în cavitatea peritoneală
- În ascita gradul I – abdomenul nu este vizual mărit în volum.
- În ascita de gradul II – abdomenul în ortostatism este similar cu o desagă.
- În ascita de gradul III, abdomenul este proeminent, mărit moderat în volum.
- În ascita de gradul IV, abdomenul este considerabil mărit în volum,  
• tensionat;
- ombilicul este proeminent, iar pe măsură ce cantitatea de lichid crește, se remarcă protruzia herniilor ombilicale, inghinale sau femorale;
- în acest stadiu se evidențiază vene abdominale dilatate, care se răspândesc de la ombilic și nu dispar după diminuarea ascitei (caracteristic pentru circulația portocavă) sau vene dilatate pe flancuri, care apar ca urmare a compresiunii venei cave inferioare de lichidul ascitic și dispar după reducerea ascitei (circulația cavocavă).
- În ciroza hepatică cu ascită, ficatul și splina pot fi palpate prin metoda balotării.

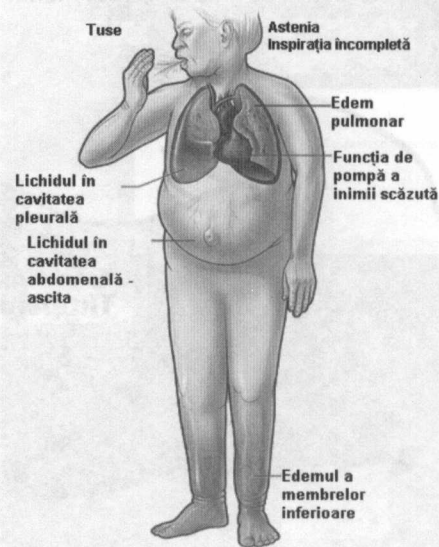
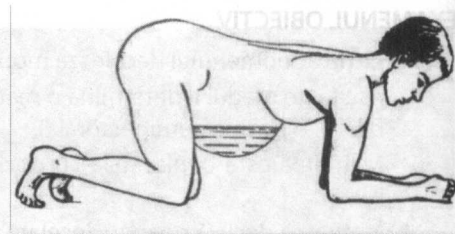


## EXAMENUL OBIECTIV

- **Percuția** abdomenului decelează modificări, în funcție de cantitatea lichidului ascitic.
  - Ascita de gradul II determină o matitate declivă (pe flancuri în decubit dorsal, în hipogastru în ortostatism și periumbilical în poziție genupectorală).
  - Matitatea este deplasabilă cu poziția (prin întoarcerea bolnavului în decubit lateral stâng flancul stâng va deveni mat).
  - Matitatea declivă poate fi decelată clinic în prezența unei cantități de lichid de peste 1000 ml.
  - În ascita de gradul III, abdomenul devine difuz mat.



- **Cantitatea peritoneală** se apreciază fie prin metoda de **auscultație** a pacientului în poziție geno-pectorală (120ml), fie prin metoda de percuzie în flancuri (500ml), fie prin metoda de fluctuație în poziție orizontală.
- Cantitățile mici de ascită pot fi detectate prin **combinarea percuziei cu auscultația abdominală**. După 5 minute de decubit ventral, pacientul este așezat în poziție genupectorală. Se percutează repetat, cu intensitate constantă pe unul dintre flancuri și se începe auscultația în poziția cea mai declivă abdominală (zona periombilicală). Stetoscopul se mută treptat spre flancul opus zonei de percuzie. Apare o delimitare între zona de acumulare a ascitei și zona intraperitoneală fără lichid, delimitare corelată cu cantitatea de lichid. **Matitatea declivă** este semnul cel mai sensibil, iar **semnul valului** este cel mai specific.
- Prin **palpare și prin percuzie** se depistează semnul valului în ascita abundentă. Acesta se provoacă percutând unul dintre flancuri, iar transmiterea valului se percepe pe flancul opus.
- La 5% dintre pacienții cu ascită în CH poate să se determine **hidrotoracele** mai frecvent pe dreapta, din cauza unor defecte diafragmatice ce permit comunicarea cu cavitatea pleurală

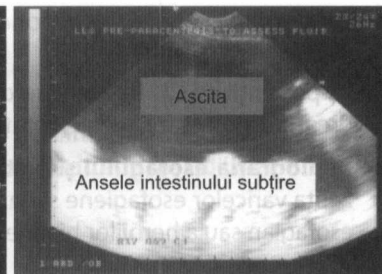
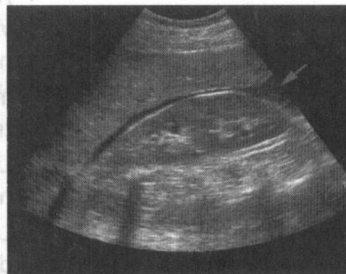


# INDICĂȚII

## INVESTIGAȚIILE PARACLINICE ÎN ASCITĂ

### ULTRASONOGRAFIA ABDOMINALĂ

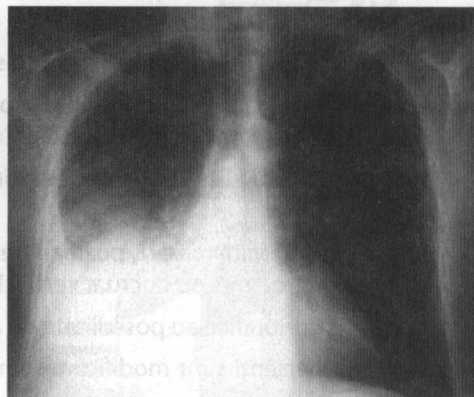
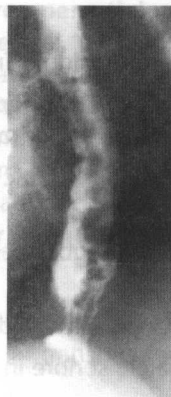
- Este metoda cea mai simplă pentru depistarea lichidului în cavitatea abdominală în cantități mici, de 5-10ml.
- Ascita necomplicată este omogenă, ușor mobilă, nu deplasează organele adiacente, dar se localizează printre ele, cu conturarea clară a marginilor organelor în cavitatea peritoneală.
- Cantitatea mică de lichid se colectează în spațiul hepatic posterior "bursa Morison" sau împrejurul ficatului ca o bandă ecogenă.
- La pacienții cu ascită masivă, poziția intestinului subțire este dereglată, are caracter policiclic sau tip de arcade, cu dislocare la o parte de mezou fluctuat vertical.
- Datele ultrasonorafice au posibilitate de a depista ascita de origine inflamatorie sau malignă.
- La stfel de pacienți sunt modificare semnalele sonore în funcție de conținutul lichidului ascitic (sânge, bilă, peritonită tuberculoasă).
- La pacienții cu ascită malignă sau tuberculoasă se vizualizează aderențe între organele cavității abdominale sau cu ficatul, sau compresia lor.
- Majoritatea pacienților cu ascit-peritonită canceromatoasă (95%) prezintă îngroșarea pereților v.biliare mai mult de 3mm, mai rar acest simptom se atestă în ascita benignă (82%).
- Îngroșarea pereților v.biliare constituie primul semn al hipertensiiei portale.



# INVESTIGAȚIILE PARACLINICE ALE PACIENTULUI CU ASCITĂ

## TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ:

- Ascita se depistează foarte bine în timpul CT sau la imaginea rezonanței magnetice nucleare (RMN).
- În ascita minimală lichidul se localizează în spațiul perihaptic drept sau în spațiul subhepatic posterior, sau în spațiul Douglas.
- În ascita malignă se vizualizează noduli limfatici asociați cu masele infiltrative din intestin, ovare sau pancreas.
- La asemenea pacienți lichidul se colectează în bursa mare și mică a omentului
- La bolnavii cu ascită benignă lichidul se colectează numai în bursa mare a omentului.



## RADIOGRAFIA:

### • Radiografia cutiei toracice

- La pacienții cu CH frecvent se depistează hidrotorax din dreapta, atelectaze bazale, rotația și deplasarea inimii.
- **Radiografia esofagului și a stomacului** apreciază prezența varicelor esofagiene și gastrice, a refluxului gastroesofagian sau a herniilor hiatale ori diafragmale.

### • Radiografia abdominală

- Apreciază elevarea diafragmei, deplasarea organelor cavității abdominale din poziția normală, limitele lor fiind neclare (ficatul, intestinul subțire și gros).
- În bazinul mic lichidul ascitic se acumulează în spațiul retrovezical și paravezical.
- Lichidul ascitic se acumulează pericolecistic și se creează imaginea urechilor de câine sau simptomul "Mickey mouse".
- La pacienții cu ascită evidentă, frecvent (90%) se depistează deplasarea medială a cecului și a colonului ascendent.

## PARACENTEZA DIAGNOSTICĂ

### Indicații

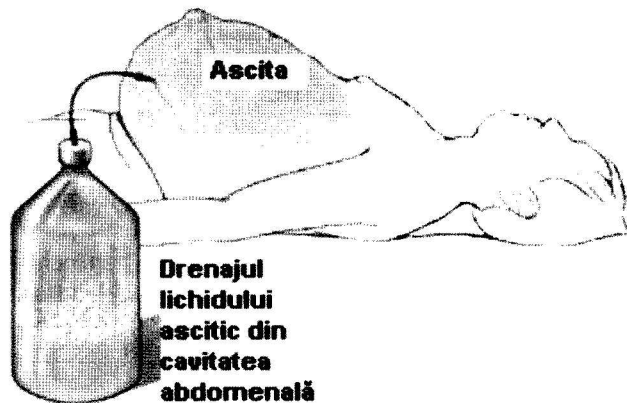
- Ascită la debut
- Pacienții cu ascită, la care se instalează deteriorarea clinică (aparitia bruscă sau accentuarea encefalopatiei hepatice sau a insuficienței renale)
- Suspecție de peritonită bacteriană spontană
- Ascită refractară
- Suspecție de malignizare, tuberculoză și alte patologii rare (boli hematologice, granulomatoză etc)

### Contraindicații absolute:

- Abdomen acut, care necesită tratament chirurgical urgent.

### Contraindicații relative:

- Trombocitopenie severă  $<20000\text{mm}^3$
- Dacă paracenteza diagnostică este necesară, se recomandă infuzia plasmei proaspăt congelate (1 doză înainte și 1 doză în timpul paracentezei).
- La pacienții cu trombocitopenie mai gravă, se adaugă infuzia masei trombocitare în doză individuală.
- Sarcina
- Distensia vezicii urinare



- Celulită marcată a peretelui abdominal
- Distensie abdominală evidentă
- Conglomerate intraabdominale de etiologie neclară

## LAPAROSCOPIA

- Se efectuează în cazuri neclare, dacă se suspectează ascita malignă sau tuberculoasă, sau alte maladii mai rar întâlnite.



# INVESTIGAȚIILE PARACLINICE ÎN ASCITĂ

## EVALUAREA LICHIDULUI ASCITIC

### Aspectul macroscopic:

- Lichidul ascitic are culoare diferită, în funcție de cauza bolii.
- Lichidul ascitic la majoritatea pacienților este opalescent – serocitrin.
- La pacienții cu icter, lichidul ascitic este galben închis.
- După o traumă abdominală culoarea lichidului ascitic poate fi:
  - roz-deschis (<10000 eritrocite/ $\mu$ l)
  - roșietic închis (>20000 eritrocite/ $\mu$ l)
- După traumă abdominală este eterogen și formează trombi.
- În procese maligne lichidul abdominal este omogen, fără trombi, fiindcă ei au fost formați anterior și la moment sunt lezați.
- Ascita infectată are aspect tulbure, cu fulgi de proteină.

### Examenul biochimic:

- **GAS-ALA** este corelat cu presiunea portală:
  - valori > 11 g/l (1,1 g/dl) au HTP drept cauză a ascitei,
  - valori <11 g/l (1,1 g/dl) au alte cauze de ascită decât HTP
- Concentrația totală a **proteinelor** în lichidul ascitic, reacția Rivalt și densitatea sunt utilizate pentru diferențierea exudatului de transudat. Concentrația proteinei totale în

lichidul ascitic este utilă pentru identificarea bolnavilor cu risc pentru peritonită bacteriană spontană.

- **LDH, glucoza** (LDH >225 mU/l, glucoza < 2,8 mmol/l, proteina totală >10g/l sunt sugestive pentru peritonita bacteriană secundară.
- **Trigliceridele** (valori > 2,3 mmol/l (200 mg/dl) confirmă ascita hilioasă).
- **Amilaza** (valorile sporite sugerează pancreatita acută sau ruptura de organe cavitare).
- **Bilirubina** (la sporirea nivelului de bilirubină în lichidului ascitic se suspectează perforarea arborelui biliar sau a intestinului).

### Examenul citologic (figuri 55, 56, Anexe):

- Neutrofile polimorfonucleare, limfocite, eritrocite, celule atipice, mezoteliale
- Predominarea neutrofilelor peste 250x10<sup>6</sup>/l (250/mm<sup>3</sup>) indică infectarea lichidului ascitic.
- Predominarea limfocitelor orientează spre peritonită tuberculoasă sau canceromatoză peritoneală.

### Explorarea bacteriologică:

- Indică culturile poli- sau unimicrobiene pentru diferențierea peritonitei bacteriene spontane de peritonita bacteriană secundară.

## GRADIENTUL SERIC-ASCITIC AL ALBUMINEI

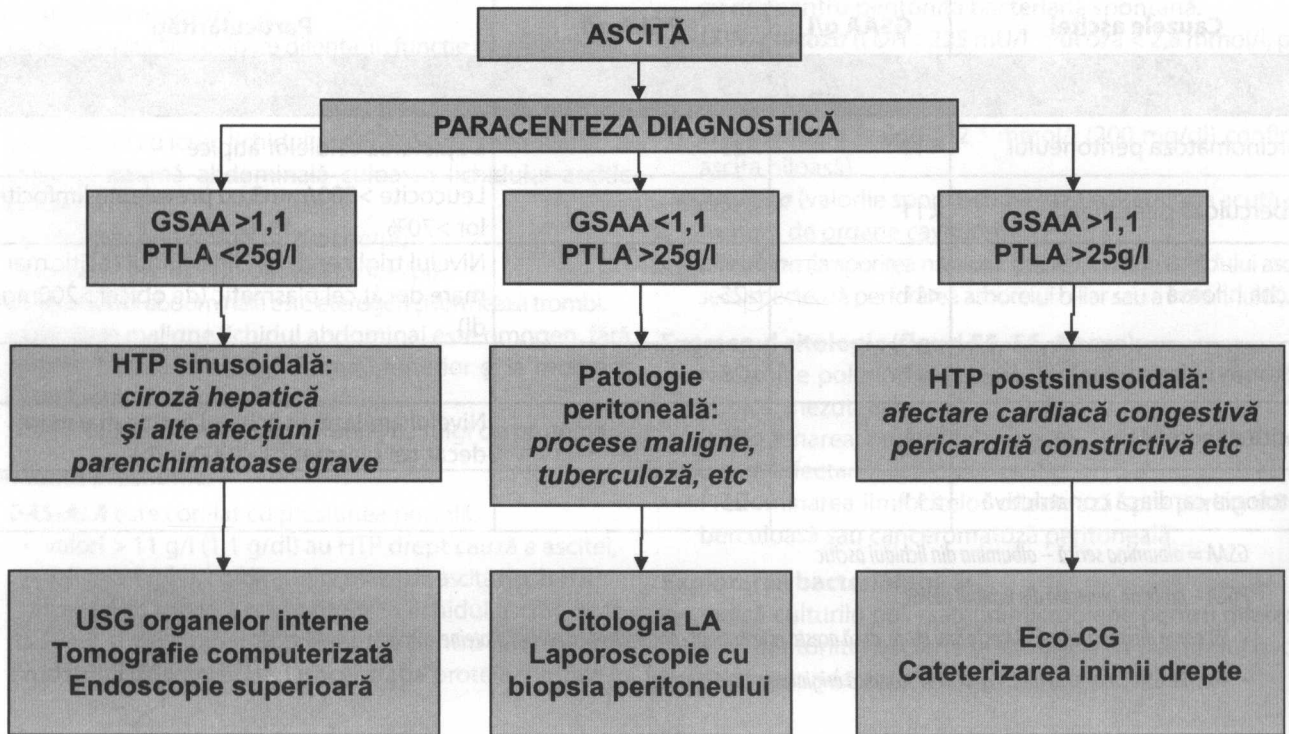
Cauzele ascitei	GSAA g/l	PGLA g/l	Particularități
Ciroza hepatică	≥11	<25	-
Carcinomatoza peritoneului	<11	>25	Depistarea celulelor atipice
Tuberculoza peritoneală	<11	>25	Leucocite >500/mm <sup>3</sup> , cu prevalența limfocitelor >70%
Ascita hilioasă	<11	>25	Nivelul trigliceridelor din lichidul ascitic mai mare decât cel plasmatic (de obicei >200mg/dl)
Sindrom nefrotic	<11	>25	
Ascita pancreatică	<11	>25	Nivelul amilazei în lichidul ascitic mai mare decât cel plasmatic (>1000un/h)
Patologia cardiacă constrictivă	≥11	>25	

GSAA = albumina serică – albumina din lichidul ascitic

PGLA – proteina generală din lichidul ascitic

- Valoarea diagnostică a GSAA este mai mare, dacă acesta este evaluat concomitent cu nivelul proteinei totale în lichidul ascitic.
- Valorile GSAA mai mari de 1,1 g/dl în 97% indică originea portală a ascitei.

# MONITORING-UL PACIENTULUI CU ASCITĂ



# DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL AL SINDROMULUI ASCITIC DE DIFERITĂ ETIOLOGIE

- Mărirea în volum a abdomenului presupune efectuarea unui diagnostic diferențial dintre sindromul ascitic și alte condiții patologice care pot evolua cu același tablou clinic, cum ar fi:
  - obezitatea (matitatea nu este declivă sau mobilă cu poziția, semnul valului este absent);
  - edemul parietal izolat (nu are caracterele clinice ale ascitei);
  - meteorismul pronunțat (poate sugera ascita datorită distensiei abdominale, la percuție însă apare sonoritate cu timbru timpanic);
  - tumorile ovariene sau sarcina (există sonoritate pe flancuri).

Ascita	Evaluare clinică
<b>Ascita tuberculoasă (peritonita tuberculoasă)</b>	<p>Febră, anorexie, scădere ponderală și durere abdominală – semne clinice caracteristice. Obiectiv – abdomen voluminos, circulația venoasă superficială lipsește, ficatul și splina sunt în limitele normei. La ecografie se relevă peritoneul îngroșat neregulat, apare îngroșarea peretelui intestinal în zona ileocecală, adenopatii.</p> <p><i>LA – exsudat, cu număr sporit de limfocite (&gt; 70%), GAS-ALA &lt; 11 g/l (1,1 g/dl).</i></p>
<b>Ascita malignă</b>	<p>Deterioarea progresivă a stării generale, uneori febră și manifestări din partea organului afectat. Circulația colaterală este absentă, ficatul și splina nu au caractere palpatorii de ciroză, dar se pot palpa masele tumorale intraabdominale.</p> <p><i>LA – serocitrin, uneori serohemoragic, se reface rapid după paracenteza evacuatorie, GAS-ALA &lt; 11 g/l (1,1 g/dl), hematii, celulele atipice, LDH sporit. USG, TC, RMN – specificitate înaltă.</i></p>

<b>Ascita cardiacă</b>	<p>Este prezent un context clinic sugestiv pentru afecțiune cardiacă. Pacienții sunt cianotici, au turgescența jugularelor, hepatomegalie elastică sensibilă, cu reflux hepatojugular, edeme gambiene, semne cardiace ale bolii de bază.</p> <p><i>LA – serocitrin, transudat, celularitate redusă, GAS-ALA este &gt; 11 g/l (1,1 g/dl).</i>  <i>USG, EcoCG, radiologia – confirmă afecțiunea cardiacă.</i></p>
<b>Ascita pancreatică</b>	<p>Ascita pancreatică este mai rar înregistrată, apare în contextul unei pancreatite acute sau cronice în acutizare. Abdomenul este globulos, circulația colaterală lipsește, nu sunt prezente semne de suferință hepatică, poate fi diaree cu steatoree.</p> <p><i>LA – serocitrin, Rivalt - pozitiv, GAS-ALA sub 11 g/l (1,1g/dl), celularitate redusă, concentrație sporită a amilazei.</i>  <i>Explorările imagistice precizează diagnosticul.</i></p>
<b>Ascita mixedematoasă</b>	<p>Aspectul bolnavului este caracteristic: tegumente palide, dure, reci, față împăstată, bradicardie, somnolență apatie.</p> <p><i>LA - seros sau gelatinos, concentrație sporită de proteine totale.</i>  <i>Paraclinic – hipotiroidism.</i></p>
<b>Ascita biliară sau chiloasă</b>	<p>Se stabilește numai în baza cercetării LA (trigliceride &gt; 2,3 mmol/l (200 mg/dl) confirmă ascita hilioasă).</p> <p>La sporirea nivelului de bilirubină în LA se suspectează perforarea arborelui biliar.</p>

# ASCITA REFRACTARĂ

## DEFINIȚIE:

- International Ascites Club definește ascita refractară ca **ascită care nu poate fi mobilizată sau care reapare rapid și nu poate fi prevenită satisfăcător prin terapie medicamentoasă** (dietă hiposodată – 88 moli/zi și doze maxime de diuretice), în absența administrării inhibitorilor prostoglandinei, antiinflamatoarelor non-steroidiene.
- Ascita refractară apare în aproximativ 5-10% cazuri de ascită.

## CLASIFICARE:

- **Ascita rezistentă la tratamentul diuretic** (spironolactonă 400 mg/zi + furosemid 160 mg/zi) pe fundalul dietei hiposodate (50 mEq Na/zi) care nu poate fi mobilizată sau ale căror recurențe nu pot fi prevenite;
- **Ascita greu tratabilă** este ascita care nu poate fi mobilizată sau ale cărei recurențe nu pot fi prevenite din cauza complicațiilor induse de diuretice (encefalopatie hepatică, insuficiență renală, tulburări hidroelectrolitice), care nu permit un dozaj diuretic eficient.

## CAUZELE ASCITEI REFRACTARE:

- Aport sporit de sodiu sau de lichide
- Terapie diuretică neadecvată
- Hipotensiunea
- Hiposodiemia, hipopotasemia, hipoalbuminemia
- Administrarea de antiinflamatoare nonsteroidiene
- Progresarea bolii
- Sindromul Budd-Chiari
- Canceromatoza peritoneală
- Peritonita bacteriană spontană

## CRITERII DIAGNOSTICE :

- Reducerea masei corporale < 200 g în zi, timp de 7 zile, pe fundalul unui regim hiposodat (< 5,2 g/sare în zi), asociat cu terapia diuretică în doze maxime și/sau cu reducerea excreției sodiului urinar < 78 mmol/24 de ore.
- Recidivarea ascitei după paracenteză terapeutică.
- Ineficacitatea diureticelor din cauza apariției complicațiilor; astfel, imposibilitatea de a crea un dozaj eficient.

# TRATAMENTUL PACIENTULUI CU ASCITĂ

În prezența ascitei, terapia este orientată în două direcții:

- **Tratamentul bolii de bază** – a cirozei hepatice
- **Tratamentul sindromului ascitic propriu-zis**, care include două aspecte:
  - conservator (diuretice în combinație cu substituenți plasmatici);
  - chirurgical (paracenteza, șunt peritoneovenos, TIPS, transplant hepatic).

**Modificări de comportament la pacienții cu ascită:**

- **Repausul la pat** ar fi util în ascita de gradul III (poate ameliora răspunsul la terapia cu diuretice).
- În poziție orizontală se ameliorează perfuzia renală și crește excreția de sodiu.
- **Odihnă** în timpul zilei.
- **Excludere strictă a alcoolului.**
- **Renunțare la medicamentele hepatotoxice**, extracte hepatice, fizioterapie cu încălzirea regiunii ficatului, tratament balnear.
- **Dieta** în ascită trebuie să conțină proteine 1g/kg corp/zi, cu valoare energetică a alimentației de 1600-2000kcal.

# TRATAMENTUL ASCITEI STADIUL I

**Dieta hiposodată** presupune un aport de 5,2 g/zi de sare pentru termen îndelungat.

• **Există trei tipuri de dietă hiposodată:**

- cu restricție severă (1g de sare în zi)
- se aplică pe un termen scurt, în condiții de staționar și conține fructe și orez.
- cu conținut mic de sodiu (3 g de sare în zi)
- se aplică de asemenea în condiții de staționar și e constituită preferențial din alimente vegetale (produsele animaliere au un conținut de sodiu crescut, de exemplu 1L de lapte conține 1,2 g de sare).
- cu conținut redus de sare (5-6 g de sare pe zi)
- se recomandă pentru un timp îndelungat pacienților ambulatori și presupune evitarea alimentelor cu conținut înalt de sodiu (alimente semipreparate, pește sărat, salate gata preparate, legume conservate, caș-caval, maioneză, ketchup, muștar, supe instant, semifabricate din carne, mezeluri) și adăugarea sării la prepararea alimentelor. Așadar, consumul alimentelor proaspete sau congelate și al apei minerale cu conținut scăzut de sodiu (mai puțin de 20 mg de sodiu pe l) permite respectarea dietei cu conținut redus de sare.

- **Restricția aportului lichidian sub 1 l** este necesară atunci când concentrația serică a sodiului este sub 120 mEq/l.
- **Echilibrul sodiului** constituie momentul-cheie în tratamentul ascitei.
  - Hiponatriemia de diluție apare la pacienții care prezintă diminuarea clearance-ului renal al apei libere, care este indusă de secreția hormonului antidiuretic de către baroreceptori nonosmotici, care, la rândul lor, sunt stimulați în urma hipovolemiei centrale.
  - Tratamentul hiponatriemiei de diluție clasic constă în restricția de apă. Cu regret, nu există trialuri clinice care ar stabili eficiența restricției de apă la pacienții cu ciroză și hiponatriemie de diluție, în special, pentru că acest tratament poate exacerba hipovolemia centrală.

<b>Echilibrul Na</b> = aportul de Na – eliminarea Na
<b>Aportul de Na</b> = alimentar + iatrogen
<b>Eliminarea de Na</b> = eliminarea cu transpirațiile cutanate + prin urină + cu fecaliile



# TRATAMENTUL ASCITEI STADIUL II-III

## TRATAMENT MEDICAMENTOS:

### Metode terapeutice:

- **Tratamentul de bază**
- **Tratamentul dezechilibrului electrolitic** (*K, Na, Ca*)
- **Substituția deficienței de Zn**
- **Tratament de detoxifiere intestinală** (*Lactuloză*)
- **Tratamentul ascitei propriu-zise**
  - Tratament diuretic
  - Tratament cu  $\beta$ -blocante și cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei
  - Tratament cu antagoniști ai sistemului simpatic cu acțiune centrală
  - Tratament cu preparate vasoconstrictoare
  - Tratament cu preparate proteice și cu soluții coloidale
  - Paracenteză terapeutică

### Metode chirurgicale:

- TIPS
- Șunturi peritoneo-venoase
- Transplant hepatic

## SCOPUL PRINCIPAL AL TRATAMENTULUI CU DIURETICE: obținerea excreției urinare de sodiu >78 mmoli/zi

- În caz de scădere ponderală neadecvată, se stabilește concentrația urinară a sodiului.
- Dacă excreția sodiului urinar în 24 h este >78 mmoli/zi, dar scăderea ponderală nu este adecvată, pacientul se consideră necompliant pentru regim hiposodat și necesită tratament cu diuretice
- Bolnavul care excretă < 78 mmoli/zi de sodiu urinar, necesită mărirea dozei diureticelor.
- Numai 10-15 % dintre pacienți excretă spontan >78 mmoli/zi de sodiu.
- Pacienții care răspund adecvat la tratament cu diuretice nu necesită spitalizare.

## ASCITA. TRATAMENT MEDICAMENTOS CU DIURETICE

Diuretice economisitoare de potasiu	Mecanismul de acțiune	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
<p><b>Spironolactonă</b> (clasa D după FDA)</p> <p><b>Notă:</b> <i>Asocierea Spironolactonei cu inhibitorii enzimei de conversie este contraindicată în caz de insuficiență renală.</i></p> <p><i>Spironolactona poate provoca ginecomastie, impotență, scădere a libidoului, hirsutism, tulburări menstruale, deoarece concentrațiile sporite de Spironolactonă pot interfera biosinteza hormonilor steroidieni.</i></p>	<p>Diuretic cu acțiune distală, induce natriureză redusă, dar menține potasiul. Efectul diuretic apare peste 2-3 zile de la inițierea terapiei și durează încă 2-3 zile după sistarea administrării. Spironolactona este cea mai eficientă din acest grup, înlăturînd hiperaldosteronismul secundar prin antagonismul competitiv cu aldosteronul, la nivelul receptorilor.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 100-200 mg /zi, în ascita de gradul I, până la dispariția ei, apoi doza de menținere - 25-50 mg/zi timp îndelungat (în schemă - 20 de zile lunar);</li> <li>- 200 mg /zi în ascita de gradul II, de lungă durată: în schema 20 zile în lună (poate fi combinată cu Furosemid 40-160 mg/zi 2-3 zile în săptămână); la dispariția ascitei, doza de menținere - 50 mg/zi timp îndelungat (este posibilă întreruperea de 1-2 luni în an);</li> <li>- 100-400 mg /zi în ascita de gradul III (în combinație cu Furosemidul - 40-160 mg /zi), până la dispariția ascitei, apoi doza de menținere - 50 mg /zi, timp îndelungat. Dacă în 5-7 zile de doze maxime ascita nu se reduce, se consideră ascită refractară (rezistentă la diuretice).</li> </ul>

Diuretice de ansă	Mecanismul de acțiune	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
<p><b>Furosemid</b> (clasa C după FDA)</p> <p><b>Notă:</b> Furosemidul poate cauza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipopotasemie</li> <li>- alcaloză metabolică hipocloremică</li> <li>- Hiponatriemie</li> <li>- hipovolemie, care poate induce alterarea funcției renale</li> </ul>	<p>Acționează rapid, inducând natriureza accentuată, dar și kaliureza</p>	<p>-Ascita de gradul II – 40-60 mg/zi, soluție injectabilă, i.v. sau 40-160 mg /zi, per os, 2-3 zile în săptămână.</p> <p>-Ascita de gradul III – 60-80 mg/zi, soluție injectabilă, i.v. sau 80-160 mg/zi, per os, 2-3 zile în săptămână</p>
<p><b>Torasemid</b> Diuretic cu acțiune prelungită, de alternativă a Furosemidului (în cazul ineficienței Furosemidului), cu proprietăți diuretice, posedă acțiune hipotensivă.</p>	<p>Acționează în porțiunea ascendentă a ansei Henle, unde determină inhibarea reabsorbției active de Cl și de Na, fără apă. Pierderea de K și acidifierea urinei se datorează stimulării secreției distale de ioni de H + și de K+.</p>	<p>Doza inițială este de 5 mg/zi, per os, într-o singură priză, se mărește la fiecare 2-3 zile, doza maximă – 20 mg/zi, per os Poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu Spironolactona, de lungă durată, dar cu intervale de 2-3 zile în săptămână.</p>

Diuretice de alternativă	Mecanismul de acțiune	Posologia, durata și periodicitatea tratamentului
<b>Amilorid</b> (clasa B după FDA)	Acționează ca antagonist necompetitiv al aldosteronului, iar efectul lui se instalează mai rapid, în 2 ore de la administrare și se menține 24 de ore. Nu provoacă ginecomastie dureroasă.	10-40 mg/zi, de durată (5 zile în săptămână).

**Notă:**

- Dozele de diuretice se indică sub controlul masei corporale:
- la pacienții fără edeme periferice scăderea în greutate nu trebuie să depășească 0,5 kg/zi;
- la pacienții cu ascită și edeme periferice scăderea în greutate nu trebuie să depășească 1-2 kg/zi.
- Dacă greutatea corporală nu se micșorează corespunzător, după 2-3 zile se pot dubla dozele de diuretice.

**CRITERIILE EFICACITĂȚII TERAPIEI CU DIURETICE ÎN TRATAMENTUL ASCITEI**

- Dinamica diurezei diurne (se apreciază în fiecare zi, la aceleași ore).
- Dinamica masei corporale (se determină zilnic, la aceleași ore).
- Dinamica circumferinței abdomenului (se apreciază în fiecare zi, la aceleași ore).
- Conținutul electroliților în urină (se apreciază de două ori în săptămână).
- Nivelul de electroliti în sânge (se determină de două ori în săptămână).

# EFECTE ADVERSE ALE TRATAMENTULUI CU DIURETICE

- **Hiponatriemia** apare în urma tratamentelor prelungite sau cu doze mari de diuretice tiazidice. Clinic, pacienții prezintă somnolență, chiar letargie, hipotensiune și turgor scăzut.
- **Hiperkaliemia** poate surveni în urma tratamentelor prelungite cu diuretice antialdosteronice. Se manifestă clinic prin parestezii, hiporeflexie, hipotensiune, bradicardie până la stop cardiac. Pentru corectarea hiperpotasemiei, se administrează Bicarbonat de sodiu, soluții glucozate (tamponate cu insulină) sau Gluconat de calciu.
- **Alcaloza hipocloremică și hipokaliemia** pot apărea uneori în urma tratamentului cu doze mari de diuretice tiazidice, din cauza pierderilor în exces de ioni de clor și de potasiu. Pentru corectarea alcalozei hipocloremice se administrează clorura de amoniu sau clorura de calciu.
- **Hiperglicemia și hiperuricemia** apar în urma abuzului de tiazide. Sunt implicați mai mulți factori: inhibarea secreției de insulină, creșterea glicogenolizei hepatice sau reducerea utilizării periferice a glucozei. Hiperuricemia survine în urma blocării prin competiție a secreției tubulare de acid uric.
- **Insuficiența renală funcțională.** Mișcarea lichidelor, provocată de diuretice, nu este fiziologică, astfel încât se produce un dezechilibru între cantitatea de apă mobilizată din țesuturi și cea eliminată prin urină. Astfel, se instalează deshidratarea prin hipovolemie, hipotensiune, scăderea filtratului glomerular, cu creșterea nivelului seric al ureei și al creatininei. La acestea se adaugă vasoconstricția la nivelul circulației renale, fapt care contribuie la apariția sindromului hepatorenal.
- **Encefalopatia hepatică** este provocată de hipopotasemie și de alcaloză care antrenează creșterea producerii renale de amoniac. În plus, diureticele interferează ciclul ureei și reduc transformarea hepatică a amoniacului în uree.

## CRITERIILE DE SISTARE A TERAPIEI CU DIURETICE ÎN TRATAMENTUL ASCITEI

- Dezvoltarea encefalopatiei hepatice de gradele II-IV
- Hiponatriemia (nivelul de Na seric < 120 mmol/l)
- Uremia progresivă (creatinina serică > 177 mmol/l (2,0 mg/dl))
- Hipokaliemia (nivelul potasiului în ser < 3,1 mmol/l)
- Hiperkaliemia și acidoza metabolică (dezvoltată pe fundalul administrării Spironolactonei)
- Hipotonia arterială
- Intoleranța individuală.

## ASCITA. TRATAMENT MEDICAMENTOS

Antagoniști ai sistemului simpatic cu acțiune centrală	Mecanismul de acțiune	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
<p><b>Clonidină</b></p> <p><i>Notă:</i> După administrarea clonidinei ascita reapare mai tardiv</p>	<p>α 2-adrenomimetic cu acțiune centrală. Indicat în ascita refractară (combinat cu Spironolactona) sporește natriureza și descrește semnificativ noradrenalina, nivelul aldosteronului seric și activitatea reninei plasmatice.</p>	<p>-10-40 mg/zi, de durată (5 zile în săptămână)</p> <p><i>Nota:</i> În combinație cu Spironolactona și Furosemidul, dozele se reduc.</p>
<b>Vaso-constrictoare</b>		
<p><b>Milodrină</b></p>	<p>Se administrează din motivul că unul dintre mecanismele de formare a ascitei în ciroza hepatică este vasodilația. Se indică ca adjuvant în terapia diuretică în ascita refractară.</p>	<p>10 mg per os, de 3 ori/zi (în asociere cu Spironolactona).</p>

# TRATAMENTUL ASCITEI STADIUL III

## Tratamentul medicamentos

Pacienților cu ascită rezistentă la diureticele sus-numite li se recomandă tratament cu:

- **Osmodiuretice**
  - Mannitol
- **Preparate proteice**
  - Albumină umană
  - Plasmă
- **Soluții coloidale**
  - Poliglucină și alte preparate de substituție a preparatelor proteice

## *Principii de tratament cu osmодиuretice:*

### **Mannitol (clasa C)**

- inhibă reabsorbția tubulară a electroliților, majorează presiunea osmotică și filtrația glomerulară;
- majorează excreția urinară.
- *Posologie* – 0,5-2 g/kg i/v în soluție 10-25%, timp de 30-60 min, se repetă la fiecare 6-8 ore.
  - Se administrează cu precauție pacienților cu patologie cardiacă
- *Contraindicații*
  - Congestie pulmonară severă
  - Maladii renale grave
  - Anurie
  - Deshidratare severă
  - Insuficiență cardiacă severă progresivă
  - Hemoragie intracraniană activă

### **Test cu Mannitol**

- Se introduc 75ml de Mannitol de 20%
- Dacă în timp de 1 oră diureza nu este mai mare de 40ml/oră, se consideră că Mannitolul nu va fi eficient.

### **Principii de tratament cu albumină, plasmă și cu soluții coloidale**

- **Albumina hiposodată** este un preparat obligatoriu în terapia ascitei din CH, deoarece în CH se produce scăderea sintezei de albumină, ceea ce determină reducerea presiunii oncotice plasmatice, scăderea gradientului presional oncotic eficient și, astfel, favorizează acumularea de lichid în cavitatea peritoneală. Are efect de prevenire a hipovolemiei și a disfuncției renale, posedă efect anticoagulant (inhibă agregarea trombocitelor și a factorului Xa de către antitrombina III), crește permeabilitatea capilară și expansiunea volumului circulator. Posedă, însă, efect alergizant și poate fi implicată în transmiterea unor virusuri.
- **Plasma nativă congelată** este alternativa albuminei, în vederea corecției volemice postparacenteză și a hipoalbuminemiei. Conține concentrații normale ale factorilor coagulării, ale albuminei și ale imunoglobulinelor, 70 % din concentrația de Factor VIII.
- **Soluțiile coloidale** sunt substanțe care produc expansiune volemică și sunt necesare în reglarea disfuncției circulatorii care se produce în urma paracentezei terapeutice sau a unei diureze pronunțate; sunt eficiente în prevenirea complicațiilor clinice ale paracentezei, așa ca hiponatriemia sau deteriorarea funcției renale. Sunt indicate asemenea soluții ca: Dextran 40, Dextran 70.

	<b>pH</b>	<b>Osmolaritate mOsm/l</b>	<b>Proteine g/l</b>	<b>Glucide g/l</b>	<b>K+ mmol/l</b>	<b>Na+ mmol/l</b>	<b>Cl- mmol/l</b>
Sânge	7,5		70-80		4,1-5,0	130-150	96-106
Plasmă	7,0	250-300	70-80		4,0-5,0	130-150	96-106
Poliglucină	6,93	312		55-65		21,7	14,1
Albumină 10%	7,0	325	100		3,6	201,0	126,0
Ringer-Lock	7,11	284			5,0	131,0	111,0
Lactasol					5,0	135,0	108,0



## TRATAMENTUL ASCITEI STADIUL III-IV

Dacă terapia precedentă nu este eficientă, se recomandă paracenteza terapeutică.

### Indicații pentru paracenteza terapeutică:

Ascita extensivă, rezistentă la tratament medicamentos,

- fără encefalopatie
- excreția sodiului <10mmol/zi
- GSAA <11g/l
- cu indice de protrombină de peste 40%
- bilirubină serică sub 171 mmol/l (10 mg/dl)
- trombocite peste 40000/mm<sup>3</sup>
- creatinină serică sub 265 mcmol/l
- Pentru rezolvarea rapidă a ascitei voluminoase
- Pentru facilitarea examenului ecografic la pacienții cu ascită voluminoasă

**Notă:** Evacuarea prin paracenteză a lichidului ascitic în volum mai mic de 5 litri, în caz de ascită necomplicată, trebuie urmată de expansiune plasmatică cu substanțe sintetice (soluții coloidale); nu necesită obligatoriu administrare de Albumină.

Evacuarea prin paracenteză a lichidului ascitic în volum mai mare de 5 litri necesită administrarea de albumină desodată (6-8 g la 1 l de ascită eliminată) sau de plasmă nativă congelată.

**Nota:** Complicațiile acute sunt sporadice. Hemoragiile apar ocazional și pot fi fatale. În cazul scurgerii lichidului de ascită, se plasează sutura „în bursă” și pacientul se poziționează pe partea puncției.

### Contraindicații de executare a paracentezei terapeutice:

- Peritonită bacteriană spontană
- Insuficiență renală (creatinină > 264 μmol/l)
- Encefalopatie hepatică
- Coagulopatie severă (protrombină < 40%)
- Trombocitopenie marcată (< 40.000/mm<sup>3</sup>)
- Presiune arterială joasă
- Icter sever (bilirubina >170mmoli/l)
- Intervenții chirurgicale precedente
- Aderențe peritoneale

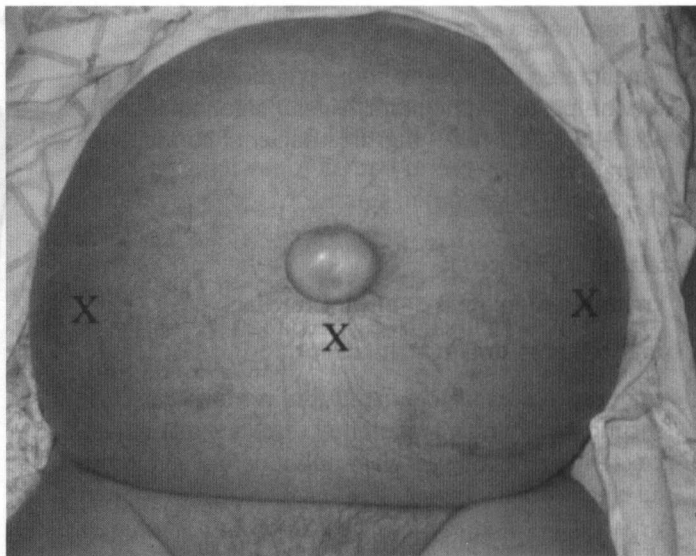
**Nota:** Nu există evidențe clinice că aceste complicații sunt considerate drept contraindicații pentru paracenteză.

### Complicații după paracenteza terapeutică:

- Hemoragii
- Scurgerea lichidului de ascită din plaga postparacenteză
- Hipovolemie postparacenteză
- Dezechilibru electrolic
- Dereglare a funcției renale
- Peritonita bacteriană
- Hemoperitoneum acut
- Trauma organelor adiacente

### **Repere tehnice de efectuare a paracentezei terapeutice:**

- Se efectuează în condiții sterile.
- Acul se va amplasa la 15 cm lateral de ombilic, în pătratul inferior stâng (preferabil) sau drept al abdomenului, cu străpungerea perpendiculară a pielii, apoi oblică a țesutului subcutanat până la peritoneu; când se va ajunge în cavitatea peritoneală, acul se va afla iarăși perpendicular față de peretele abdominal.
- Perforarea pătratului stâng al abdomenului este preferabilă grație poziției profunde a colonului, mobilității sigmoidului și a anselor intestinale, care astfel nu vor fi lezate și datorită accesibilității mai reduse la zonele vasculare din profunzime.
- LA se va evacua într-o singură sesiune, timp de 1-4 ore.
- După paracenteză pacientul se va culca pe partea opusă zonei cu paracenteză, timp de 2 ore.
- După paracenteză la 1% dintre pacienți pot să apară astfel de complicații: hematoame abdominale; foarte rar (1 la 1000 de proceduri) hemoperitoneum și perforație intestinală, infecție.
- Paracenteza se va efectua numai cu acordul pacientului.



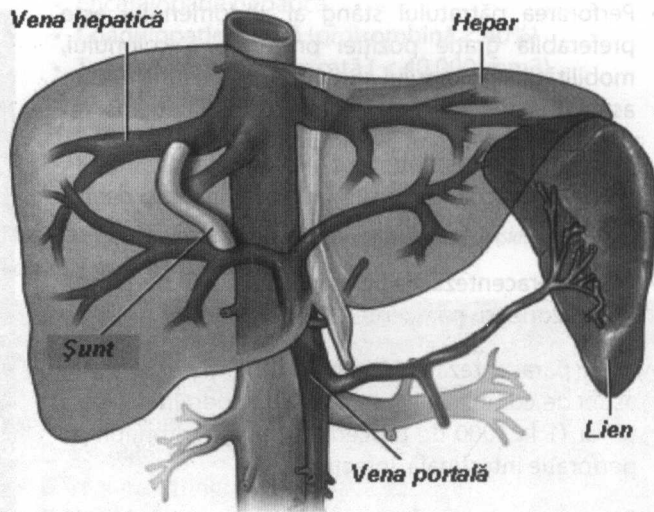
## TRATAMENT CHIRURGICAL

### • TIPS - șuntul transjugular intrahepatic portosistemic (R.F.Colapinto et al., 1983)

- TIPS este șuntul între vena portă (presiune înaltă) și vena hepatică (presiune joasă) aplicat cu scop de:
  - ameliorare a funcției renale,
  - îmbunătățire a excreției de sodiu,
  - rezolvare a ascitei.
- Ameliorarea excreției de sodiu și a funcției renale intervine peste 4 săptămâni. Nivelul creatininei serice scade de la 1,7 la 0,9 mg/dl la pacienții cu ascită refractară după TIPS.

### Instalarea TIPS duce la:

- creșterea marcată a debitului cardiac,
- mărirea presiunii în atriu drept,
- majorarea presiunii în artera pulmonară, care este secundară diminuării rezistenței vasculare sistemice și creșterii rezistenței vasculare pulmonare și a volumului efectiv atrial.



### **TIPS se recomandă în:**

- paracenteze mai frecvente de 3 ori în lună;
- paracenteze ineficiente;
- paracenteze contraindicate;
- ascită infectată;
- hernii ombilicale mari;
- dacă există hidrotorax recurent;
- sindrom hepatorenal.

### **Contraindicațiile TIPS:**

- Bilirubină totală mai mare de 85 mmol/l (5 mg/dl)
- Creatinină serică mai mare de 248 μmol/l (2,8 mg/dl)
- Proteinurie mai mare de 0,5 g/zi
- Encefalopatie, stadiile III–IV
- Afecțiune cardiacă
- Coagulopatie severă
- Vârsta mai mare de 65 de ani
- Hipertensiune pulmonară
- Sepsis

### **Complicațiile TIPS:**

- Puncția capsulei și hemoragie intraabdominală
- Deteriorare accentuată a funcției hepatice
- Tromboza șuntului

- Stenoza șuntului (70% în primul an)
- Encefalopatie hepatică (30%), în special la pacienții cu encefalopatie preexistentă și la pacienți mai în vârstă de 60 de ani
- Insuficiență cardiacă (din cauza creșterii sarcinii cardiace, în cazul patologiei preexistente a cordului)
- Afectare cardiopulmonară
- Anemie hemolitică

### **ȘUNT PERITONEOVENOS (H.N.Smith, a1962)**

- Realizează o expansiune a volumului sangvin circulant prin transferul lichidului ascitic din cavitatea peritoneală în sistemul venos central prin conectarea v.jugulare, v.cava superior cu cavitatea peritoneală și instalarea valvei unidirecționate.

### **Indicații:**

- Rezistența la tratamentul cu diuretice
- Pacienții care nu au indicații pentru transplant hepatic
- Pacienții care nu pot suporta paracenteze repetate
- Pacienții cu ascită malignă

### **Beneficii:**

- Creșterea debitului cardiac
- Mărirea fluxului renal

- Majorarea filtrației glomerulare
- Excreția sodiului
- Sporirea volumului urinar
- Descreșterea concentrației reninei și a aldosteronului în serul sanguin

### **Complicații ce survin frecvent:**

- Infecții bacteriene acute
- Coagulare intravasculară diseminată
- Sângerare a varicelor esofagiene
- Insuficiență cardiacă congestivă
- Obstrucție a șuntului

### **TRANSPLANTUL HEPATIC**

- Transplantul hepatic rămâne o indicație fermă la pacienții cu ciroză hepatică și cu ascită refractară, însă se poate realiza la un număr redus de pacienți
- Pacienților care pot beneficia de un transplant hepatic, li se recomandă instalarea prealabilă a unui TIPS, care are



un efect pozitiv, fiindcă oferă un timp de așteptare mai lung.

- Supraviețuirea la un an după transplantul hepatic este de 70-85%.
- Primul transplant hepatic cu succes a fost efectuat în a.1967 de către Thomas E.Starzl.

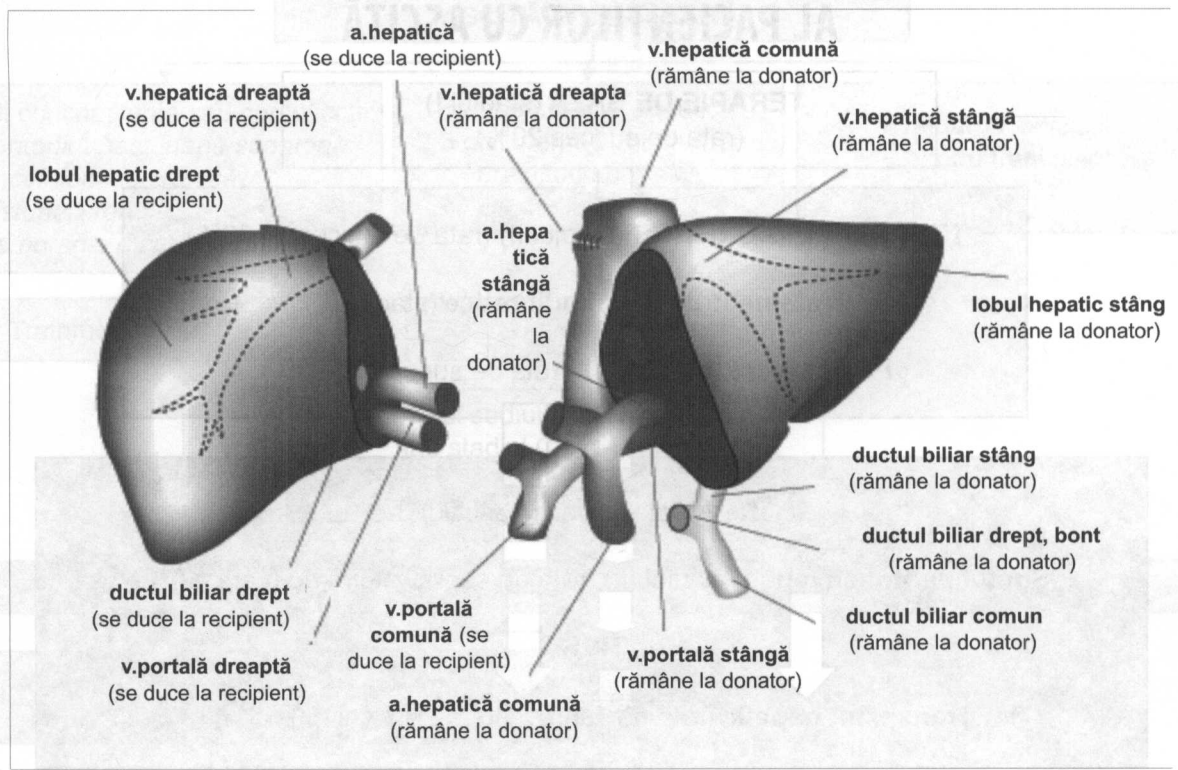
### **Indicații pentru transplantul hepatic**

- **Ciroză hepatică decompensată:**
  - Encefalopatie hepatică
  - Ascită refractară
  - Peritonită bacteriană spontană
  - Hipertensiune portală complicată cu hemoragie digestivă
  - Sindrom hepatorenal
  - Malnutriție
- Insuficiență hepatică superacută (fulminantă)

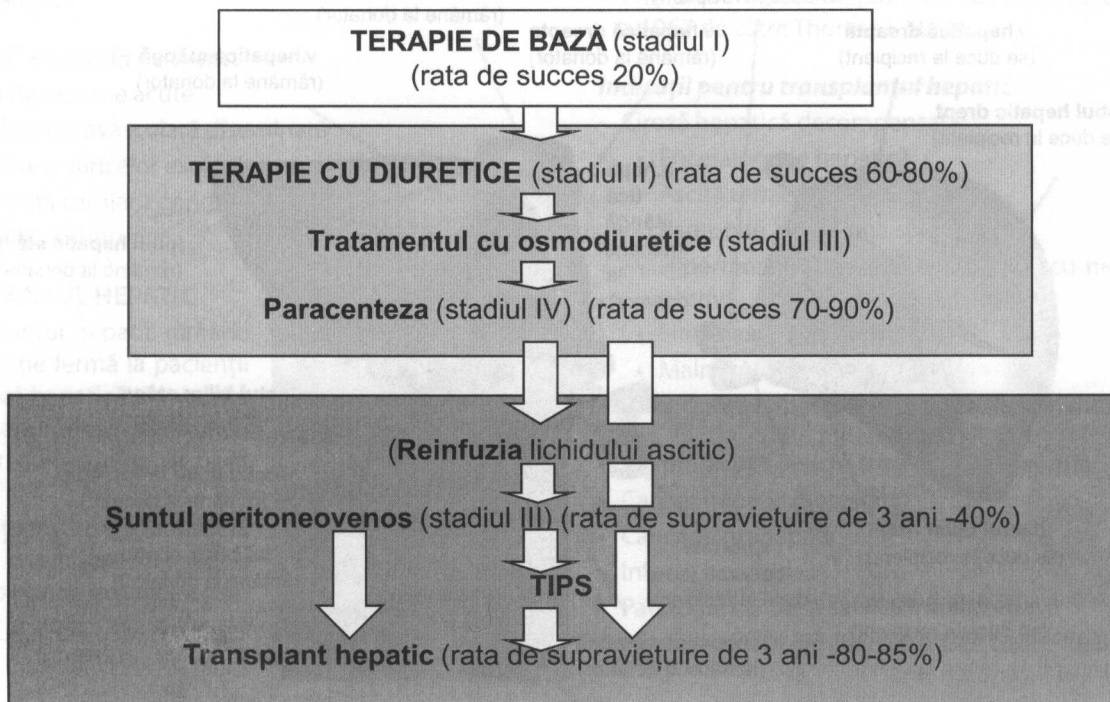
### **Contraindicații pentru transplantul hepatic**

- Cancer hepatic metastatic
- Cancer extrahepatic
- Infecții – sepsis
- Patologie cardiacă sau pulmonară gravă
- Abuz de alcool, de alte substanțe toxice încontinuu.

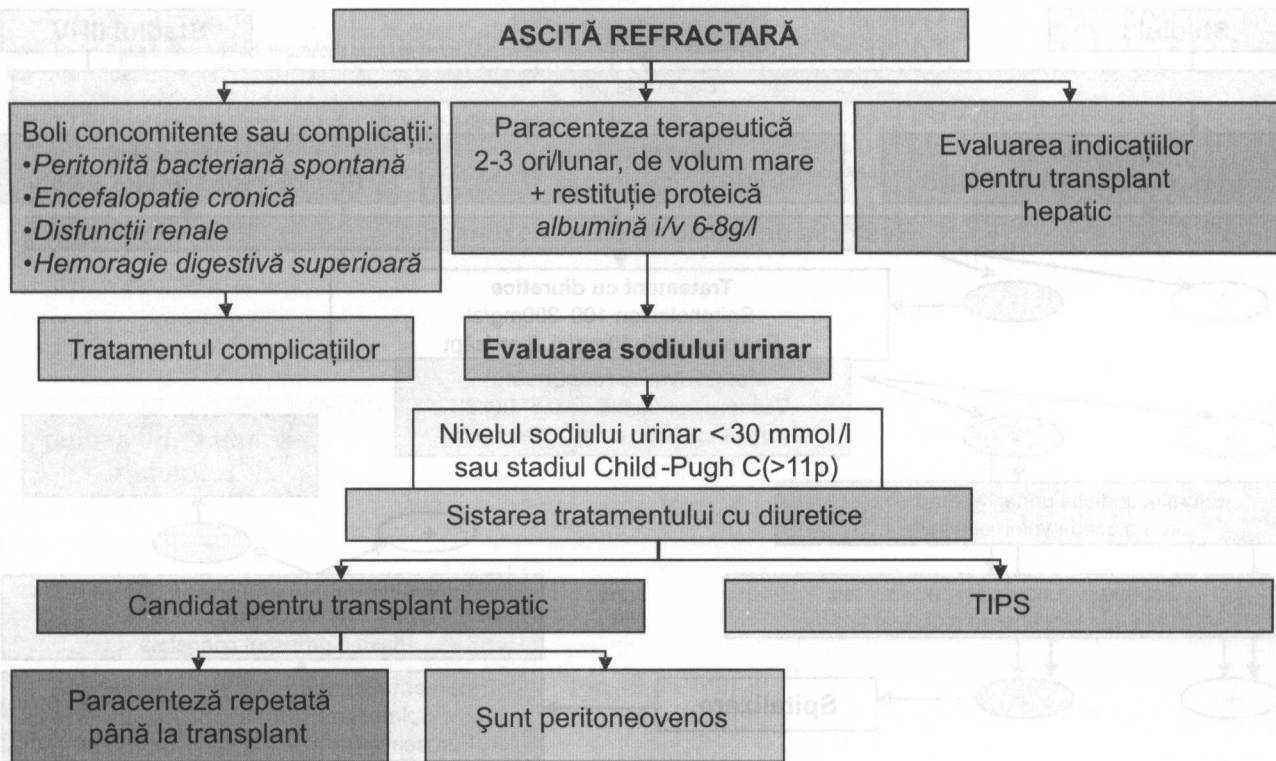
# MANAGEMENTUL ÎN ACIUNEA OPERAȚIEI "2A9-U"2A9 TRANSPLANTUL HEPATIC PARȚIAL



# MANAGEMENT-UL TRATAMENTULUI "PAS-CU-PAS" AL PACIENȚILOR CU ASCITĂ

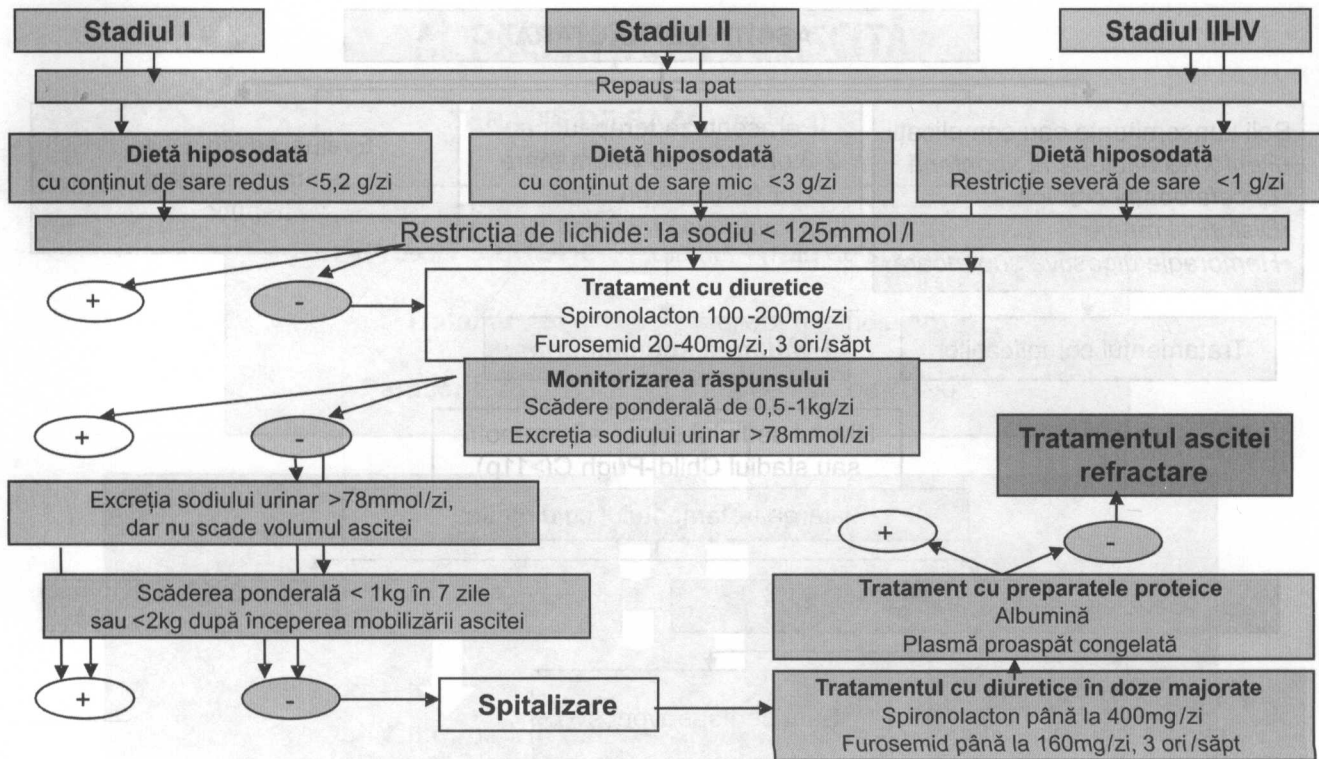


# MANAGEMENT-UL ASCITEI REFRACTARE





# ALGORITMUL TRATAMENTULUI ASCITEI



## BIBLIOGRAFIE:

1. Dumbrava V.-T. Ascita în ciroza hepatică. Hepatologia bazată pe dovezi (Ghid practice național). Chișinău, 2005, p.223-237.
2. Rogoveanu I., Ciurea T., Gheonea D., Stanciu C. Ascita din ciroza hepatică. Boli cronice hepatice (ghiduri si protocoale de practica medicala). Editura Junimea. Iasi, 2008. p. 166-189.
3. Rohil Shah, Jance M. Fields. Ascites. //emedicine.medscape.com, may 8, 2009, p. 1-18.
4. Thoeni R. F. The role of imaging in patients with ascites. AJR; 165: 16-8 (Review article).
5. Thomas D. Bayer, Teresa L. Wright, Michael P. Manns. Ascites. Fifth edition, vol. I, Saunders Elsevier Guadalupe Garcia -Tsoo, 2006. p. 333-347.
6. Tudor Ciurea, Adrian Săftoiu, Mircea Grigorescu. Sindromul ascitic. Tratat de Hepatologie. Editura Medicala Nationala. Bucuresti. 2004. p. 265-284.
7. Шерлок Ш., Дули Дж. Асцит. (Перевод с английского). Москва, ГЭОТАР, Медицина 1999, стр. 11135-152.

# ICTERUL

**Vlada-Tatiana Dumbrava**  
dr.hab.șt.med., Prof. univ.,  
șef Catedră Medicină Internă nr.4,  
gastroenterolog principal al MS RM

**Iulianna Lupașco**  
dr.șt.med., Conf. cercetător,  
Catedra Medicină Internă nr.4

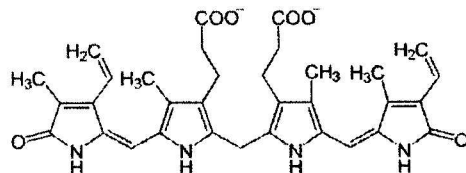
**Elina Berliba**  
dr.șt.med., Asistent univ.,  
Catedra Medicină Internă nr.4

# DEFINIȚIE

Icterul este un sindrom caracterizat prin colorația galbenă a tegumentelor și a mucoaselor, ca urmare a hiperbilirubinemiei ce depășește 34-43  $\mu\text{mol/l}$  (2-2,5 mg/dl) și a depozitării ulterioare a pigmentilor biliari în țesuturile bogate în elastină.

## BILIRUBINA. GENERALITĂȚI

- Bilirubina reprezintă o substanță insolubilă în apă, lipofilă, cu potențial toxic.
- Structura chimică și originea bilirubinei din hem a fost descrisă exhaustiv de către H.Fischer în a.1935.
- Producerea zilnică a bilirubinei este  $\sim 250\text{-}350\text{mg}$  ( $3,8 \pm 0,6\text{mg/kg}$  masă corp.)
- 1 g de Hb produce 36,2mg de bilirubină.



## PRODUCEREA ȘI METABOLISMUL BILIRUBINEI

- Aproximativ 80% din bilirubina circulantă derivă din eritrocitele îmbătrânite. Restul 15-20% provine din mioglobină, enzime respiratorii (citocromi) sau din hematii imature prin eritropoeză ineficientă.
- Hemul este convertit în biliverdina IX- $\alpha$ , care, ulterior, se convertează în bilirubina IX- $\alpha$  sub acțiunea biliverdin-reductazei.
- Bilirubina neconjugată circulă în plasmă, legată strâns de albumină, formînd complexul bilirubină-albumină.
- Acest complex nu poate străbate bariera hematoencefalică și nici membrana glomerulară.
- Capacitatea albuminei de a lega bilirubina din ser este foarte importantă pentru menținerea nivelului normal al bilirubinei și se epuizează, dacă concentrația bilirubinei depășește 4,5mg/dl.
- La pacienții cu acidoză sau cu patologie hepatică, sinteza de albumină scade și capacitatea albuminei de a crea complexul bilirubină-albumină se dereglează.

# PRODUCEREA ȘI METABOLISMUL BILIRUBINEI

- **Deconjugarea bilirubinei de pe albumină** se realizează la nivelul celulelor sinusoidale, care leagă albumina și transportă bilirubina în celula hepatică.
- În citozol bilirubina formează un **complex cu proteinele transportatoare**:
  - inițial cu Y-proteina;
  - dacă concentrația bilirubinei este foarte înaltă, bilirubina se asociază cu Z-proteina.
- La nivelul reticolului endoplasmatic, sub acțiunea UDP-glucuroniltransferazei, are loc **conjugarea bilirubinei cu acidul glucuronic** sau esterificarea ei cu acid glucuronic.
- Se formează mono-glucuronid (20-40%), ulterior di-glucuronid (60-80%) și se creează bilirubina conjugată (directă), solubilă în apă, care se excretă cu bila și ajunge în duoden.
- În duoden are loc **deconjugarea bilirubinei** sub acțiunea  $\beta$ -glucuronidazei bacteriale.
- Sub așa formă bilirubina **se reabsoarbe** în mucoasa intestinală și, ulterior, intră în circulația portală.
- O parte din urobilinogen se prelucrează în ficat și este **excretat cu bila** în intestin.
- Restul urobilinogenului ocolește ficatul și se **excretă prin rinichi**.
- O parte a bilirubinei **se transformă** în urobilinogen, ulterior în urobilină, stercobilinogen și, finalmente, în stercobilină, care este **eliminată cu scaunul**.
- În condiții normale, **excreția urinară zilnică de urobilinogen** nu depășește 4 mg.
- Când prelucrarea și excreția hepatică a urobilinogenului este afectată (de exemplu, în cazul **afecăiunilor hepatocelulare**) sau când producerea de bilirubină este semnificativ crescută (de exemplu, în hemoliză), excreția zilnică urinară de urobilinogen poate să sporească considerabil.
- **Colestaza** sau obstrucția biliară extrahepatică, dimpotrivă, duc la o producere și excreție urinară de urobilinogen evident scăzută.

- În condiții normale **urina nu conține bilirubină** detectabilă prin teste uzuale, deși, prin procedee spectrofotometrice sensibile, pot fi detectate urme ale ei.
- Bilirubina neconjugată, fiind strâns legată de albumină, nu este filtrată de glomerulii renali și nu este excretată în urină.
- Bilirubina conjugată poate să apară în urină.
- **Prezența bilirubinei în urină este dovada hiperbilirubinemiei conjugate** și poate servi ca punct de diferențiere util, precoce în evaluare a icterului.

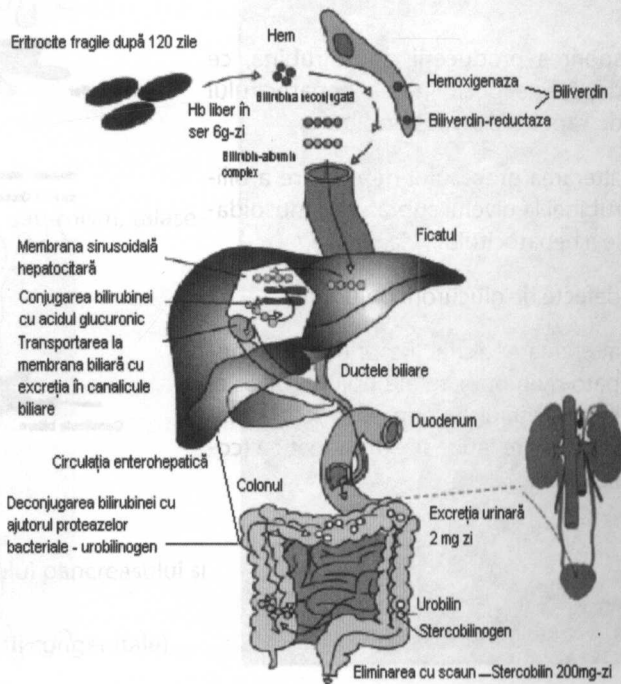
**Concentrația plasmatică a bilirubinei** în condiții normale este:

- **bilirubina totală:** 0,5 – 20,5 mcmol/l;
- **bilirubina conjugată** (directă): 0 – 4,3 mcmol/l;
- **bilirubina neconjugată** (indirectă): 0 – 16,2 mcmol/l.

Icterul devine vizibil când bilirubinemia depășește 34–43 mc-mol/l.

Se pot distinge diferite **nuanțe ale icterului**

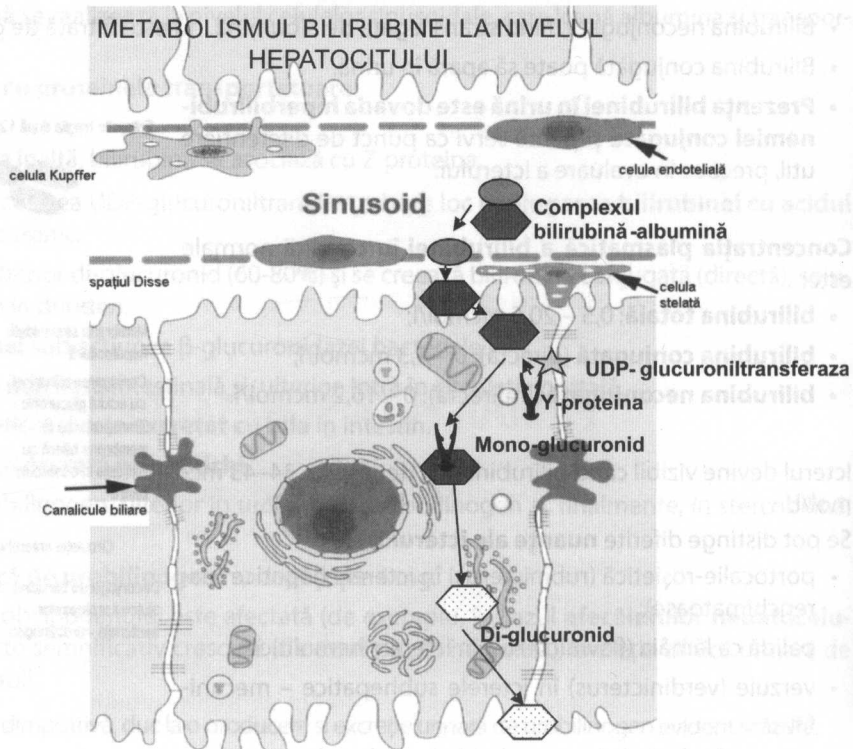
- portocalie-roșietică (rubinicterus) în icterele hepatice (parenchimatoase);
- palidă ca lămâia (flavinicterus) în icterele hemolitice;
- verzuie (verdinicterus) în icterele subhepatice – mecanice;
- verzui-pământie (icterus melas) în icterele colestatice.



# MECANISMELE DE DEZVOLTARE A ICTERULUI

Există 4 mecanisme ce determină dezvoltarea icterului:

- sporirea producerii de bilirubină, ce depășește posibilitatea hepatocitului de captare și de metabolizare;
- alterarea procesului de captare a bilirubinei la nivelul suprafeței sinusoidale a hepatocitului;
- defecte de glucuronconjugare;
- alterarea excreției, fie prin leziuni hepatomembranare ale polului biliar a hepatocitului, fie prin obstrucția canalelor biliare intra- și extrahepatice (colestază).



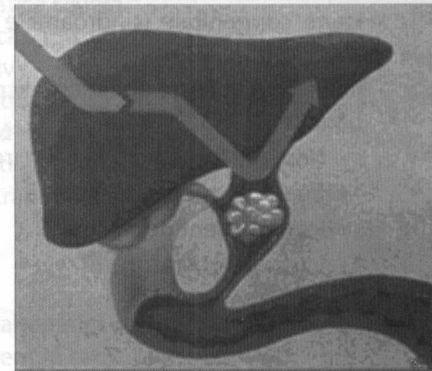
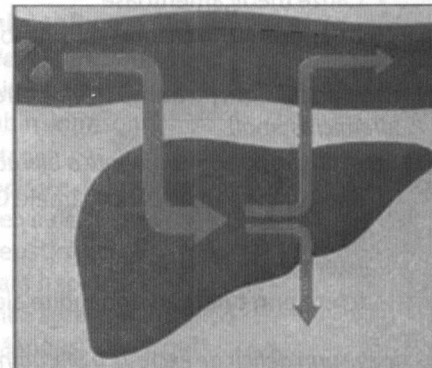
# CLASIFICAREA ICTERELOR ÎN FUNCȚIE DE LOCALIZARE

## I. Ictere prehepatice (prin hiperproducerea bilirubinei)

- *Ictere hemolitice*
- Anemii hemolitice congenitale
- Anemii hemolitice dobândite
- *Ictere prin șunt metabolic*
- De origine eritropoietică
- Primitive - boala Israel
- Secundare – anemii megaloblastice, porfirie eritropoietică, saturnism, talasemie, anemie sideroblastică
- De origine non eritropoetică
- Porfirie acută intermitentă
- Inducție enzimatică hepatocitară

## II. Ictere posthepatice (obstructive, colestatice)

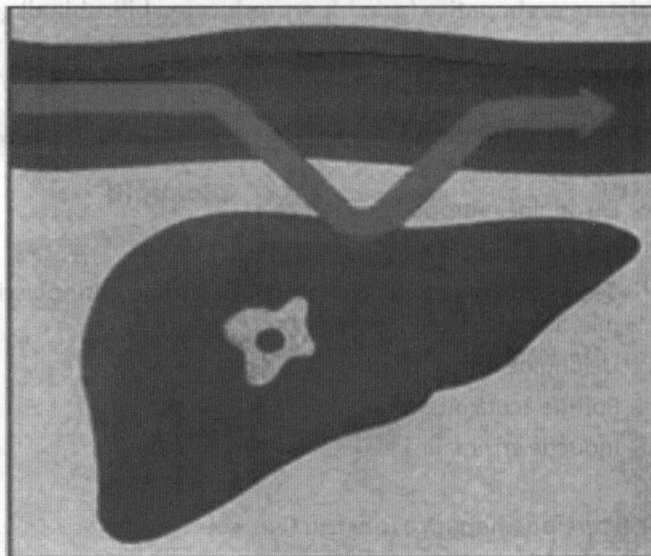
- *Ictere litiazice*
- *Ictere neoplazice*
- Tumori benigne și maligne la nivelul hilului hepatic, al capului pancreasului și al ampulei Vater, etc.
- Etiologii rare de icter (pancreatite, ictere parazitare, obstrucții congenitale)





### III. Ictere intrahepatice (parenchimatoase)

- Ictere prin deficit de captare a bilirubinei
  - Cauze medicamentoase
  - Un procent din cazurile de sindrom Gilbert
- Ictere prin disfuncția transportului intracelular al bilirubinei (premicrosomal)
- Ictere prin deficit de conjugare a bilirubinei (microsomal)
  - Ictere congenitale (sindroamele Gilbert și Crigler-Najjar)
  - Icter fiziologic neonatal
  - Ictere prin tulburări dobândite ale conjugării
- Ictere prin deficit de excreție a bilirubinei (postmicrosomal)
  - Ictere congenitale (sindroamele Dubin-Jonson, Rotor, Sumerskill)
  - Boli și condiții care alterează excreția bilirubinei (dobândite):
    - Hepatite (acute, cronice) și ciroză
    - Colestază medicamentoasă
    - Icter recurent de sarcină
    - Icter postoperator



# CLASIFICAREA ICTERELOR ÎN FUNCȚIE DE FORMA HIPERBILIRUBINEMIEI

## I. Hiperbilirubinemii neconjugate sau indirecte

- **Supraproducerea de bilirubină**
  - Hemoliză (intra- și extravasculară)
  - Eritropoieză ineficientă
  - Icter din infarct pulmonar, hematoame masive, transfuzii repetate de sânge, icter postoperator ocazional
- **Deficit de captare a bilirubinei**
  - Cauze medicamentoase (rifampicină, acid flavaspidic)
  - Post prelungit
  - Stare septică
  - Insuficiență ventriculară dreaptă
  - Anastamoză portocavale
  - Sindrom Gilbert ocazional
- **Insuficiență de stocare a bilirubinei**
- **Tulburări de conjugare a bilirubinei**
  - Ictere congenitale
  - Sindromul Crigler-Najjar
  - Sindromul Gilbert-Meulengracht
  - Icter neonatal sever
  - Ictere dobândite
  - Toxicitate indusă de medicamente (cloramfenicol, pregnandiol)
  - Hipertiroidism
  - Boli hepatocelulare

## II. Hiperbilirubinemii conjugate sau directe

- **Deficit de excreție a bilirubinei**
  - Ictere congenitale
  - Sindromul Dubin-Johnson
  - Sindromul Rotor
- **Patologii hepatocitare dobândite**
  - Hepatite acute virale
  - Insuficiență hepatică acută
  - Necroză celulară hepatică în șoc
  - Hepatite cronice agresive
  - Boală hepatică indusă de alcool
  - Steatoză hepatică severă
  - Ciroză hepatică
  - Ficat congestiv
  - Alterare hepatică toxică
- **Obstrucție biliară**
  - Obstrucție extrahepatică
  - Obstrucție intrahepatică
    - Mecanică
    - Toxică
- **Forme speciale**
  - Colestază intrahepatică recurentă
    - Icter recurent în cadrul sarcinii
    - Icter recurent postoperator

# SINDROMUL COLESTATIC

## DEFINIȚIE:

- Colestaza cuprinde totalitatea circumstanțelor însoțite de modificări în formarea și secreția bilei, precum și de tulburări mecanice sau funcționale ale drenajului biliar prin ducturile biliare intra- sau extrahepatice, cu pătrunderea componentelor biliare în circulația sanguină.
- Colestaza poate fi sau nu asociată cu icter.

## ASPECTE GENERALE:

### **Funcțional:**

- Colestaza este strâns legată de metabolismul acizilor biliari, cu scăderea debitului biliar în duoden și refluxul bilei (acizi biliari) în circuitul sanguin.
- Frecvent disfuncția metabolismului acizilor biliari se asociază cu disfuncția metabolismului bilirubinei.

### **Biochimic:**

- Colestaza se manifestă prin creșterea concentrației acizilor biliari în ser concomitent cu activarea enzimelor colestazei (fosfataza alcalină, leucin-amino-peptidaza,  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidaza).

### **Clinic:**

- Prezența pruritului (cu sau fără icter), leziuni de grataj, schimbarea culorii tegumentelor, prezența xantoamelor, xantelasmelor.

### **Histologic** se evidențiază diferite forme de colestază:

- La nivel hepatocitar – colestaza celulară, manifestată prin acumularea componentelor biliare în hepatocit și hipertrofia celulelor Kupffer
- Colestaza canaliculară – caracterizată prin formarea trombilor biliari în canaliculele biliare, cu dilatarea lor ulterioară
- Colestaza interlobulară ductulară
- Colestaza extrahepatică

# DIAGNOSTICUL SINDROMULUI ICTERIC

## ANAMNEZA:

### • **Modul de instalare a icterului:**

- Existența unei scurte perioade preicterice (24-36-48 ore), cu cronologie riguroasă în apariția simptomelor (durere, frison, febră, icter), pledează pentru colangita septică, posibil litiatică.
- Debut cu grețuri, anorexie, astenie, cu apariția ulterioară a icterului timp de câteva ore și progresarea rapidă orientează către o hepatită acută virală sau icter medicamentos.
- Icterul colestatic se dezvoltă lent și este însoțit de prurit cutanat persistent; este caracteristic pentru hepatita medicamentoasă, ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primară, ficatul alcoolic, ciroza hepatică virală.

### • **Antecedente eredo-colaterale:**

- Icter, hemoliză, litiază etc.

### • **Antecedente personale:**

- Transfuzii de sânge și de plasmă
- Tratamente injectabile
- Intervenții chirurgicale, hemodializă
- Antecedente colicative biliare, prurit, patologie hepatobiliară pre- sau co-existentă

- Etilism cronic, consum de droguri sau de medicamente hepatotoxice

### • **Vârsta:**

- Frecvența icterului este mai mare la tineri cu hepatite colestatice
- La vârstnici incidența icterului este mai mare, din cauza litiazei biliare sau a proceselor neoplazice.

### • **Sex:**

- La femei, în special în timpul sarcinii sau în afecțiuni hepatobiliare, mai frecvent se dezvoltă icterul

### • **Profesie:**

- Contactul cu rozătoarele, care sunt transmitători de leptospiroză, cu substanțe chimice, etc

### • **Călătoriile peste hotare**

## Simptome cu valoare particulară:

- caracterul icterului
- febra
- durerea
- pruritul
- scăderea masei ponderale

## EXAMEN OBIECTIV:

### • **Aspectul tegumentelor și al mucoaselor:**

- gradul și nuanța icterului
- prezența leziunilor de grataj
- atestarea steluțelor vasculare, a eritemului palmar, circulației colaterale, edemelor
- colorații particulare (hemocromatoză)

### • **Aspectul scaunului, culoarea urinei**

- Scaunul hiper Crom, urina normală sau slab colorată cu urobilinogenurie prelungită pledează pentru icterul hemolitic.
- Scaunul de culoare deschisă, urina hiper Cromă, prezența bilirubinuriei constituie semnul precoce al hepatitei virale sau medicamentoase (icter intrahepatic).
- Scaunul decolorat, urina hiper Cromă, prezența bilirubinuriei survin în obstacole extrahepatice.

### • **Hepatomegalia**

- Hepatomegalia nesemnificativă, asociată cu icter intens, instalat de câteva zile, sugerează hepatita acută virală.

- Hepatomegalia cu suprafața netedă, cu margini rotunjite se atestă în colestaza extrahepatică, în hepatita cronică.
- Hepatomegalia cu suprafața nodulară, consistență dură, cu marginea ascuțită pledează pentru ciroză sau formațiuni tumorale.
- Hepatomegalia uniformă, dureroasă la palpare, poate fi atestată în hepatite, insuficiență cardiacă de stază, etilism, colangită bacteriană.

### • **Vezi ca biliară**

- Palparea unei vezici mari, dureroase, simptomul Merfi pozitiv reprezintă un semn important de coledocolitiază sau de tumoare a capului pancreasului.

### • **Splenomegalia**

- Splenomegalia sugerează existența anemiei hemolitice sau a hepatitei cronice, cirozei hepatice, a patologiei metabolice a ficatului, leucemiei, unei boli infecțioase, tuberculozei sau a altei patologii întâlnite mai rar.

## EXAMEN PARACLINIC:

### • **Examenul sângelui periferic**

- Icterul hepatocelular este însoțit de leucopenie, limfocitoză relativă;
- În hepatitele alcoolice și virale este posibilă leucocitoza polimorfonucleară;
- Anemia, reticulocitoza, scăderea rezistenței osmotice a eritrocitelor indică o hemoliză.

### • **Aprecierea bilirubinei**

- Bilirubinemia neconjugată indică prezența hemolizei, deficitul de captare a bilirubinei, insuficiența de stocare a bilirubinei sau tulburări de conjugare.
- Bilirubinemia conjugată.

### • **Determinarea markerilor de coleastăză**

- Sporește nivelul fosfatazei alcaline, al  $\gamma$ -GTP, al acizilor biliari, pigmentilor biliari în urină, colesterolului,  $\beta$ -lipoproteinelor.

### • **Enzime hepatice**

- ALT, AST – hipertransaminazemia indică citoliză.

### • **Proteine serice**

- Hipoproteinemia, hipoalbuminemia, hipoprotrombinemia sugerează o insuficiență hepatocelulară.

### • **Markeri virali**

- Depistarea markerilor virusilor HBV, HCV, HDV confirmă etiologia virală a patologiei hepatice.

### • **Examen imunologic**

- Modificările concentrației a complexelor imunocirculante (CIC), a imunoglobulinelor Ig A, M, G, crioglobulinelor, limfocitelor CD4, CD8, T-killeri și a B limfocitelor reflectă dereglări imunologice implicate în dezvoltarea icterului.

### • **Anticorpi autoimuni**

- Anticorpii antineutrofil-citoplasmatic (ANCA) sunt caracteristici pentru colangita sclerozantă primară (65% pentru pANCA). Anticorpii antimitocondriali (AMA) se atestă în 95% dintre cazurile de ciroză biliară primitivă, preponderent de clasa M2.

### • **Markeri tumorali**

- $\alpha$ -fetoproteina poate fi sporită în cancerul hepatic; CA-19-9 – în cancerul pancreasului.

### • **Analize specifice**

- Sunt necesare pentru confirmarea leptospirozei, opistorhozei, malariei, salmonelozei, brucelozi, mononucleozei infecțioase.

## INVESTIGAȚII INSTRUMENTALE:

### • **Examen radiologic**

- Radiografia simplă abdominală pune în evidență calculi biliari radioopaci, chist hidatic cu calcificări, calcificări pancreatice.
- Radiografia gastroduodenală cu substanțe de contrast poate releva lărgirea cadrului duodenal și neregularități ale marginii interne a duodenului, sugestive pentru cancerul de cap pancreatic.

#### *Contraindicații:*

- Nu se vor efectua examene cu substanțe de contrast la pacienții cu icter evident, la cei cu colică biliară sau colecistită acută.

### • **Ultrasonografia abdominală (USG)**

- furnizează informații despre structura ficatului și a căilor biliare;
- atestă prezența calculilor în vezica biliară;
- relevă tumorile hepatice;
- evidențiază splenomegalia;
- depistează ascita;
- permite diferențierea icterului intrahepatic de cel extrahepatic.

### • **Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (CPER)**

- este tehnica preferată pentru diagnosticul și tratamentul obstrucțiilor biliare distale;
- oferă oportunitatea inspecției și a biopsiei ampulei Vater și a duodenului adiacent;
- permite vizualizarea ducturilor pancreatice pentru a detecta semnele de litiază a canalelor pancreatice sau mici tumori pancreatice și biopsia directă a epiteliului ductal biliar și a capului pancreatic;
- face posibilă și efectuarea unor manevre terapeutice:
- sfincterotomie cu extracție de calculi coledocieni
- plasarea stentului pentru a dilata o strictură pe coledoc, etc.

### • **Colangiografia percutană transhepatică (CPT)**

- poate fi utilă pentru vizualizare și drenaj la pacienții cu obstrucție biliară superior de bifurcația canalului biliar comun și la pacienții, a căror obstrucție nu poate fi ameliorată în timpul CPER.

### • **Colangiografia directă intraoperatorie**

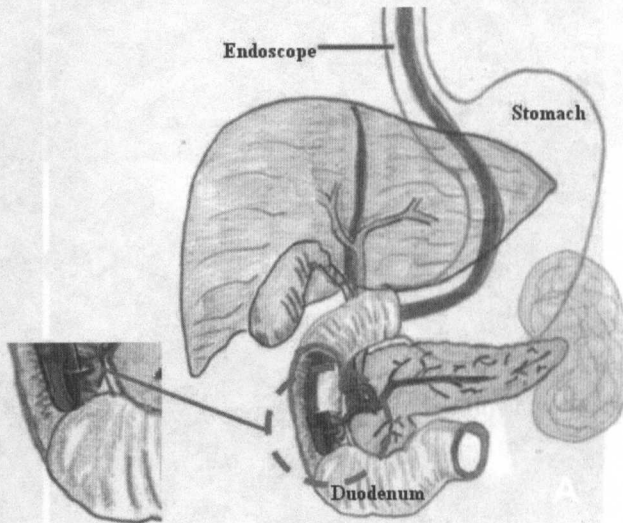
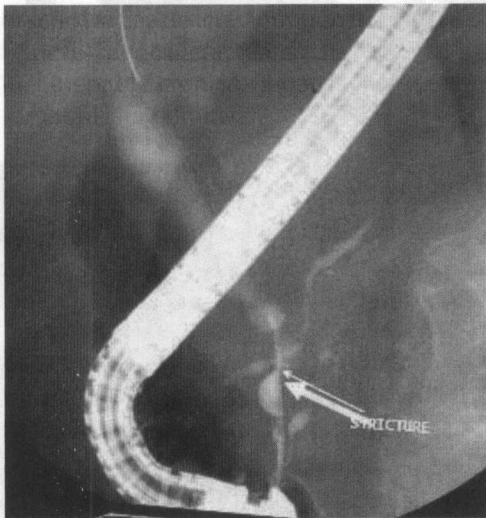
- se practică preponderent în cazurile în care există suspiciune majoră de litiază coledociană.

# COLANGIOPANCREATOGRAFIA ENDOSCOPICĂ RETROGRADĂ (CPER)

Pasajul endoscopului prin stomac în duoden.

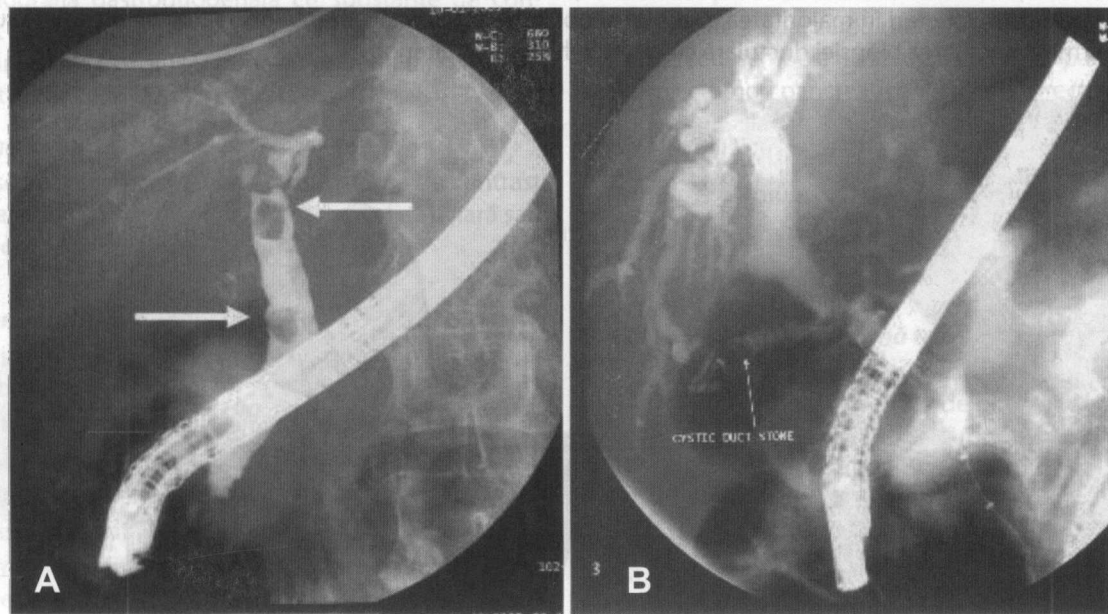
Cateterul conducător este plasat în papila duodenală mare, fapt ce permite efectuarea colangiogramei fluoroscopice retrogradă a sistemului biliar.

Radiografia evidențiază strictura ductului comun biliar, ce poate cauza icter obstructiv pe fundalul fluxului biliar stagnat. CPER poate demonstra stricturi în majoritatea cazurilor și poate determina localizarea obstacolului intrinsec sau extrinsec. Procedura permite efectuarea biopsiei ductulare cu examen histologic ulterior.



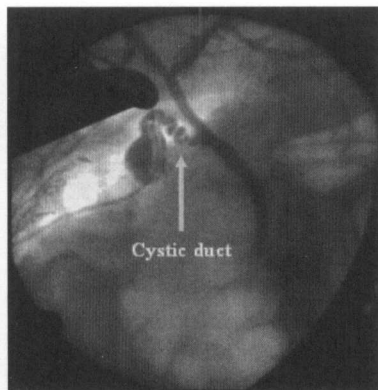
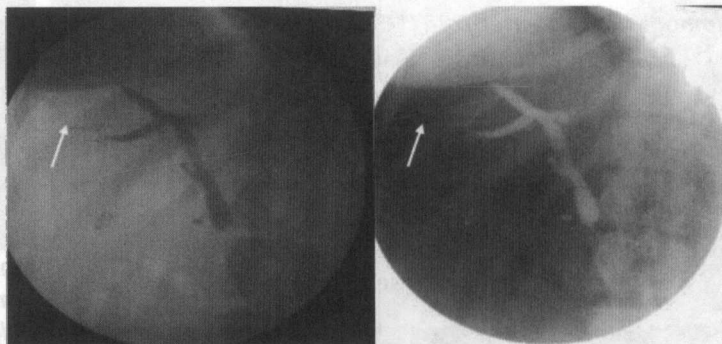


Imaginile, executate în decursul CPER, relevă calculi în ductul biliar comun (A, săgeți). Înlăturarea calculilor din ductul cistic (B, săgeată) este dificilă, din cauza valvei spiralate. Evacuarea calculilor din ductul biliar comun este facilă, dar ei pot fi prea mari pentru a fie extrași prin sfincterul Oddi. În asemenea cazuri poate fi necesară efectuarea sfincterotomiei pentru lărgirea ieșirii din duoden.



## COLANGIOGRAFIA TRANSHEPATICĂ PERCUTANĂ

Radiografiile indică un ac special care se utilizează pentru efectuarea colangiografiei transhepatice percutane. În condiții aseptice chirurgicale acul (săgeata) se introduce în ductul biliar, cu injectarea contrastului. Procedura permite vizualizarea sistemului biliar, cu evidențierea obstrucției.



## COLANGIOGRAFIA INTRAOPERATORIE

Radiografia demonstrează colangiografia intraoperatorie. Cateterul se plasează în ductul cistic cu introducerea ulterioară a contrastului. Vizualizarea sistemului biliar fără calculi sau dilatări ductulare confirmă prezența calculilor în vezica biliară (înlăturată după efectuarea acestei colangiografii).

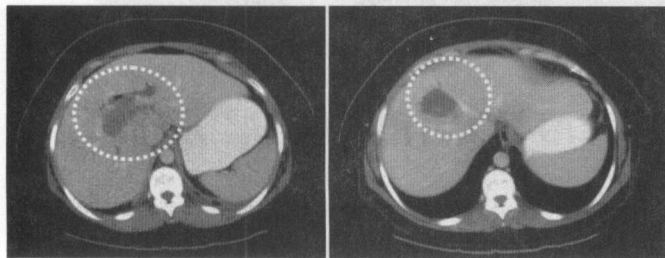
# DIAGNOSTICUL SINDROMULUI ICTERIC

## Tomografia computerizată (TC)

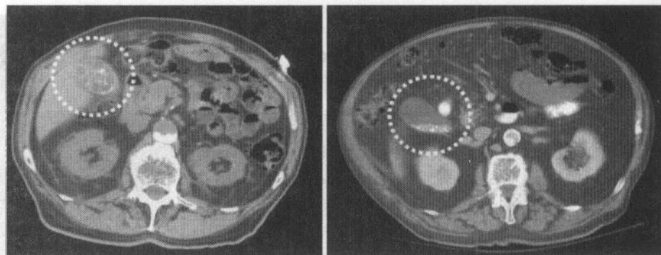
- oferă informații legate de anatomia regiunii hepato-biliare;
- reflectă starea ducturilor biliare;
- atestă prezența unor elemente lezionale (tumori, chisturi) în ficat sau în organele vecine.

## Rezonanța magnetică nucleară (RMN)

- este o tehnică imagistică superioară TC, care furnizează informații structurale precise.



Aceste tomografii axiale prezintă vezica biliară necrotizată. În acest caz tomografia axială este absolut necesară pentru evaluarea patologiei vezicii biliare. Patologia aceasta, probabil, nu a fost cauzată de calculi. Pentru evidențierea pereților vezicii biliare neregulate se indică, în caz de necesitate, evaluarea RMN sau ultrasonografie ulterioară.



Tomografiile demonstrează calculi în vezica biliară. Tomografia A denotă calculi multipli mari. Tomografia axială B evidențiază prezența calculilor mici cu sludge biliar în vezica biliară. Tomografia computerizată are limite diagnostice, deoarece nu poate depista obstrucția sistemului biliar.



RMN: secțiuni sagitale și demonstrează vezica biliară întreagă (A) și ductul cistic (B). Ductul cistic (săgeată) comunică cu ductul biliar comun, precum și cu ducturile intrahepatice multiple.

- **Scintigrafia hepatică**

- are valoare relativ limitată în diagnosticul etiologic al icterelor.

- **Colangiocolecistografia izotopică**

- permite vizualizarea integrității arborelui biliar (poate evidenția fistule postoperatorii sau post-traumatice), prezența de chisturi coledociene.

- **Biopsia hepatică**

- se practică în caz de icter intrahepatic (figurile 7-10 din Anexe), pentru efectuarea diagnosticului diferențial (hepatite cronice, hepatite medicamentoase, ciroză biliară primitivă).

- **Laparoscopia furnizează date valoroase pentru diagnostic:**

- ficat de culoare verde în icterul cu coleastă, cu dilatări vizibile de căi biliare;
- ficat cirotic;
- tumori hepatice, aflate la suprafața ficatului;
- vezică biliară destinsă sau transformată malign.



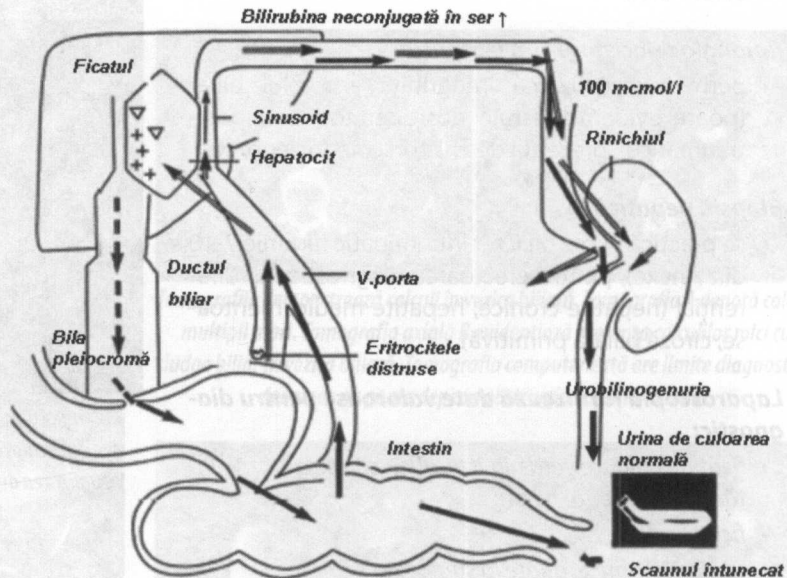
*Colangiocolecistografie izotopică. Imaginea 3-Dimensionată a vezicii biliare și a ducturilor biliare prezintă o contrastare bună și un flux biliar în duoden. Vizualizarea ducturilor biliare hepatice nu poate fi efectuată prin intermediul ultrasonografiei sau al tomografiei computerizate.*

# ICTERUL PREHEPATIC

Icterul prehepatic este condiționat de producerea în exces a bilirubinei ce depășește capacitatea ficatului de excreție a ei.

Anemiile hemolitice constituie cauzele principale ale icterului prehepatic:

- Anemii ereditare cu sferocitoză
- Anemia Cooley
- Anemiile hemolitice
- Septicemia
- Malaria



→ Bilirubina neconjugată

▽ Acid glucuronic

++ Conjugarea bilirubinei cu a. glucuronic

↑↑ Degradarea incompletă a urobilinogenului în ficat

----- Bilirubina conjugată

→ Urobilinogena

## SEMNELE GENERALE ALE HEMOLIZEI:

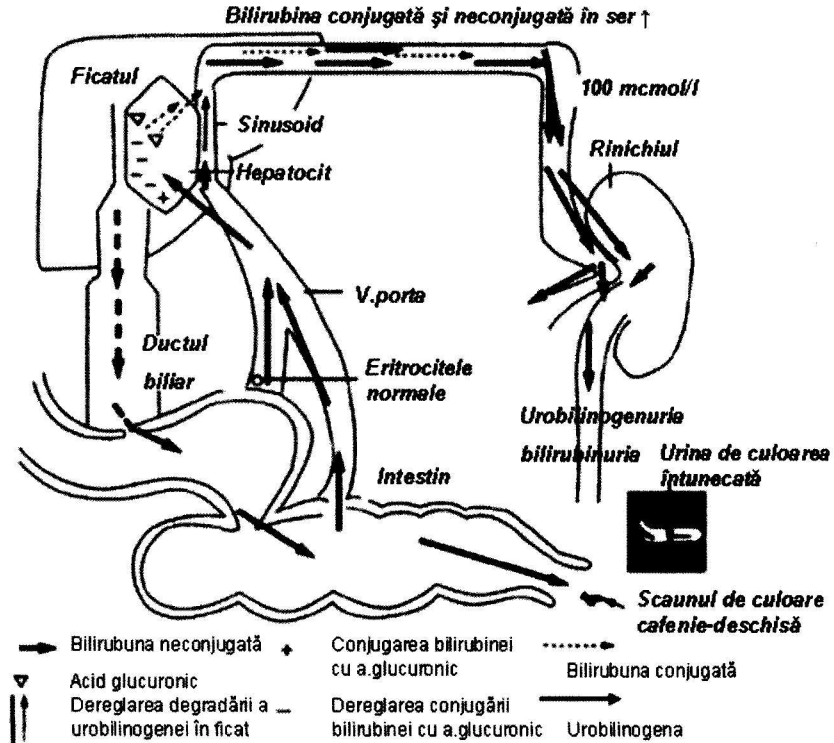
- Icterul tegumentelor și al mucoaselor este, de obicei, moderat, cu nuanță palidă ca lămâia
- Paliditate concomitentă a tegumentelor
- Lipsesc pruritul cutanat și leziunile de grataj
- Hepatomegalie absentă sau neînsemnată
- Splenomegalie frecventă
- Anemie
- Reticulocitoză
- Scăderea rezistenței osmotice a eritrocitelor
- Probele funcționale hepatice pot fi normale sau raportul LDH/AST >12, LDH 1,2 pot fi crescute
- Bilirubina în ser moderat crescută, predomină cea indirectă
- Urobilinogenurie
- Urobilinogenurie și bilirubinurie, în cazuri de hemoliză severă
- Biopsie hepatică cu aspect normal, posibil hemosideroză
- Eritropoieza în măduva osoasă crescută

# ICTERUL HEPATIC

Icterul hepatic sau parenchimos este condiționat de alterarea hepatocitelor, a capilarelor biliare, dereglări de captare, conjugare și de excreție a bilirubinei.

În funcție de nivelul alterării metabolismului bilirubinei, icterul intrahepatic se divizează în:

- hepatocelular:
  - *premicrosomal*,
  - *microsomal*,
  - *postmicrosomal*;
- posthepatocelular.



## CARACTERISTICA ICTERULUI INTRAHEPATIC:

- Icter cu **nuanță portocalie roșietică** (rubin icterus)
- Prezența **stigmatelor hepatice**: eritem palmar, ginecomastie, atrofie testiculară, steluțe vasculare
- **Prurit cutanat** posibil
- Semne de **hipertensiune portală**
- **Hepatomegalie**
- **Splenomegalie** (nu întotdeauna)
- **Absența semnelor hemolizei**, rezistența osmotică a eritrocitelor este normală
- Conținut crescut de **bilirubină** în sânge, predominant cea conjugată
- Sindrom de **citoliză** pronunțat – crește AST, ALT, fructoza-1-fosfataldolaza
- **Scaun de culoare cafenie-deschisă**, urina întunecată, urobilinogenurie, bilirubinurie
- Semne de **hepatită sau de ciroză** hepatică, atestate la biopsie sau laparoscopie.

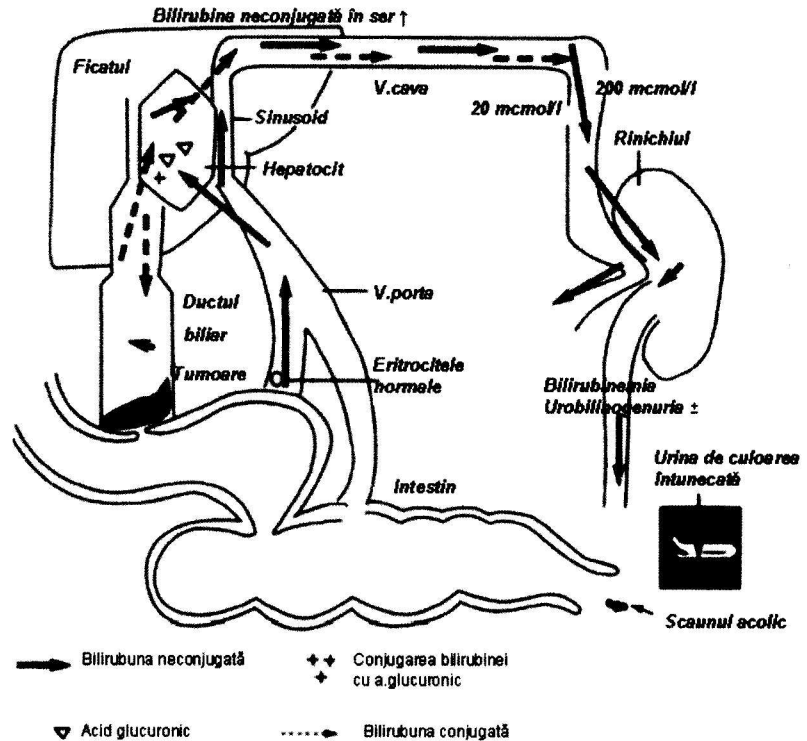


# ICTERUL POSTHEPATIC

**Icterul posthepatic este condiționat de obstrucția ducturilor biliare intra- sau extrahepatice**

**Cauzele pot fi:**

- Stricturi sau calculi în ducturile biliare
- Anomalii congenitale ale ducturilor biliare
- Colangite
- Pancreatite pseudotumoroase
- Tumori maligne în ampula Vater, în pancreas, etc
- Intervenții chirurgicale



## **PARTICULARITĂȚILE ICTERULUI POSTHEPATIC:**

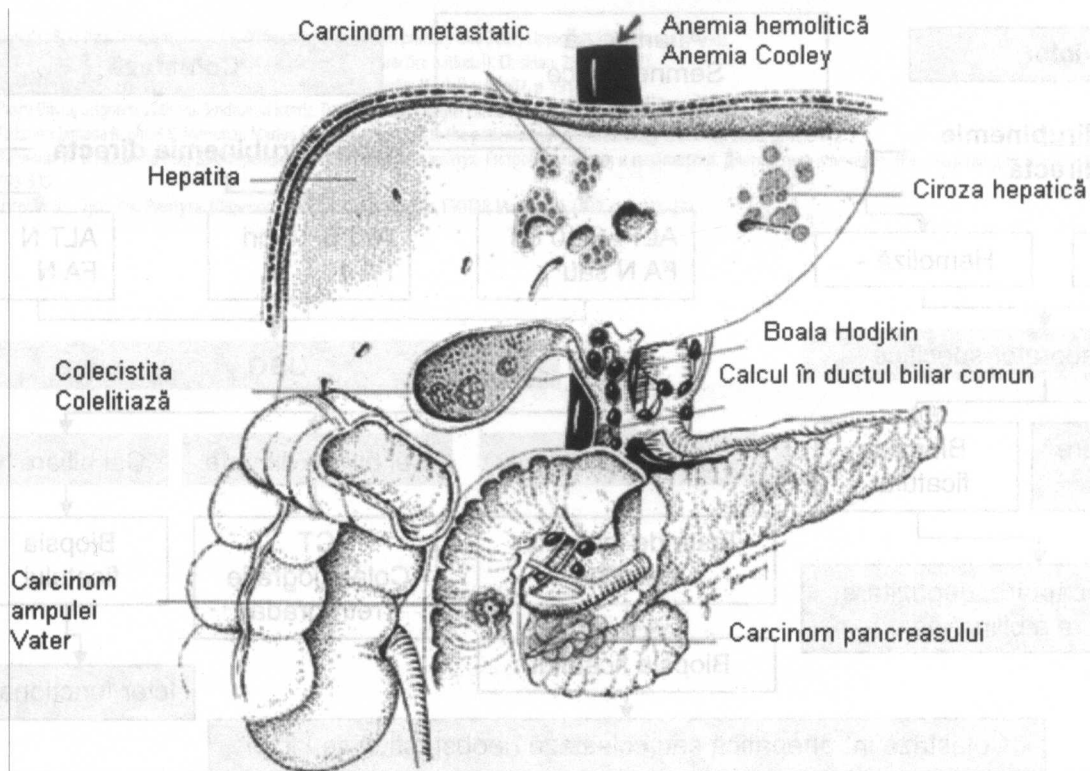
- Se atestă mai frecvent după 40 ani, în  $\approx$  40% cazuri este de etiologie neoplazică și  $\approx$  30- 40% - drept consecință a litiazei biliare.
- Sindromul algic deseori precede icterul.
- Prezența semnelor dispeptice, inapetenței.
- Pierdere ponderală în icterul malign.
- Febră, frison la asociere cu infecție.
- Prurit cutanat, icter intens cu nuanță verzuie.
- Hepatomegalie în colestaza prelungită, splenomegalia lipsește.
- Simptomul Courvoisier pozitiv în icterul cauzat de proces tumoral în zona pancreatoduodenală sau litiaza coledocului.
- Hiperbilirubinemie importantă, cu predominarea celei directe.
- Urobilina în urină lipsește, se determină bilirubina în urină, scaun acolic.
- Sindromul citolitic se poate dezvolta treptat, dar este mai puțin intens decât în icterul hepatic, indicii de colestază – majorați.
- Metodele instrumentale depistează litiaza căilor biliare sau neoformațiune în zona pancreatoduodenală, dilatarea coledocului (mai mult de 8 mm) în colestaza extrahepatică, dilatarea ducturilor biliare intrahepatice.

# ICTERUL COLESTATIC

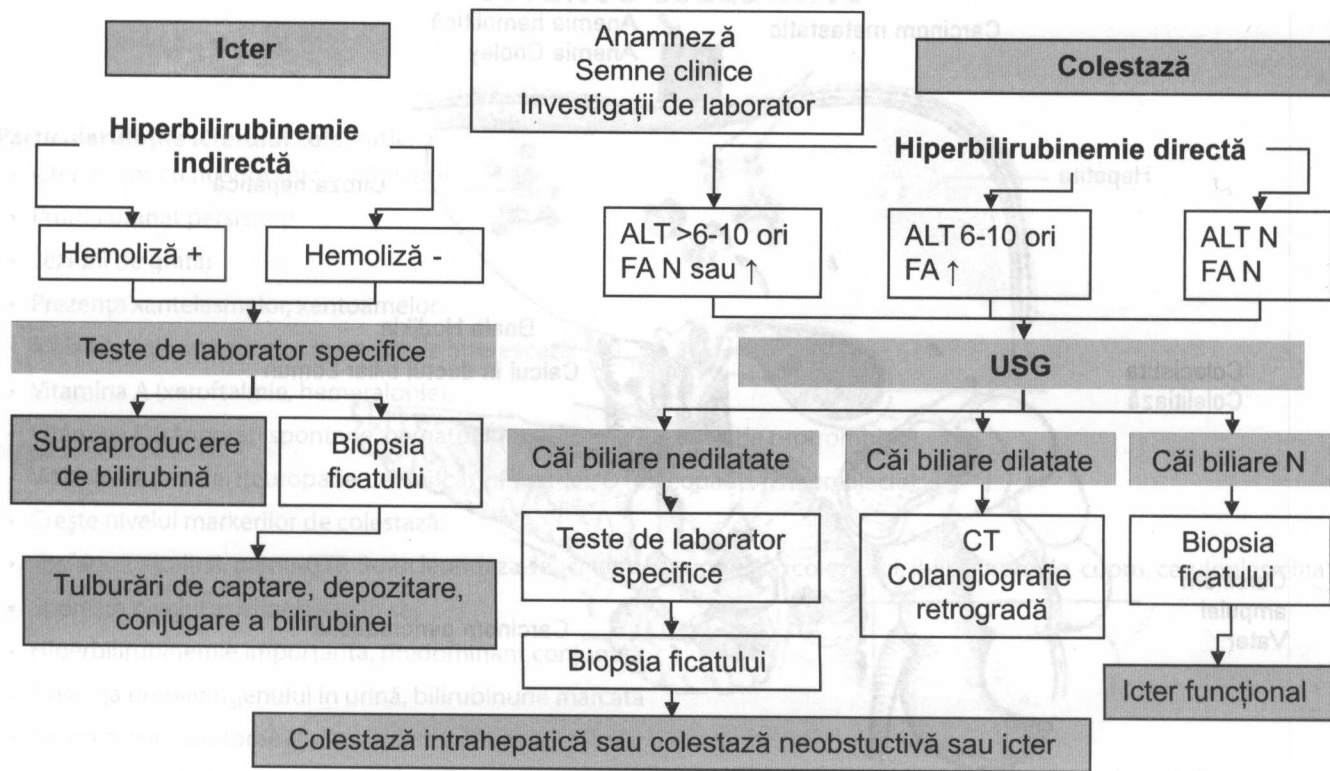
## **Particularitățile icterului colestatic:**

- Icter intens cu nuanță verzui-pământie
- Prurit cutanat persistent
- Leziuni de grataj
- Prezența xantelasmelor, xantoamelor
- Malabsorbția vitaminelor liposolubile interesează:
  - Vitamina A (xeroftalmie, hemeralopie),
  - Vitamina K (sângerări spontane, hematoame, creșterea timpului de protrombină),
  - Vitamina E (ataxie, neuropatie periferică, miopatie), D (osteopatie, osteomalacie).
- Crește nivelul markerilor de colestază:
  - fosfataza alcalină, gama-GTP, 5-nucleotidaza, leucinaminopeptidază, colesterol,  $\beta$ -lipoproteide, cupru, ceruloplasmina
- Sporește nivelul acizilor biliari în ser
- Hiperbilirubinemie importantă, predominant conjugată
- Absența urobilinogenului în urină, bilirubinurie marcată
- Scaun acolic, steatoree
- Biopsie hepatică – stază biliară în ducturile intrahepatice, ductopenie.

# CAUZELE PRINCIPALE ALE ICTERULUI



# ALGORITMUL DIAGNOSTIC ÎN CAZ DE ICTER ȘI COLESTAZĂ



## BIBLIOGRAFIE:

1. Douglas R. Collins Jaundice: in book's. Differential diagnosis in primary care 2007, Lippincoh Williams and Wilkins.
2. Dumbrava V.-T. Icterusul. Hepatologia bazata pe dovezi (Ghid practice national). Chisinau, 2005, p.61-81.
3. Kuntz Erwin, Kuntz Hans Dieter. Jaundice. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2002, p. 191-203.
4. Pascu Olivi, Grigorescu Mircea. Sindromul icteric. Tratat de Hepatologie. Editura Medicala Nationala. Bucuresti. 2004. p. 191-199.
5. Tadatakama lamada Raphael B, Merriman Marion G. Peters. Approach to the patients with jaundice. Wiley-Blackwell 2008, p. 422-442.
6. Кашнина А. В., Хазанов А.И. Дифференциальная диагностика желтух. Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение. (Руководство для врачей). Москва, Изд. Миклош, 2007, стр. 495-505.
7. Шерлок Ш., Дули Дж. Желтуха. (Перевод с английского). Москва, ГЭОТАР, Медицина 1999, стр. 232-247.

# INSUFICIENȚA HEPATICĂ

**Vlada-Tatiana Dumbrava**  
dr.hab.șt.med., Prof. univ.,  
șef Catedră Medicină Internă nr.4,  
gastroenterolog principal al MS RM

**Iulianna Lupașco**  
dr.șt.med., Conf. cercetător,  
Catedra Medicină Internă nr.4

# INSUFICIENȚA HEPATICĂ. DEFINIȚIE

- **Insuficiența hepatică (IH)** reprezintă un sindrom, ce se dezvoltă în cadrul maladiilor hepatice acute sau cronice, mecanismul patogenetic principal al căruia constă în insuficiența hepato-celulară și/sau hipertensiunea portală; se manifestă prin dereglarea unei sau a mai multor funcții hepatice, cauzată de alterarea parenchimului ficatului și frecvent exprimată prin modificări neuropsihice.

## EVOLUȚIA BOLII

Insuficiența hepatică poate fi **acută sau cronică**

- **Acută** – de la câteva ore până la câteva zile
- **Cronică** – timp de câteva săptămâni, luni

În funcție de gravitatea bolii, se disting 4 stadii:

- **Stadiu I** – compensat (inițial)
- **Stadiul II** – decompensat (exprimat)
- **Stadiul III** – terminal (distrofic)
- **Stadiul IV** – coma hepatică

## IH ACUTĂ. DEFINIȚIE

- **IH acută** se definește ca o afecțiune hepatică severă, cu dereglări multifuncționale, în absența maladiilor hepatice preexistente.

## IH ACUTĂ. EPIDEMIOLOGIE

- Rata mortalității cauzată de IH pe mapamond este foarte înaltă (2000 de bolnavi) și variază de la 50 până la 80% dintre pacienții cu patologia ficatului, complicată cu insuficiență hepatică acută.



# IH ACUTĂ. FORME CLINICE

## • IH fulminantă:

- Se dezvoltă coagulopatie severă, cu dereglare profundă a funcțiilor hepatice, apariție a icterului și a encefalopatiei.
- Aceasta formă se dezvoltă brusc, până la 10 zile de la debutul bolii.

## • IH acută

- Se asociază cu coagulopatie.
- Encefalopatia survine în stadiile preterminale.
- Această formă se dezvoltă de la 10 până la 30 zile de la debutul bolii.

## • IH subacută

- Icterul este frecvent.
- Apariția encefalopatiei constituie un marker preterminal.
- Această formă se dezvoltă de la 31 zile până la 6 luni de la debutul bolii.

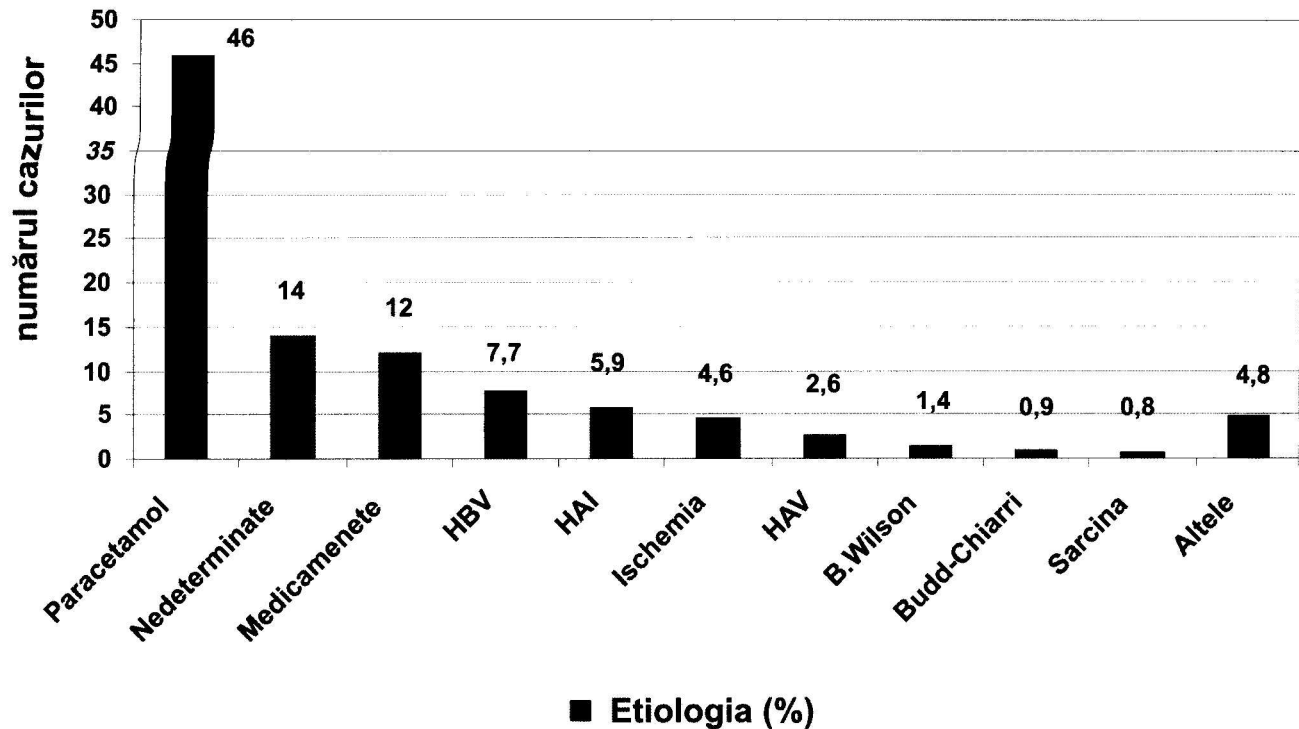
## CARACTERISTICA ȘI PROGNOSTICUL IH ACUTE

	IH fulminantă	IH acută	IH subacută
Encefalopatie	++	++	++
Durata icterului/zile	0-7	8-28	29-72
Edem cerebral	++	++	(+)
Protrombina	↓	↓↓	↓
Bilirubina	N – ↑	↑ ↑	↑ ↑
Prognostic	favorabil	nefavorabil	nefavorabil
Rata supraviețuirii	30-40%	5-10%	10-20%

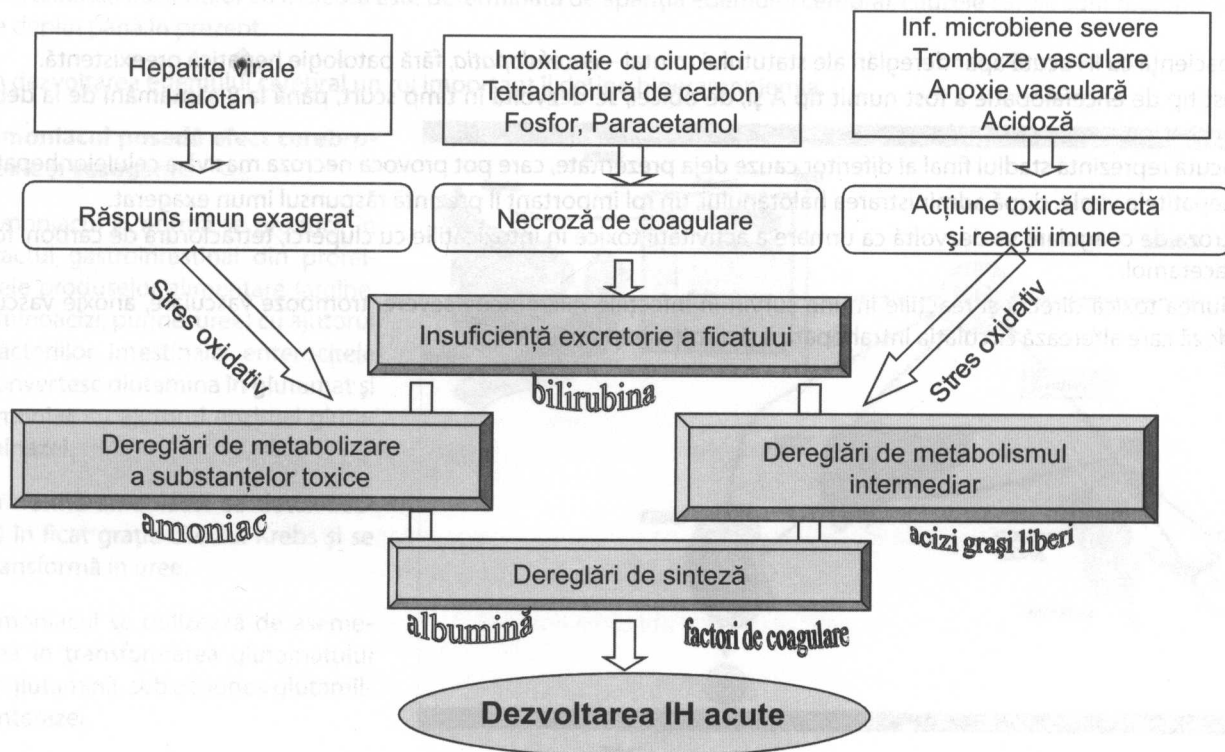
# CAUZELE PRINCIPALE ALE IH ACUTE

- **Virusi hepatotropi primari:**
  - A, B, C, D, E, G.
- **Virusi hepatotropi secundari:**
  - Virus herpetic, citomegalovirus, virus Epstein- Barr, virus Cocksackie, virus Varicella Zoster, parvovirus, adenovirus, paramyxovirus
- **Medicamente hepatotoxice:**
  - Acetaminofen (paracetamol), tetraciclina, salicilați, isoniazid, valproat de sodiu, nitrofurantoină, ampicilină-clavulanat, eritromicină, antidepresante, preparate antidiabetice (troglitazon), anestetice (halotan), hipolipemice (atorvastatin, lovastatin, simvastatin), imunodepresante (metotrexat, ciclofosamid), AINS
- **Alcool**
- **Narcotice:**
  - Extasy, cocaina
- **Plante medicinale:**
  - Ginseng, Mentha pulegium - Busuiocul cerbilor, Teucrium polium, Chaparral or germander tea, kawakawa
- **Diverse toxine:**
  - Unele ciuperci – amanita phalloides; Bacillus cereus, Cyanobacterii; solvenți organici (tetrachlorura de carbon), fosforul galben, arsenium
- **Infecții microbiene severe:**
  - Abces hepatic, septicemie.
- **Bacterii și parazitoze:**
  - Leptospiroza, listerioza, malarie, TBC, rickettsioză
- **Cauze vasculare, care provoacă ischemia ficatului:**
  - Sindrom Budd-Chiari, boala venoocluzivă, tromboza v.porta, tromboza v.hepatice, hepatita ischemică (șoc hipotensiv)
- **Deregări metabolice:**
  - Boala Wilson, deficiența alfa-1-antitripsinei, steatoza acută la gravide, HELLP sindrom, intoleranța la glucoză, galactozemia, sindromul Reye cu dezvoltarea steatozei acute la salicilați, tirozinemia
- **Hepatite autoimune**
- **Tumori maligne în ficat**
  - Primare sau secundare, metastatice.
- **Limfoame**
- **Leucemii**
- **Alte cauze:**
  - Boala Still, infarctul miocardic, transplantul hepatic.

# FACTORII ETIOLOGICI AI IH ACUTE



# PATOGENEZA IH ACUTE

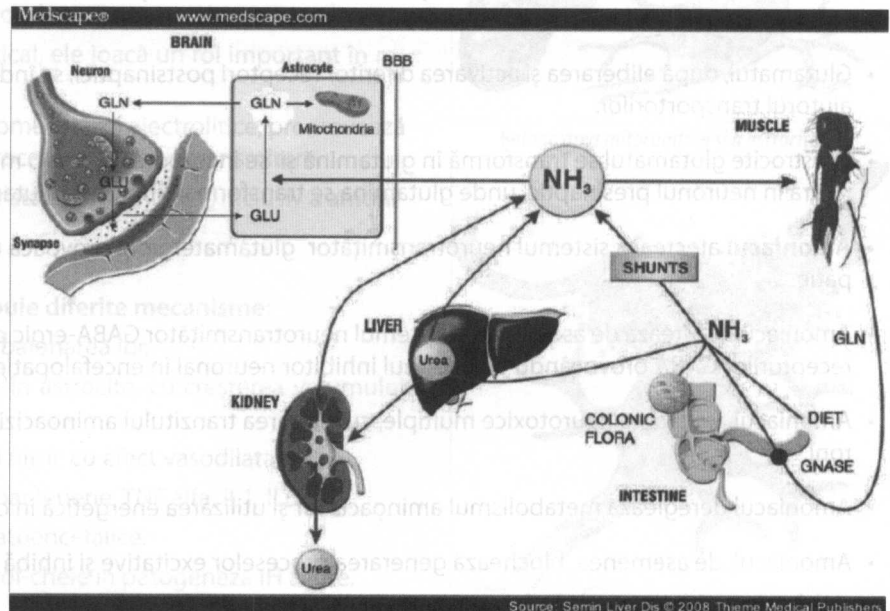


# PATOGENEZA IH ACUTE

- La pacienții cu IH acută apar dereglări ale statutului mintal – *encefalopatia*, fără patologie hepatică preexistentă.
- Acest tip de encefalopatie a fost numit tip A și, de obicei, se dezvoltă în timp scurt, până la 8 săptămâni de la debutul bolii.
- IH acută reprezintă stadiul final al diferitor cauze deja prezentate, care pot provoca necroza masivă a celulelor hepatice.
- În hepatitele virale, după administrarea halotanului, un rol important îl prezintă răspunsul imun exagerat.
- Necroza de coagulare se dezvoltă ca urmare a activității toxice în intoxicațiile cu ciuperci, tetraclorură de carbon, fosfor, paracetamol.
- Acțiunea toxică directă și reacțiile imune survin în infecțiile microbiene severe, tromboze vasculare, anoxie vasculară, acidoză care alterează circulația intrahepatică și nutriția hepatocitelor.

# PATOGENEZA IH ACUTE. IPOTEZA AMONIACALUI

- Mortalitatea pacienților cu IH acută este determinată de apariția edemului cerebral, cauzele cărui sunt multiple și neclare deplin până în prezent.
- În dezvoltarea edemului cerebral un rol important îl deține hiperamoniemia.
- **Amoniacul posedă efect cerebrotoxic și vasogenic.**
- Amoniacul în normă se produce în tractul gastrointestinal din proteinele produselor alimentare (amine, aminoacizi, purine, uree) cu ajutorul bacteriilor intestinale; enterocitele convertesc glutamina în glutamat și amoniac cu ajutorul enzimei glutaminazei.
- În normă amoniacul se detoxifică în ficat grație ciclului Krebs și se transformă în uree.
- Amoniacul se utilizează de asemenea în transformarea glutamatului în glutamină, sub acțiunea glutamil-sintetazei.



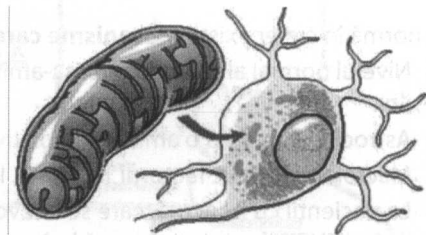
- La pacienții cu IH acută se micșorează masa hepatocitară, se dereglează funcția de detoxificare și, în consecință, crește nivelul amoniacului.
- În normă, celulele musculare nu participă în ciclul ureic, dar conțin glutamilsintetază.
- Rinichii, producând glutamilsintetază, au un rol-cheie în metabolismul și excreția amoniacului.
- **Glutamatul** este un aminoacid care acționează ca neurotransmițător excitator, fiind prezent în veziculele presinaptice în majoritatea neuronilor (90%).
- Glutamatul, după eliberarea și activarea diferitor receptori postsinaptici, se îndepărtează din fisura sinaptică în astrocit cu ajutorul transportorilor.
- În astrocite glutamatul se transformă în glutamină și se încorporează într-o moleculă de amoniac, cu transportarea ulterioară în neuronul presinaptic, unde glutamina se transformă din nou în glutamat.
- **Amoniacul** afectează sistemul neurotransmițător glutamatergic și provoacă unele manifestări neurologice în encefalopatie.
- Amoniacul afectează de asemenea și sistemul neurotransmițător GABA-ergic prin stimularea neurosteroidilor, agoniștilor receptorilor GABA provocându-se paternul inhibitor neuronal în encefalopatie.
- Amoniacul are efecte neurotoxice multiple, cu alterarea tranzitului aminoacizilor, apei, electroliților prin astrocite și neuroni.
- Amoniacul dereglează metabolismul aminoacizilor și utilizarea energetică în creier.
- Amoniacul, de asemenea, blochează generarea proceselor excitative și inhibă potențialul postsinaptic.

# AMONIACUL, EDEMUL CEREBRAL ȘI IH ACUTĂ

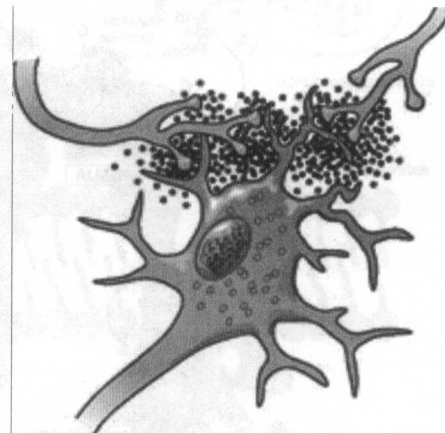
- Amoniacul provoacă stres oxidativ și accelerează formarea radicalilor liberi și procesele de nitrotiranzare a proteinelor.
- Acest proces marchează punctul critic pentru alterarea funcției mitocondriale a astrocitelor, cu dereglarea proceselor de neurotransmisie.
- Astrocitele ocupă 1/3 din volumul cortical, ele joacă un rol important în reglarea barierei hematoencefalice.
- Astrocitele participă și în menținerea homeostazei electrolitice, promovează alimentația neuronilor și participă în procesele de neurotransmitere.
- Astrocitele asigură detoxifierea diferitor substanțe chimice, inclusiv a amoniacului.

## La dezvoltarea edemului cerebral contribuie diferite mecanisme:

- Acumularea glutaminei în astrocite, cu balonarea lor,
- Dereglarea proceselor de osmoreglare în astrocite, cu creșterea volumului intracranian și a fluxului cerebral
- Stresul oxidativ cu acumularea oxidului nitric cu efect vasodilatator
- Creșterea concentrației endotoxinelor bacteriene, TNF alfa, IL1, IL6
- Sporește permeabilitatea barierei hematoencefalice.
- Apariția edemului cerebral prezintă un rol-cheie în patogenza IH acute.



*Balonizarea mitocondrii și a astrocitului*



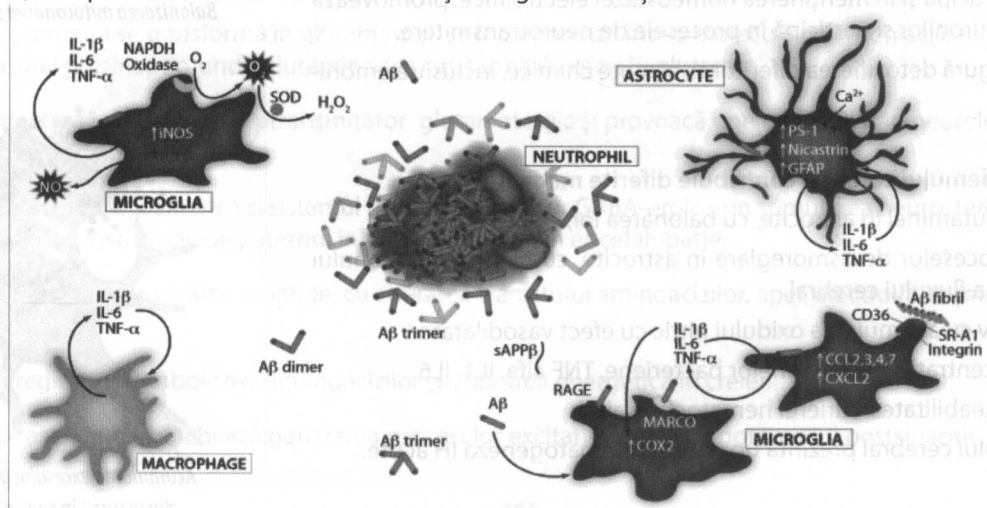
*Acumularea excesului glutamatului din astrocit în spațiul neuronal*



# INFLAMAȚIA ȘI IH

În normă în creier există **mecanisme care mențin echilibrul fiziologic**

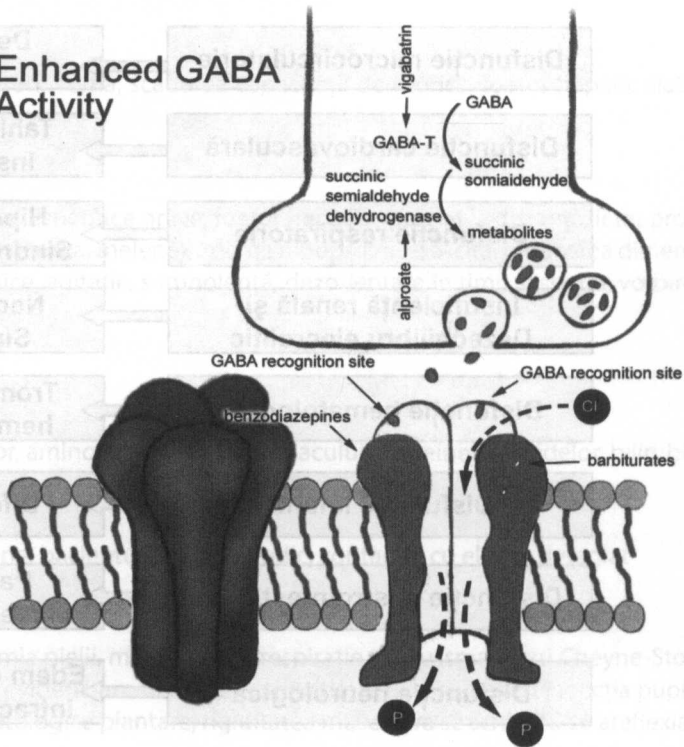
- Nivelul normal al peptidului beta-amiloid și al  $Ca^{2+}$  în neuroni, semnalul anti-apoptozic asigură integritatea mitocondriilor.
- Astrocitele creează o ambianță pozitivă pentru funcționarea normală a neuronilor.
- Macrofagii produc factorul TGF beta, IL4, IL10 care mențin echilibrul dintre citokinele pro- și antiinflamatorii.
- La pacienții cu IH acută, care se dezvoltă sub acțiunea diferitor infecții, apar markerii de inflamație sistemică: IL-1beta, IL-6, și TNF-alfa, care provoacă balonarea astrocitelor și dereglarea funcției neuronilor.



# PATOGENEZA IH. IPOTEZA GABA

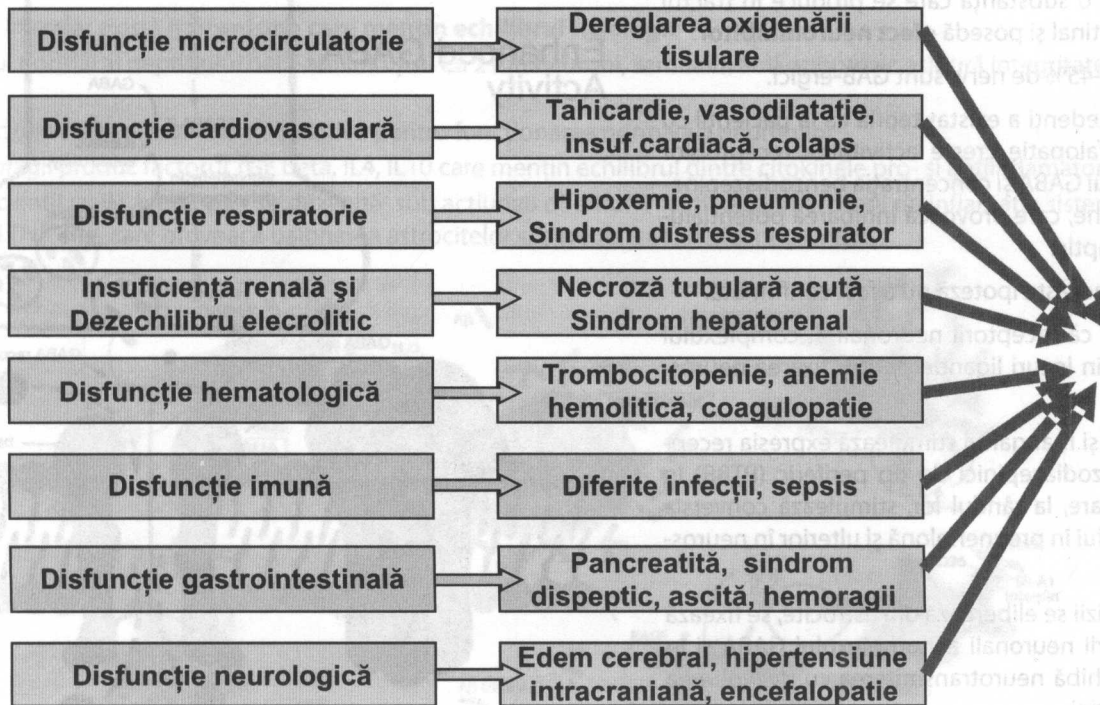
- **GABA** este o substanță care se produce în tractul gastrointestinal și posedă **efect neuroinhibitor**.
- În creier 24-45% de nervi sunt GAB-ergici.
- În anii precedenți a existat teoria că la pacienții cu IH și encefalopatie crește activitatea receptorilor complexului GABA și concentrația benzodiazepinelor endogene, care provoacă inhibarea potențialului postsinaptic.
- În prezent aceasta ipoteză nu a fost confirmată.
- Există date că receptorii neuronali ai complexului GABA conțin locuri ligande pentru fixarea neurosteroidilor.
- Amoniacul și manganul stimulează expresia receptorilor benzodiazepinici de tip periferic (PTBR) în astrocite, care, la rândul lor, stimulează conversia colesterolului în pregnenolonă și ulterior în neurosteroidi.
- Neurosteroidii se eliberează din astrocite, se fixează pe receptorii neuronali ai complexului GABA și în așa mod inhibă neurotransmiterea cu dezvoltarea encefalopatiei.

## Enhanced GABA Activity



# DISFUNȚIA DIFERITOR SISTEMELOR ÎN IH ACUTĂ

Insuficiența poliorganică



# CLINICA IH ACUTE

- **Stadiul I (compensat):**

- Astenie, inapetență, inversia apetitului, anorexie, grețuri, vomă, scăderea capacității de muncă, foetor hepatic slab, icter, vasculită hemoragică, nervozitate, insomnie

- **Stadiul II (decompensat):**

- Simptomele progresează: astenie în evoluție, dereglări dispeptice grave, foetor hepatic apreciat la distanță, icter pronunțat, sindrom hemoragipar evident (purpură, hematemeză, melenă), edeme hipoproteice, ascită, reducerea dimensiunilor ficatului la o parte din pacienți, tulburări psihice, agitație, somnolență, dezorientare în timp și spațiu, vorbire dereglată, flapping tremor.

- **Stadiul III (distrofic-terminal):**

- Cașexie, astenie severă
- Dereglări profunde ale metabolismului carbohidraților, aminoacizilor și al amoniacului, proteinelor, lipidelor, bilirubinei, tulburări ale echilibrului acidobazic
- Dereglări distrofice poliorganice, tahicardie, oligurie
- Stupor, excitație periodică, cu mișcări haotice, spontane, pacientul strigă periodic, contactul cu el este dereglat

- **Stadiul IV (coma):**

- Adinamie, foetor hepatic apreciat la distanță, hipotermia pielii, membre reci, respirație tip Kussmaul sau Cheyne-Stokes, puls aritmic, slab, TA joasă, sindrom hemoragipar evident, anurie, absența reacției la durere, lipsește reacția pupilelor, convulsii, posibile semne meningiene, reflexe patologice plantare, rigiditatea musculară se schimbă cu areflexia, la EEG – ritm lent, cu diminuarea amplitudinii, anurie.

# SEMNELE PRINCIPALE ALE IH ACUTE

- **Anamneza bolii de scurtă durată.**
- **Greutatea corporală a pacientului este normală.**
- **Dimensiunile ficatului, de obicei, sunt micșorate, splina este în limitele normale.**
- **Steluțele vasculare apar rar.**
- **Semnele encefalopatiei survin în timp scurt de la debutul bolii.**
- **Frecvent se depistează icter.**
- **Ascita apare tardiv, după dezvoltarea encefalopatiei.**

## FOETOR HEPATIC

- La pacienții cu insuficiență hepatică se dereglează metabolismul aminoacizilor, ca rezultat crește concentrația metioninei și a derivaților lui în intestin.
- Din aceste substanțe în intestin se formează mercaptane (metandiol, etandiol, dimetildisulfid, trimetilamin), având un miros specific, similar celui de ficat proaspăt.
- Apariția foetorului hepatic la pacienții cu IH acută constituie un simptom specific pentru dezvoltarea comei și este un prognostic nefavorabil.

## DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL IH

- ↓ protrombinei ca semn de **coagulopatie** severă
- ALT, AST sunt majorate dramatic și reflectă **necroza hepatocelulară** masivă; la pacienții cu IH cauzată de acetaminofen (paracetamol) AST depășește 10 000 UI/l.
- Nivelul bilirubinei crește evident, în special la pacienții cu intoxicație cauzată de acetaminofen.
- ↑ amoniacului în ser.
- ↓ glucozei în ser.
- ↑ lactatului în ser mai mult de 3,5mmol/l, ca un predictor timpuriu al IH acute. Nivelul sporit al lactatului indică dereglări în perfuzia tisulară și diminuarea clearance-ului în ficat.
- Se dereglează schimbul de gaze în sângele arterial, din cauza dezvoltării pneumoniilor sau a sindromului distress respirator.
- ↑ creatininei.
- La o parte dintre pacienți se constată semnele sepsisului sau ale infecției micotice.
- ↑ nivelul ceruloplasminei, ↑ Cu în ser și excreția lui cu urina.
- ↓ fosfatului în ser.
- La unii pacienți se depistează markerii infecțiilor virale acute – anti HAV IgM, HBsAg, anti HBcor IgM, anti HDV IgM, anti HCV IgM, anti CMV IgM, anti HSV IgM, anti EBV IgM
- La o parte dintre pacienți se determină markerii autoimuni: ANA, ASMA, CIC, Ig.

# DIAGNOSTICUL INSTRUMENTAL AL IH

## Ultrasonografia hepatică cu ecografie Doppler :

- se utilizează pentru stabilirea diagnosticului, aprecierea patologiei hepatice, a fluxului hepatic, excluderea procesului neoplasic primar sau metastatic în ficat.

## Tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară:

- se utilizează pentru confirmarea procesului patologic în ficat și pentru excluderea proceselor neoplazice.

## Tomografia computerizată a creierului:

- Determină prezența edemului cerebral, exclude hematoamele sau procesele tumorale.

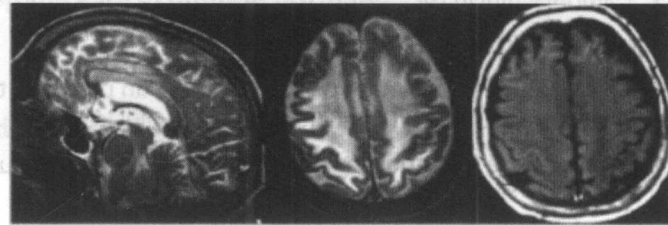
## EEG:

- Evaluează stadiul encefalopatiei.
- Mai puțin frecvent se aplică monitoringul presiunii intracraniene cu catetere extra- sau intradurale.

Rareori se efectuează **biopsia** hepatică la pacienții cu suspjecție la cancer hepatic, limfoame, hepatită autoimună sau alte cauze neprecizate.

**Diagnosticul morfologic** reprezintă semnele hepatitei acute necrotizante, cu distrucția celulară evidentă, cu confluență extensivă (figurile 11, 12 din Anexe).

- La o parte din pacienți se depistează degenerație grăsoasă masivă.
- Uneori se pot depista modificări morfologice mixte.



# ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

## DEFINIȚIE

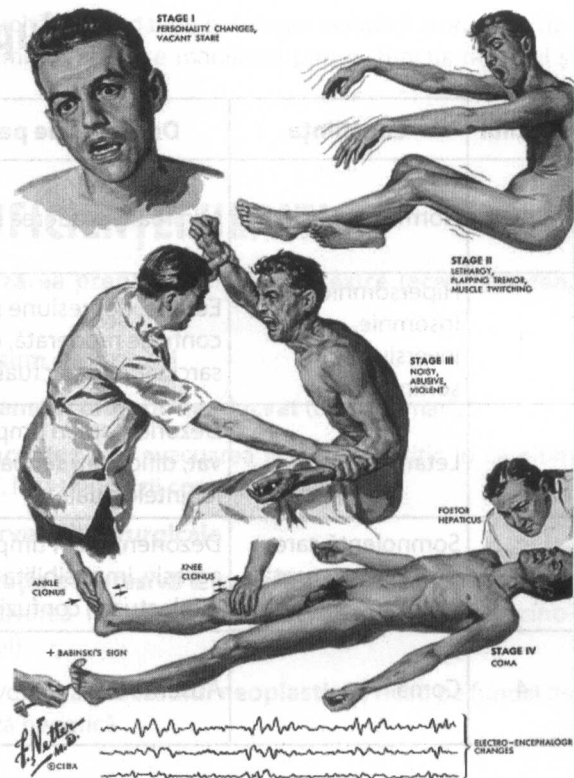
- Encefalopatia hepatică este definită ca un spectru de dereglări neuropsihice la pacienții cu disfuncție hepatică (acută sau cronică) după excluderea bolilor cerebrale primare.
- Encefalopatia hepatică se caracterizează prin modificări de personalitate, dereglări intelectuale, conștiință obnubilată.

## FORMELE PATOGENETICE ALE ENCEFALOPATIEI HEPATICE

- **A** – encefalopatia cauzată de insuficiența hepatică acută (A-cute).
- **B** – encefalopatia cauzată de șunturi portosistemice, fără patologie hepatică (B-bypass).
- **C** – encefalopatia asociată cu ciroza hepatică, cu hipertensiune portală sau șunturi portosistemice (C-irrhosis).

## FORMELE CLINICE:

- Encefalopatia **episodică** (anterior acută)
- Encefalopatia **persistentă** (anterior cronică)
- Encefalopatia **minimală** (anterior subclinică)





# STADIILE ENCEFALOPATIEI HEPATICE

## după West Haven

Stadiul	Conștiința	Dereglări de personalitate și intelect	Semne neurologice	EEG
0	Norma	Minimale, scăderea memoriei, a concentrației	Dereglări de coordonare	Norma
1	Hipersomnie, insomnie, inversiune a somnului	Euforie, depresiune sau iritabilitate, amnezie, confuzie moderată, executare cu întârziere a sarcinilor intelectuale	Asterixis ușor, discoordonare, dereglarea scrisului	Unde trifazice
2	Letargie, apatie	Dezorientare în timp, comportament neadecvat, dificultăți serioase în îndeplinirea sarcinilor intelectuale	Asterixis, vorbire dereglată, ataxie, hiporeflexie	Unde trifazice
3	Somnolență care poate fi întreruptă, somnor	Dezorientare în timp și spațiu, comportament agresiv, imposibilitatea de a îndeplini sarcini intelectuale, confuzie marcată, amnezie	Asterixis evident, dizartrie, rigiditate musculară, mioclonie, hiperreflexie	Unde trifazice
4	Comă	Absente	Areflexie	Unde Delta lente

# INSUFICIENȚA HEPATICĂ CRONICĂ

- **IH cronică** se definește ca o afecțiune hepatică severă, care se dezvoltă pe fundal de patologie hepatică cronică cu dereglări hepatocelulare, cu sau fără formare a șunturilor porto-sistemice și care se manifestă prin disfuncția ficatului și dereglări neuropsihice.
- IH cronică se dezvoltă lent, timp de luni sau ani.

## FACTORI DECLANȘATORI AI INSUFICIENȚEI HEPATICE:

- **Hemoragii:**
  - din varice esofagiene sau gastrice
  - din eroziuni și ulcere ale mucoasei tractului gastro-intestinal
  - metroragii etc.
- **Infecții:**
  - ale sistemului respirator
  - ale sistemului urinar
- **Peritonită bacteriană spontană**
- **Consum de alcool**
- **Abuz de proteine de origine animalieră**
- **Administrarea preparatelor sedative**
- **Utilizarea preparatelor hepatotoxice (acetaminofen, etc.)**
- **Consum de droguri**
- **Tratament diuretic neadecvat** (cu doze mari)
- **Paracenteză** cu evacuarea lichidului ascitic în cantități mari, fără transfuzii compensatoare
- **Intervenții chirurgicale**
- **Evoluție progresivă a maladii hepatice** (de exemplu, reactivarea infecției virale, dezvoltarea hepatocarcinomului)
- Dezvoltarea **procesului neoplasic în ficat**, pe fundal de ciroză hepatică

# PATOGENEZA IH CRONICE

- La pacienții cu patologie hepatică cronică, sub acțiunea factorilor declanșatori se poate dezvolta IH cronică.
- Există 2 mecanisme principale care participă în patogenia IH cronice:
  - Necroza hepatocitară
  - Șunturile portosistemice
- Din cauza necrozei hepatocitare se dereglează:
  - **funcția de sinteză:** apar semnele de coagulopatie, până la dezvoltarea sindromului de coagulare diseminată intravasculară; se dezvoltă hipoproteinemia, cu apariția edemelor, progresarea ascitei;
  - **metabolismul bilirubinei,** cu apariția icterului;
  - **metabolismul glucidelor,** cu dezvoltarea hiper- sau hipoglicemiei;
  - **echilibrul acido-bazic,** ce duce la apariția hipokaliemiei, dezvoltarea acidozei metabolice sau alcalozei respiratorii/metabolice
  - **funcția de detoxicare** (crește nivelul amoniacului, al acizilor grași, mercaptanelor, fenolelor, acidului piruvic, lactic) provoacă apariția encefalopatiei.
- **Hipertensiunea portală,** care se dezvoltă la pacienții cu CH, agravează, la rândul său, semnele de encefalopatie.
  - Substanțele cerebrotoxice (amoniacul, fenolii, mercaptanele, acizii lactic și piruvic, acizii grași cu lanț scurt și mediu, octopamina, beta-feniletanolamina) din tractul gastrointestinal nimeresc în creier din șunturi porto-sistemice, ocolind bariera ficatului.

## TABLOUL CLINIC AL IH CRONICE

- **Sindrom astenic** avansat: astenie, oboseală nemotivată, dereglări de somn, labilitate emoțională etc.
- **Sindrom dispeptic** în progresie: inapetență, grețuri, meteorism etc.
- **Encefalopatie hepatică**
- Apariția sau progresarea **sindromului icteric**: icter tegumentar, scaun decolorat, urină hiperchromă
- **Foetor hepaticus**
- **Sindrom hemoragic**: hemoragii nazale și gingivale, hematoame subcutanate, erupții hemoragice, hemoragii digestive etc.
- **Febră**
- **Manifestări endocrine**: amenoree, hipogonadism, impotență, ginecomastie
- **Manifestări cardio-vasculare**: tahicardie, hipotensiune arterială, creșterea debitului cardiac
- **Hipertensiune portală**: ascită progresivă
- Progresarea insuficienței hepatocelulare se manifestă prin dezvoltarea **comei hepatice**.

## TIPURI DE COMĂ HEPATICĂ

### Coma hepatică endogenă (veritabilă)

- Se dezvoltă în rezultatul necrozelor masive ale parenchimului hepatic. De regulă, apare în hepatitele acute virale, toxice, medicamentoase.

### Coma hepatică exogenă (porto-sistemică)

- Este condiționată de prezența șunturilor porto-cave.

### Coma hepatică mixtă

- Apare în rezultatul necrozelor masive ale parenchimului hepatic la bolnavii cu CH, cu anastomoze porto-sistemice, de obicei, în prezența procesului patologic hepatic activ.

### Coma pseudohepatică (electrolitică)

- Se dezvoltă la bolnavii cu CH, pe baza tulburărilor electrolitice (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatriemie). De regulă, este prezentă alcaloza metabolică, condiționată de hipokaliemie, care favorizează pătrunderea amoniacului în celulele SNC.

## TIPURI DE COMĂ HEPATICĂ

<b>Semne</b>	<b>Endogenă</b>	<b>Exogenă</b>	<b>Mixtă</b>	<b>Electrolitică</b>
Viteză de dezvoltare	Rapid	Lent	Deseori treptat	Mai des treptat
Dimensiunile ficatului	De obicei, reduse	Mărite	Mai des mărite	Mai des mărite
Consistența ficatului	Flască	Dură	Dură	Dură
Splenomegalie	Nesemnificativă	Frecvent – semnificativă	Prezentă	Prezentă sau poate lipsi
Stigme hepatice	Deseori lipsesc	Prezente	Prezente	Prezente
Icter	Intens	Slab	Slab, moderat	Slab
Miros hepatic	Miros de ficat proaspăt	Miros de sulf cu aromă de fructe răskoapte	Mai des miros de fructe răskoapte sau de ficat crud	Poate lipsi
Manifestări hemoragice	Deseori prezente	Mai rar	Mai rar	Lipsesc
Enzime de citoliză	Crescute considerabil	Crescute moderat	Crescute moderat sau semnificativ	Puțin crescute
Hiperamoniemie	Lipsește sau este nesemnificativă	Semnificativă	Moderată sau semnificativă	Nesemnificativă
Nivelul seric al K	Mai des N	N sau scăzut	N sau jos	Foarte jos
Nivelul seric al Na	N	N sau crescut	N	Poate fi scăzut

## **DIAGNOSTICUL IH CRONICE**

- **Metodele de diagnostic (de laborator și instrumentale) ale IH cronice sunt similare celor aplicate în IH acută.**

## **SEMNELE PRINCIPALE ALE IH CRONICE**

- Anamneza bolii hepatice cronice de durată.
- Masa corporală a pacientului scade.
- Dimensiunile ficatului, de regulă, sunt mărite, este prezentă splenomegalia.
- Steluțe vasculare, eritem palmar.
- Semnele encefalopatiei se dezvoltă tardiv.
- Frecvent se depistează icterul.
- Ascita se dezvoltă pe fundalul maladii hepatice înainte de dezvoltarea encefalopatiei.

## COMPLICAȚIILE IH

- **Dislocarea structurilor cerebrale**, din cauza progresării hipertensiunii intracraniene
- **Edem cerebral**
- Riscul dezvoltării:
  - **colapsului cardiovascular** (80%)
  - **insuficienței renale acute** (50%)
  - **insuficienței respiratorii** (80%)
  - **pancreatitei acute** (50%)
  - **sepsisului** (10%) și altor **infecții** (80%)
  - tulburărilor metabolismului glucidic, cu dezvoltarea **hipoglicemiei** (25-40%)
  - dereglărilor în **echilibrul acido-bazic și electrolitic** (hipokaliemie, hipofosfatemie, hipocalciemie)
- **Afectare stabilă a sistemului nervos central** (motorie, sensorială, mentală)
- **Comă** progresivă, ireversibilă
- **Efecte adverse ale medicației**

## PREVENIREA DEZVOLTĂRII IH

Este imposibil de a preveni dezvoltarea IH totalmente, dar este posibil de a **micșora riscul** dezvoltării acesteia.

- Este necesar a exclude supradozarea medicamentelor hepatotoxice, trebuie să fim foarte atenți la respectarea indicațiilor medicale ale acestor medicamente.
- Consumul alcoolului în limite adecvate de către persoanele sănătoase sau excluderea completă a lui de către bolnavii cu patologie hepatică cronică.
- Excluderea consumului de droguri și a utilizării acelor și seringilor de uz repetat.
- Vaccinarea contra hepatitei B.
- Excluderea contactului neprotejat cu sângele și diferite lichide umane.
- Excluderea inspirației gazelor toxice.
- Nu este admisă utilizarea obiectelor de igienă personală în comun cu alți indivizi.
- Sex protejat cu parteneri multipli.
- Menținerea unui mod de viață sănătos.
- La pacienții cu maladii hepatice cronice – excluderea factorilor declanșatori.
- Diagnostic timpuriu și tratament adecvat al afecțiunilor hepatice.

# PROGNOSTICUL IH ACUTE ȘI CRONICE

- **Depinde de factorii cauzali;**
- **Depinde de diagnosticul precoce.**
- IH acută este tratabilă, dacă diagnosticul se stabilește precoce și tratamentul este adecvat.
  - În IH fulminantă prognosticul este mai favorabil în comparație cu foma subacută, deși edemul cerebral este mai frecvent și dereglarea funcțiilor hepatice este mai evidentă, posibil sunt alți factori care explică fenomenul în cauză.
- La pacienții cronici hepatici prognosticul depinde de stadiul evolutiv al bolii de bază, de rezervele funcționale hepatice și de gradul encefalopatiei.
- Ambele forme ale IH pot progresa până la dezvoltarea comei ireversibile cu exitus letal.
- În fiecare caz concret prognosticul este individual.

## Criteria pentru prognosticul nefavorabil al IH:

- Vârsta sub 10 ani și mai mult de 40 de ani
- Micșorarea progresivă a dimensiunilor ficatului
- Encefalopatie st. III-IV
- Coagulopatie severă
  - Protrombină mai joasă de 20%
  - Nivelul factorului V <20%
- Hiperbilirubinemie exprimată, >290 mcmol/l
- Micșorarea activității transaminazelor sub valorile normale
- Hiponatriemie <120mEq/l
- Hiponatriurie <10 mmol/l
- Micșorarea colinesterazei <500 UN/l
- Hiperkaliemie (provoacă insuficiență renală)
- Hipoalbuminemie severă <25g/l
- Lactoacidoză >5mmol/l
- Creatinina în ser >259 mcmol/l
- Modificări EEG grave
- Insuficiența renală acută și alte complicații severe existente



# MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU IH

## Medicația generală:

- Spitalizarea în secția de **terapie intensivă** sau de reanimare
- **Înlăturarea factorilor declanșatori** și a consecințelor lor:
  - Evitarea preparatelor sedative și hepatotoxice
  - Abținerea strictă de la alcool
  - Limitarea proteinelor în alimentație până la 20-40 g/zi
- **Monitoringul funcțiilor vitale:**
  - Hepatice
  - Respiratorii
  - TA, presiunii venoase centrale, pulsului
  - Funcției renale, echilibrului acidobazic și electrolitic
  - Glicemiei
  - Hiperamoniemiei
- **Substituția** substanțelor a căror sinteză a fost dereglată
- **Evitarea preparatelor hepato- și nefrotoxice**

## TRATAMENTUL INTENSIV ÎN IH

<b>Măsurile generale:</b> elevarea capului pacientului (30-40°); sonda nazogastrală în coma III; antibiotice neabsorbabile (Rifaximina).	cateterizarea venei centrale; clisme evacuatoare și/sau cu lactuloză;
<b>Alimentație parenterală</b> 1600-2000 kkal/zi	Perfuzii i/v cu sol. de glucoză, emulsii lipidice, aminoacizi cu lanț scurt în cazul IH cronice, dar sunt contraindicați în IH acută, deoarece crește concentrația lor, vitamine (în special, în etiologie alcoolică) în doze duble.
Monitoring și corecție a <b>echilibrului electrolitic</b>	Perfuzii i/v sol. K, Na, Ca, Mg
Monitoring și corecție a <b>glicemiei</b>	Perfuzii i/v sol. de glucoză în hipoglicemie 10-20% În hiperglicemie – insulină
Corecția <b>hipoalbuminemiei</b>	Perfuzii i/v a albuminei fără Na, Aminoacizilor (Aminoplasmal HEPA, Arginina, Hepasol)
<b>Profilaxia hemoragiilor</b> din leziunile eroziv-ulcerose ale mucoasei tubului digestiv	Antagoniștii receptorilor H2-histaminici (famotidină i/v sau per os) Inhibitorii pompei protonice (omeprazol, pantoprazol, rabeprazol)
<b>Tratamentul antibacterian</b> , în caz de infecție concomitentă (pneumonie, peritonită etc.) sau risc înalt de infecții	Cefalosporine de generația III (ceftazidim, cefotaxim), norfloxacin, ciproflaxin, amoxicilin, imipenem, vancomycin și preparate antimicotice se administrează după indicații individuale.

## TRATAMENTUL INTENSIV ÎN IH

<b>Corecția coagulopatiei</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Plasmă proaspătă congelată</b> (PPC) în coagulopatie severă sau când se planifică proceduri invazive, în doza 15ml/kg masă corporală, sau 4 unități.</li><li>• Pacienților non-responderi la PPC li se recomandă factorul recombinant Vila.</li><li>• La pacienții cu nivelul fibrinogenului mai jos de 0,8g/l se indică crioprecipitat i/v.</li><li>• În trombocitopenie &lt; 10 mii un/l sau &lt;50 mii, dacă se programează intervenții invazive, se planifică transfuzii de masă trombocitară în doza de un pachet de masă trombocitară (care conțin 6-8 donator/unități), acest pachet majorează concentrația trombocitelor până la 50 mii, trombocitele perfuzate supraviețuiesc 3-5 zile</li><li>• Vit K parenteral</li><li>• Rar se utilizează plasmafereza cu plasma-exchange.</li></ul>
<b>Tratamentul encefalopatiei:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Reducerea hiperamoniemiei</li><li>• Diminuarea producerii de amoniac în tubul digestiv</li><li>• Stimularea metabolizării tisulare a amoniacului</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Dietă hipoproteică:</b> micșorarea proteinelor până la 0,5g/kg m.corp.</li><li>• <b>Monitoringul hidratării</b> până la 2ml/kg m.corp.</li><li>• <b>Lactuloză</b> 30-120 ml/zi per os sau în clisme, sau în sonda nazogastrală până la 300ml.</li><li>• Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximin în doze terapeutice medii, pentru suprimarea bacteriilor care produc amoniac.</li><li>• <b>Aspartat de ornitină</b> perfuzii i/v 20-40g/zi, 5g/oră, apoi per os 18g/zi.</li><li>• <b>Ornitin-<math>\alpha</math>-cetoglutarat</b> perfuzii i/v 15-25 g/zi sau i/m 2-6g/zi.</li><li>• <b>Sulfat de Zn</b> per os 600mg/zi pentru reducerea amoniacului.</li><li>• <b>Hepasol</b> 500ml perfuzii i/v pentru detoxifiere și reducerea hiperamoniemiei.</li><li>• <b>Acid glutamic</b> în perfuzii i/v sol. 1% 300-500ml</li><li>• Foarte rar, cu precauție - <b>Sodium benzoat sau fenilacetat de sodium</b> 5g per os de 2 ori pe zi, pentru reducerea hiperamoniemiei.</li></ul>

# TRATAMENTUL INTENSIV ÎN IH

<b>Tratamentul edemului cerebral:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevenția</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevarea capului pacientului – 30-40o; Menținerea gâtului pacientului în poziție neutră</li> <li>• Excluderea hiperventilației spontane</li> <li>• Excluderea hipotermiei spontane PIC≥20-25mmHg</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prima linie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manitol 0,5g/kg m.corp i/v</li> <li>• Soluție salină hipertona în bolus, până la crearea nivelului de sodiu 145-155 mEq/l</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamentul de urgență</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrarea suplimentară i/v a manitolului în bolus</li> <li>• Inducția sedației profunde (propofol sau barbiturice)</li> <li>• Hipotermia curativă (temperatura corporală 32-34oC)</li> <li>• Administrarea indometacinei i/v 25mg în bolus</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamentul dislocației structurilor cerebrale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• În rezistență la tratamentul medicamentos, se recomandă hepatectomia totală, cu transplantul ficatului de la donator pregătit anterior</li> <li>• Hiperventilație forțată</li> </ul>

# TRATAMENTUL INTENSIV ÎN IH

## Tratamentul dereglărilor sistemului cardiovascular în cadrul IH

La pacienții cu IH acută se dezvoltă **vasodilatarea sistemică arterială**, cauzată de micșorarea tonusului sfincterelor precapilare. La astfel de pacienți se administrează vasopresorii care mențin TA >75mm/Hg și perfuzia cerebrală (75mm/Hg).

- **Dopamina și norepinefrina** majorează fluxul hepatic, paralel cu creșterea debitului cardiac, dar mai târziu acest preparat poate provoca tahicardie.
- **Dobutamina** poate fi administrată în disfuncția ventriculară stângă severă, dar ea sporește vasodilatarea arterială și agravează hipotonia.
- **Vasopresina** și analogii ei potențează efectul vasoconstrictor al norepinefrinei, în același timp crește tensiunea intracraniană la pacienții cu IH acută.
- Este necesară titrarea minuțioasă a dozelor norepinefrinei pentru **menținerea TA > 80mm/Hg, a perfuziei cerebrale > 60mm/Hg și TIC ~ 20mm/Hg**
- În caz de prezență a efectelor adverse (aritmii) a norepinefrinei, se recomandă administrarea suplimentară a vasopresinei (doza fixă 0,04U/min).
- La pacienții cu insuficiență adrenocorticală se recomandă hidrocortizon – 200-300 mg/zi.

# TRATAMENTUL INTENSIV ÎN IH

## Tratamentul insuficienței renale acute în cadrul IH

**Insuficiența renală acută** se dezvoltă în ~50% cazuri de IH acută, în special la pacienții cu supradozare de acetaminofen, sulfanilamide, sub acțiunea halotanului, toxinelor din ciuperci (*Amanita*).

- La asemenea bolnavi apare **necroza tubulară acută** (figura 13, Anexe), cu insuficiență renală (Na în urină >20mmol/l, sedimentul urinar este modificat, creatinina serică majorată >176 mcmol/l).
- La o parte dintre pacienți se dezvoltă **sindromul hepatorenal**, cu dereglări funcționale (Na în urină >10mmol/l, sedimentul urinar este normal) cauzat de vasoconstricția arterială, ce provoacă diminuarea rezistenței vasculare sistemice, cu activarea compensatorie a tuturor sistemelor de vasoconstricție.

**În IH acută dereglările vasculare splanhnice sunt mai puțin exprimate, comparativ cu CH.**

**În tratamentul insuficienței renale acute se recomandă:**

- menținerea perfuziei renale adecvate cu vasopresori;
- tratamentul precoce al diferitor infecții;
- înlăturarea citokinelor proinflamatorii din circulația vasculară, cu utilizarea plasmaferezei sau a albumin-dializei

Se recomandă, de asemenea, hemofiltratia veno-venoasă.

# TRATAMENTUL INTENSIV ÎN IH

## Edemul pulmonar în IH acută

### Tratamentul sistemului respirator în cadrul IH:

- Protejarea precoce a căilor respiratorii
- Intubația endotraheală
- Monitoringul hidratației (până la 2ml/kg m.corp)
- Administrarea precoce a catecolaminelor
- Hemofiltratia precoce

La pacienții cu IH acută frecvent se dezvoltă edemul pulmonar, cu insuficiență respiratorie acută.

### Cauzele edemului pulmonar în IH acută:

#### **Hidrostatice:**

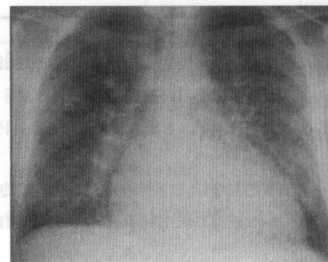
- Depresia miocardială
- Supradozarea lichidului (provocată de tratamentul hipotensiunii, insuficienței renale și de introducere a produselor de sânge)

#### **Alterări pulmonare acute/sindromul distress acut:**

- Aspirație
- Sepsis

**Modificări histologice caracteristice pentru edemul pulmonar:** membranele alveolare îngroșate, din cauza distensiei extensive a capilarelor și a edemului interstițial. În alveole se acumulează lichid în loc de gaze (figurile 14, 15, Anexe).

- În primul rând se efectuează **aspirația maselor vomitive**.
- Se introduce **sonda nasogastrală** pentru decompresia stomacală.
- Se efectuează **intubația endotraheală**.
- Este foarte important de precizat timpul intubației endotraheale, care se realizează pentru protejarea căilor respiratorii, ameliorarea respirației și management-ul hipertensiunii intracraniene.
- Intubația se realizează pe fundal de preparate **sedative în doze mici**: propofol 50 mcg/kg/min, benzodiazepine de acțiune scurtă (midazolam 2-3mg).



## TRATAMENTE SPECIFICE ALE IH

### În IH cauzată de intoxicația cu acetaminofen (paracetamol):

- Se administrează **N-acetil-cisteina** în doza 150mg/kg corp i/v cu glucoză 5%, timp de 15-20 min,
- apoi 50mg/kg timp de 4 ore,
- ulterior 100mg/kg timp de 16 ore; în total 300mg/kg corp timp de 24 de ore.
- Se recomandă inițierea tratamentului nu mai târziu de 12-15 ore de la debutul intoxicației.

### În IH cauzată de intoxicația cu Amanita:

- Se administrează penicilina 300 000- 1000 000 Un/kg.corp/zi sau 250 mg/kg/zi i/v,
- în combinație cu silibinina în doză 20-50 mg/kg/zi i/v.
- Se consideră că această combinație poate bloca circulația intrahepatică a toxinelor și transportul transmembranar în hepatocite.

## METODE CHIRURGICALE DE TRATAMENT AL IH

### • Se divizează în

- Metode artificiale pentru suport hepatic
- Transplant hepatic
- Ficatul este un organ complex și nici un sistem artificial nu poate realiza plenar toate funcțiile lui multiple.
- Pentru un tratament eficient al pacienților cu IH, este necesar ca metodele artificiale de suport să îndeplinească **următoarele funcții**

#### • **Biochimică**

- controlul nivelului amoniacului;
- controlul nivelului benzodiazepinilor endogene, GABA și acetaminofenului;
- reglarea nivelului citocromului P450 în ciclul de detoxifiere.

#### • **Mecanică**

- protecție imună, care prevede înlăturarea diferitor substanțe biologice heterogene;
- suport nutritiv al hepatocitelor alterate.

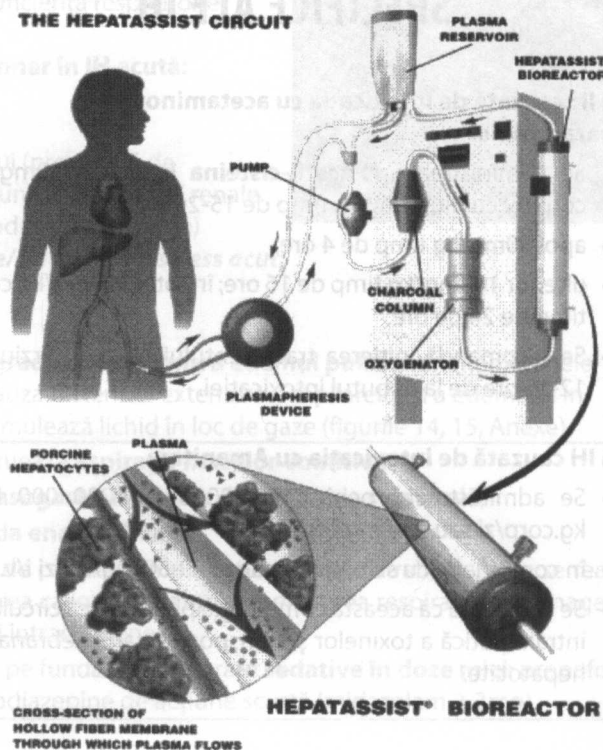


# METODE ARTIFICIALE PENTRU SUPORTUL HEPATIC

Metodele artificiale pentru suport hepatic se divizează în 2 categorii:

- **Biologice** (bio-artificiale)
  - Ficatul bio-artificial se bazează pe hepatocite porcine.
- **Nonbiologice** (mecanice)
  - **Extracorporale nonbiologice**, care se utilizează pentru pregătirea pacientului către transplantul hepatic; ele posedă funcție mecanică
    - Hemodializă
    - Hemofiltrare
    - Hemoperfuzie cu cărbune activat
    - Plasmaferază
    - Plasmfareză de "exchange"
  - **Sisteme pentru albumin-dializă:**
    - **Sistemul MARS** (molecular absorbent recirculating system). Acest sistem de dializă se efectuează prin membrane impregnate cu albumină, care acționează în circuit permanent.
    - Alt sistem se bazează pe principiul de separare și absorbție fracționată a plasmei, cu utilizarea albumin-dializei, metoda pas-cu-pas.

THE HEPATASSIST CIRCUIT



CROSS-SECTION OF HOLLOW FIBER MEMBRANE THROUGH WHICH PLASMA FLOWS

# TRANSPLANT HEPATIC ÎN IH

- Pacienții care necesită transplant hepatic se divizează în următoarele **grupe: 1, 2A, 2B, 3.**
- **Pacienții gravi, cu IH acută**, care fără transplant hepatic nu supraviețuiesc mai mult de 7 zile se referă la **grupul 1** de urgență.

Scorul se bazează pe criteriile ale prognosticului nefavorabil de la *King's college*:

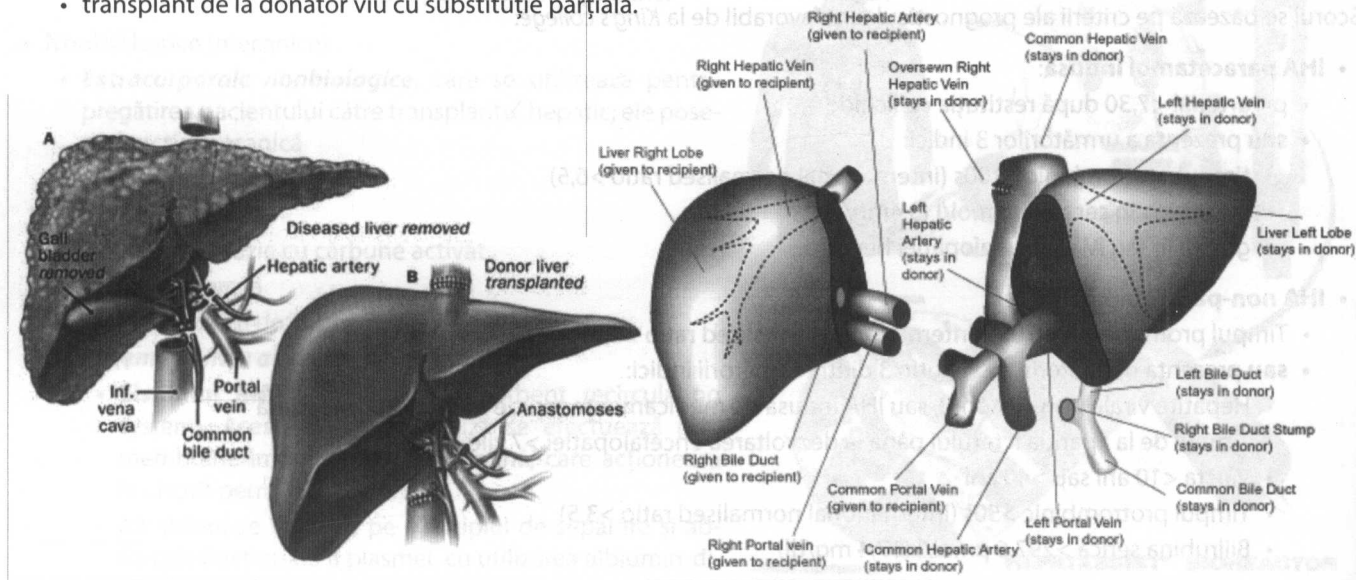
- **IHA paracetamol indusă:**

- pH arterial <7,30 după restituția cu lichide
- **sau** prezența a următorilor 3 indici:
  - timpul protrombinic >100s (international normalised ratio >6,5)
  - creatinina în ser >259 μmol/l (3,4mg/dl)
  - gradul III sau IV al encefalopatiei hepatice

- **IHA non-paracetamol indusă:**

- Timpul protrombinic >100s (international normalised ratio >6,5)
- **sau** prezența obligatorie a cel puțin 3 dintre următorii indici:
  - Hepatite virale non-A, non-B, sau IHA indusă de medicamente sau de etiologie neprecizată
  - Timpul de la apariția icterului până la dezvoltarea encefalopatiei >7 zile
  - Vârsta <10 ani sau >40 ani
  - Timpul protrombinic >50s (international normalised ratio >3,5)
  - Bilirubina serică >297,6 μmol/l (17,4 mg/dl)

- Pacienții cu IH cronică, care fără transplant hepatic nu supraviețuiesc mai mult de 3 luni, se divizează conform scorului **MELD (Model for End-Stage Liver Disease)**.
- MELD se bazează numai pe datele de laborator (creatinină, bilirubină, timpul de coagulare) cu scop de obiectivitate maximală.
- Cu cât scorul este mai mare, cu atât mai urgent se efectuează transplantul hepatic.
- **Modalități de transplant:**
  - transplant ortotopic cu substituția ficatului pacientului cu ficatul donatorului care a decedat recent;
  - transplant de la donator viu cu substituție parțială.



# BIBLIOGRAFIE:

1. Baccarani U., Adani G.L., Sainz M. et al., Human hepatocyte transplantation for acute liver failure: state of the art and analysis of cell sources. *Transplant proc.* Jul-Aug. 2005; 37(6):2702-4.
2. Bernal W. et al. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology.* 2007, 46, 1877-1852.
3. Bernal W., Auzinger G., Sizer E and Wendan J. Intensive care management of acute liver failure. *Semin. Liver Dis.*, 2008, 28, 188-200.
4. Blei A.T. The pathophysiology of brain edema in acute liver failure. *Neurochem Int.* Jul. 2005; 47(1-2): 71-7. (Medline).
5. Bratton S. L. et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury IX. Cerebral perfusion threshold. *J. Neurotraumat.* 2007, 24 (supp.1), 59-64.
6. Cagan K Sood. Acute Liver Failure. <http://emedicine.medscape.com/article/177354-print>. Jun.25, 2009.
7. Canabal J. M., Kramer D.J. Management of sepsis in patients with liver failure. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2008, 14, 189-197.
8. Chalasani N. et al Causes. Clinical features and outcomes from a prospective study of drug induced liver injury in the United States *Gastroenterology* 135, 1924-1934 (2008).
9. Cochran J.B., Losek J. D. Acute liver failure in children. *Pediatr. Emerg. Care.* Feb.2007; 23(2): 129-135 (Medline).
10. Davern T.J.2nd., James L.P. Hinson J. A et al. Measurement of serum acetaminophen-protein adducts in patients with acute liver failure. *Gastroenterology* Mar. 2006; 130(3):687-94. (Medline).
11. Dawwas M. F. and Gimson A. E. Candidate selection and organ allocation in liver transplantation. *Semin. Liver Dis.*, 2008, 29; 40-52.
12. Dumbrava V.-T. Insuficiența hepatică. *Hepatologia bazata pe dovezi (Ghid practice national)*. Chisinau, 2005, p.189-197.
13. Elfsen M. et al. Comparison of terlipressin in and noradrenalin on cerebral perfusion, intracranial pressure and cerebral intracellular concentrations of lactate and pyruvate in patients with acute liver failure in need of inotropic support. *J. Hepatology,* 2007, 47, 381-386.
14. Erwin Kuntz, Hans Dieter Kuntz. *Acute and chronic liver insufficiency.* Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2002, p. 337-351.
15. Hisham Nazer, Dena Nazer. Fulminant hepatic failure. <http://emedicine.medscape.com/article/929028-print>. Nov.12.2008.
16. Holt A. W. Acute Liver Failure. *Critical Care and Resuscitation,* 1999; 1: 25-38.
17. Jalan R. Acute liver failure: Current management and future prospects. *J. Hepatology.* 2005;42 suppl. (1): S.115-23. (Medline).
18. Kramer D.J., Canabal J. M., Arasi L. C. Application of intensive care medicine principles in the management of the acute liver failure patient. *Liver Transpl.* 2008, 14 (suppl. 2) s. 85-89.
19. Lee W.M., Etiologies of acute liver failure. *Semin. Liver. Dis.* 28, 142, 152(2008).
20. Lee W.S., McKiernan P., Kellz D.A. Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom. *J. Pediatr, Gastroenterology, Nutr.*, 2005; 40(5): 578-81 (Medline)
21. Leithead J.A., et al, The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol induced acute liver failure. *Gut.* 58, 443-449. 2009.
22. Lerut J., Mathys J. Verbaandert C. et al (Best Evidence). Facrolimus monotherapy in liver transplantation: one – year results of a prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study. *Ann. Surg.* Dec. 2008; (6): 956-67.
23. Liou J. Wand, Larson A.M. Role of liver transplantation in acute liver failure. *Semin. Liver. Dis.* 28, 201-209 (2008).
24. Liu J. Tan H., Sun L. et al. The preventive effects of heparin superoxide dismutase on carbon tetrachloride – induced acute liver failure and hepatic fibrosis in mice. *Mol. Cell. Biochem.* Jul.2009; 327 (1-2): 219-28. (Medline).
25. McKenzie T. J., Lillegard J Band, Nyberg S. L. Artificial and bio-artificial liver supports. *Semin. Liver Dis.*, 2008, 28; 210-217.
26. Mihai Voiculescu, Camelia Ionescu, Mircea Grigorescu. Insuficiența hepatică acută. *Tratat de Hepatologie.* Editura Medicala Nationala. Bucuresti. 2004. p. 291-313.
27. Munoz S. J., Stravitz R. T. and Gabriel D.A. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin. Liver Dis.*, 2009, 13, 95-107.

28. Polson J. Assessment of prognosis in acute liver failure. *Semin. Liver. Dis.*, 2008, 28; 218-225.
29. Roivusalo A. M., Tei Kari T., Hockerstedt and Isoniemi H. Albumin dialysis has a favorable effect on amino acid profile in hepatic encephalopathy. *Metabol. Brain. Dis.*, 2008, 23; 387-398.
30. Sass D.A., Shakil A.O. Fulminant hepatic failure. *Liver Transpl. Jun.* 2005; 11(6):594-605. (Medline).
31. Stravitz R.T. Critical management decisions in patients with acute liver failure. *Chest.* 134, 1092-1102. 2008.
32. Stravitz R.T., Kramer A.H., Davern T. et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit. Care Med.* Nov. 2007; 35(11): 2498-508.
33. Sun Q.F., Ding J.G., Xu D.Z. et al. Prediction of the prognosis of patients with acute or chronic hepatitis B liver failure using the model for end stage liver disease scoring system and a novel logistic regression model. *J. Viral Hepat.* Jul.2009; 16(7): 464-70.
34. Tadatakama, Ryan M. Taylor, Robert J Fontana. Approach to the patient with acute liver failure. Wiley-Blackwell 2008, p. 492-516.
35. Thomas D. Bayer, Teresa L. Wright, Michael P. Manns. Acute Liver Failure. Arun J. Sanyal and R. Todd Stravitz. Fifth edition, vol. I, Saunders Elsevier, 2006. p. 383-417.
36. Toddstravitz R., David J. Kramer. Management of Acute Liver Failure. [http://cme.medscape.com/hewarticl/706535\\_08.04.2009](http://cme.medscape.com/hewarticl/706535_08.04.2009)
37. Шерлок Ш., Дули Дж. Функциональная печеночная недостаточность. Заболевания печени и её желчных путей. (Перевод с английского). Москва, ГЭОТАР, Медицина 1999, стр. 120-135.

# HEPATOMEGALIA

• Hepatită secundară, asociată cu infecții bacteriene

• SIDA, leucemie, colangită, absces bacterian  
bacterian  
• Hepatită leptospirală

Hepatite toxice

• Alcoolice, medicamentose, cauzate de diferiți agenți toxici

• Prurictici

• Hepatită cronică, etiologie B, C, D, alcoolice

**Iulianna Lupașco**  
dr.șt.med., Conf. cercetător,  
Catedra Medicină Internă nr.4

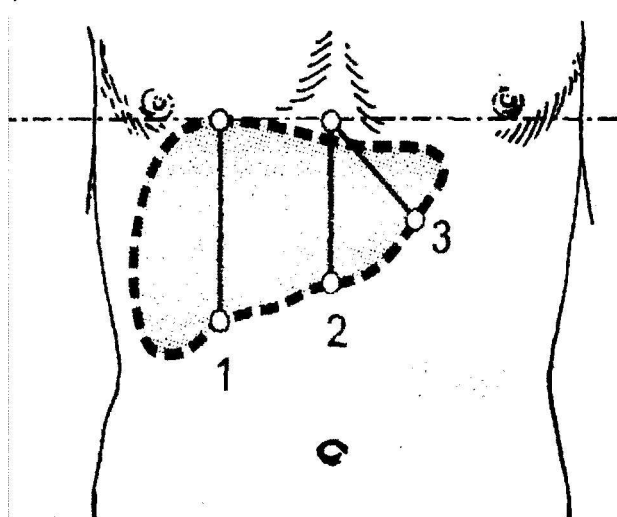
**Vlada-Tatiana Dumbrava**  
dr.hab.șt.med., Prof. univ.,  
șef Catedră Medicină Internă nr.4,  
gastroenterolog principal al MS RM

# HEPATOMEGALIA

- **HEPATOMEGALIA** prezintă mărirea ficatului în volum, cauzată de diferite maladii hepatice și extrahepatice, apreciată prin diferite metode de examinare (percutor, palpator și instrumental).

## LIMITELE NORMALE ALE FICATULUI:

- Pentru aprecierea dimensiunilor ficatului este foarte comodă **metoda Kurlov**.
- **Prima dimensiune (AB)** se stabilește de la limita superioară a matității absolute a ficatului (A) pe linia medioclaviculară dreaptă și până la marginea inferioară a ficatului (B).
- Apoi, de la limita superioară a ficatului se trasează o linie orizontală până la linia mediană pe stern (C) și de la acest punct se măsoară **distanța (CD)** până la marginea inferioară a ficatului, pe linia mediană.
- Pentru aprecierea celei de-a treia **dimensiuni (CE)** se unește punctul C cu punctul de intersecție a lobului hepatic stâng cu arcul costal stâng (E).



*Dimensiunile normale, după Curlov, sunt 9 x 8 x 7 cm*

# CAUZELE HEPATOMEGALIEI

## Boli hepatice inflamatorii:

### • **Acute:**

- Hepatite virale acute:
  - A, B, C, D, E, cauzată de citomegalovirus, virus mononucleos, herpetic, HIV
- Hepatite secundare, asociate cu infecții bacteriene:
  - Sepsis, tuberculoză, colangite, abcese bacteriene, hepatita leptospiroasă, hepatita richetsioasă
- Hepatite toxice:
  - Alcoolice, medicamentoase, cauzate de diferite substanțe toxice

### • **Cronice:**

- Hepatite cronice virale B, C, D, G, ciroze hepatice
- Hepatite granulomatoase:
  - hepatite autoimune, tuberculoză, sarcoidoză, bruceloză, sifilis

## Boli hepatice metabolice:

- Steatoză hepatică de diversă etiologie
- Amiloidoză primară (ereditară) și secundară (mielom multiplu, plasmocitom Bens-Jones, infecții cronice supurative)
- Porfirie

## Boli hepatice congenitale cu dereglarea de stocaj a diferitor substanțe vitale

- Hemocromatoză, boala Wilson, glicogenoză (Gierke), lipidoze (Gaucher, Niemann-Pick, Hend-Șiler-Criscian, xantomatoză, lipidoză hepatică), amiloidoză primară (ereditară) și secundară (mielom multiplu, plasmocitom Bens-Jones, infecții cronice supurative), tirozinemie, cerebrozenoze, intoleranța fructozei, deficiența  $\alpha$ -1-antitripsinei, galactozemie, etc.

## Boli hepatice biliare

- Cauzate de dereglarea metabolismului bilirubinei
- Congenitale :Gilbert, Dubin-Johnson, Rotor, Crigler-Najjar, Summerkill, malformația ducturilor biliare
- Dobândite: colangita sclerozantă primară, ciroza biliară, obstrucții biliare (calculi, tumori)



# CAUZELE HEPATOMEGALIEI

## **Boli hepatice de focar**

- Tumori benigne
- Tumori maligne primare (hepatom, sarcom, colangiom)
- Tumori maligne metastatice
- Boală chistică pimară sau secundară

## **Micoze sistemice (fungi)**

- Actinomicoză
- Candidoză
- Histoplasmoză

## **Boli extrahepatice:**

- Visceroptoză
- Cefaloscolioză
- Hidrotorax
- Emfizem pulmonar
- Abces subdiafragmal
- Boli **hematologice** (anemii hemolitice, B12-deficitare, leucemii, osteomielifibroza, limfoame, boala Hodgkin, etc.)
- Boli **imunologice** primare și secundare
- Boli **endocrine**

## **Anomalii de formă și poziție a ficatului**

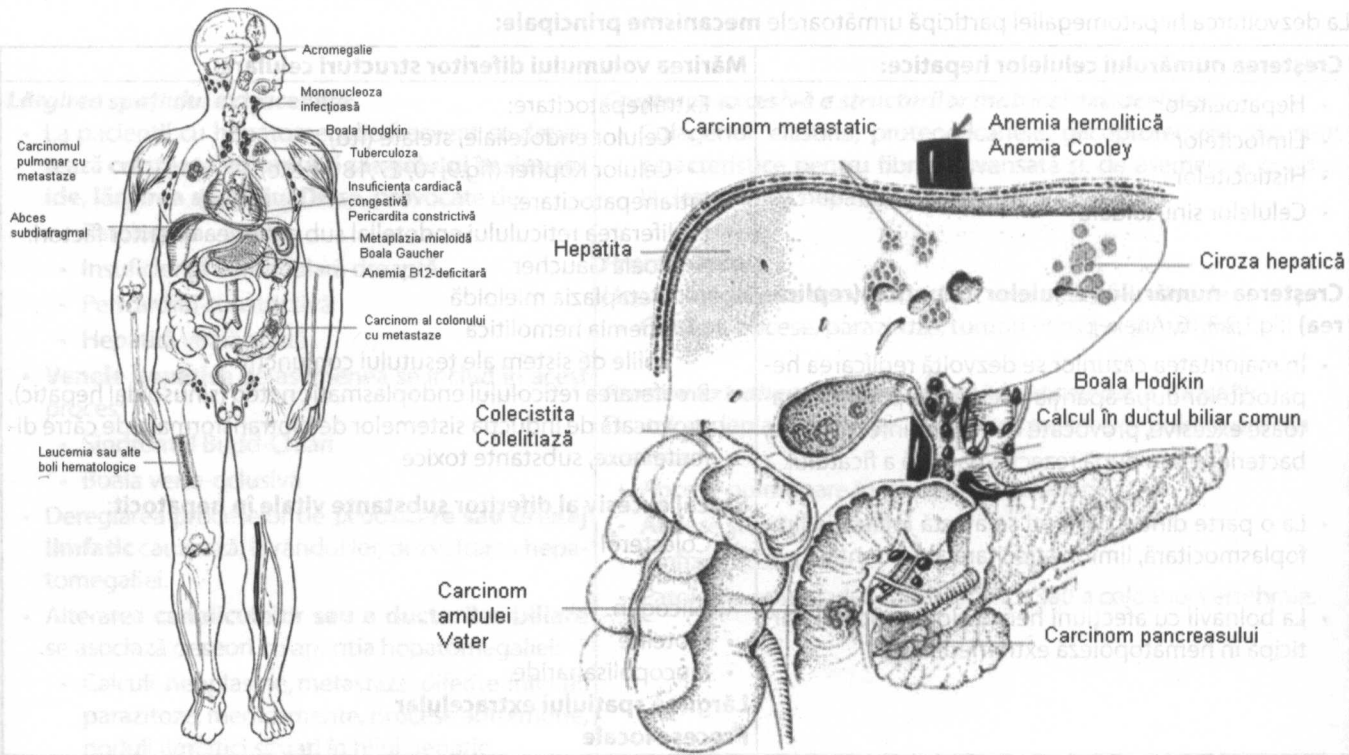
### ***Boli vasculare:***

- Ficat de stază
- Insuficiență cardiacă ventriculară dreaptă
- Pericardită constrictivă
- Sindrom Budd-Chiari
- Boală veno-oclusivă
- Boli arteriale locale sau sistemice
- Tromboza v. porta sau v. lienală

### ***Parazitoze***

- Echinococoză, alveococoză, amebiază, opistorhoză, schistosomiază, capilariază, toxocaroză, clonorcoză

# CAUZELE PRINCIPALE ALE HEPATOMEGALIEI



# PATOGENEZA HEPATOMEGALIEI

La dezvoltarea hepatomegaliei participă următoarele **mecanisme principale:**

## **Creșterea numărului celulelor hepatice:**

- Hepatocitelor
- Limfocitelor
- Histiocitelor
- Celulelor sinusoidale

## **Creșterea numărului celulelor hepatice (replicarea)** (fig.1,2,3,16, Anexe):

- În majoritatea cazurilor se dezvoltă replicarea hepatocitelor după apariția necrozelor parenchimatose excesive, provocate de toxine, infecții virale, bacteriene sau după rezecția parțială a ficatului.
- La o parte dintre pacienți se atestă infiltrație limfoplasmocitară, limfohistiocitară abundentă.
- La bolnavii cu afecțiuni hematologice ficatul participă în hematopoieză extramedulară.

## **Mărirea volumului diferitor structuri celulare:**

- Extrahepatocitare:
  - Celulor endoteliale, stelate (Ito)
  - Celulor Kupffer (fig.9,10, 17,18 Anexe)
- Intrahepatocitare:
- Proliferarea reticulului endotelial sub acțiunea diferitor factori:
  - Boala Gaucher
  - Metaplazia mieloidă
  - Anemia hemolitică
  - Bolile de sistem ale țesutului conjunctiv
- Proliferarea reticolului endoplasmatic neted (sinusoidal hepatic), provocată de inducția sistemelor de biotransformare de către diferite noxe, substanțe toxice

## **Stocaj excesiv al diferitor substanțe vitale în hepatocit:**

- Colesterol
- Lipide
- Glicogen
- Proteine
- Mucopolisaharide

## **Lărgirea spațiului extracelular**

## **Procese locale**

# PATOGENEZA HEPATOMEGALIEI

## **Lărgirea spațiului extracelular**

- La pacienții cu hepatomegalie frecvent se depistează **creșterea volumului sângelui în sinusoid, lărgirea spațiului Disse**, provocate de:
  - Patologie a v. porte
  - Insuficiență ventriculară dreaptă
  - Pericardită constrictivă
  - Hepatită virală acută
- **Venele hepatice** de asemenea se includ în acest proces:
  - Sindromul Budd-Chiari
  - Boala veno-oclusivă
- Dereglarea proceselor de **producere sau drenaj limfatic** cauzează, la rândul lor, dezvoltarea hepatomegaliei.
- Alterarea **canaliculelor sau a ducturilor biliare** se asociază deseori cu apariția hepatomegaliei:
  - Calculi, neoplasme, metastaze, diferite infecții, parazitoze, medicamente, procese autoimune, noduli limfatici situați în hilul hepatic.

## **Creșterea excesivă a structurilor matricei extracelulare**

- Colagenul, elastina, proteoglicanele, glicoproteinele, etc. sunt caracteristice pentru fibroza avansată și, de asemenea, conduc la dezvoltarea hepatomegaliei.

## **Procese locale**

Hepatomegalia se dezvoltă și din cauza proceselor locale:

- Chisturi, abcese, parazitoze, tumori benigne și maligne.

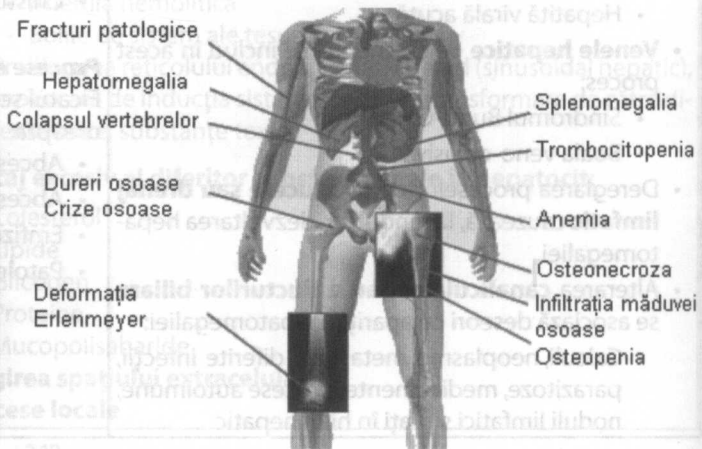
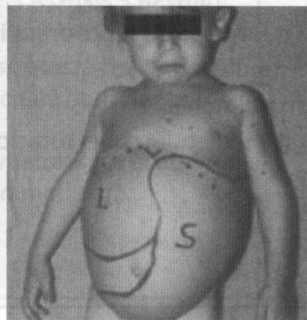
## **Procese extrahepatice (cauzează hepatomegalie "falsă"):**

Ficatul se deplasează în jos, din cauza proceselor pulmonare din dreapta:

- Abcese pulmonare în lobul drept inferior;
- Abcese subdiafragmale;
- Emfizem pulmonar.
- Patologia scheletului cutiei toracice sau a coloanei vertebrale.

# MĂRIREA ÎN VOLUM A DIFERITOR STRUCTURI CELULARE

- **Boala Gaucher** se referă la patologii cu **acumulare excesivă a glucocerebrozidelor în lizozomi** (figura 19, Anexa), a căror funcție este alterată.
- Lizozomii execută funcția digestivă a celulei.
- Celulele cu stocaj excesiv al lipidelor sunt prezente în diferite organe ale sistemului reticuloendotelial (ficat, splină, tractul gastrointestinal, noduli limfatici, măduva osoasă).
- Hepatocitele cu exces de glucocerebrozide au un caracter specific (figura 20, Anexa):
  - celula este balonată;
  - nucleul este deplasat spre membrană;
- citoplazma are aspect de "hârtie ratatinată".
- Boala Gaucher afectează 1 la 50.000 sau 1 la 100.000 din populația generală. Persoanele din Europa Centrală și Europa de Vest sunt în grupa de risc mai înalt.
- Pacienții cu boala Gaucher au abdomenul crescut în volum din contul **hepatosplenomegaliei**
- Ficatul crește de 2,5 ori, splina de 15 ori în comparație cu dimensiunile normale.



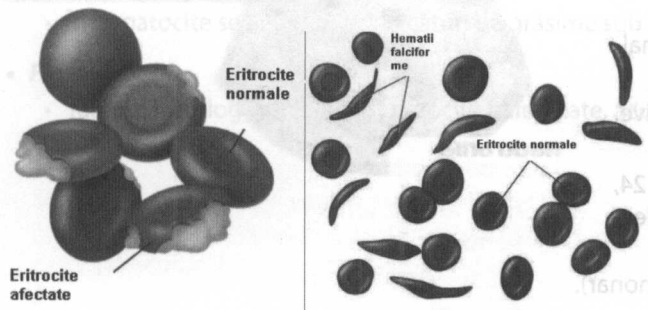
**Anemia hemolitică** prezintă o patologie hematologică, având ca mecanism principal hemoliza eritrocitelor (figura 21, Anexe):

- Intravasulară
- Extravasulară

Frecvent se asociază cu:

- icter;
- hepatomegalie;
- splenomegalie.

Celulele Kupffer acumulează Fe (figura 22, Anexe) care se eliberează din eritrocitele distruse. În formele grave Fe se acumulează și în hepatocite, cu dezvoltarea hemocromatozei secundare.

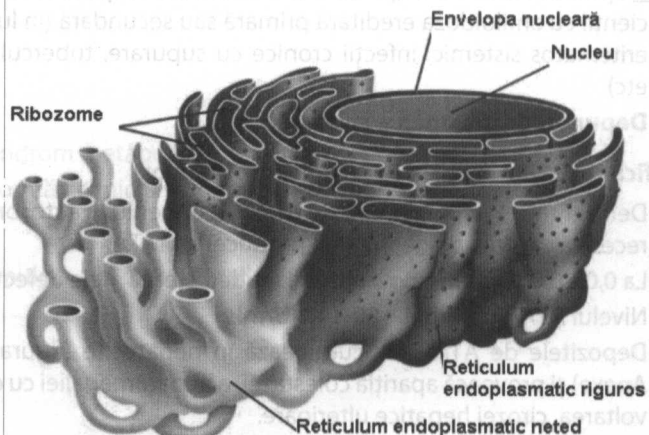


*Anemie hemolitică drepanocitară*

**Proliferarea reticulului endoplasmatic neted** (figura 23, Anexe).

Reticulul endoplasmatic neted posedă următoarele funcții:

- biotransformare cu detoxifierea diferitor substanțe toxice,
- sinteză a hormonilor, steroizilor, fosfolipidelor, acizilor biliari și a colesterolului;
- conjugare a bilirubinei.

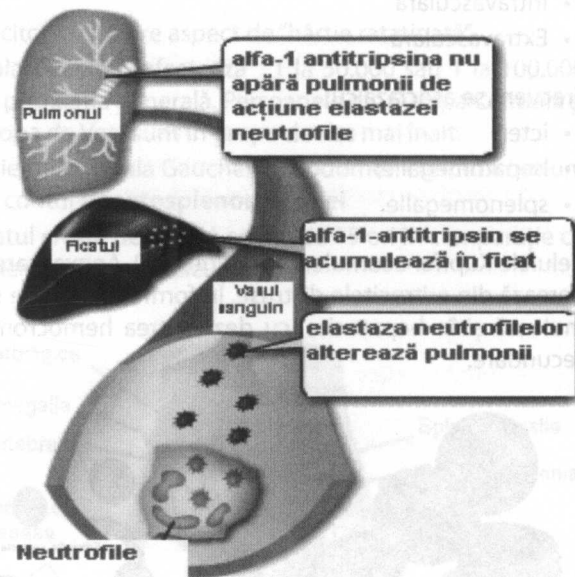


# STOCAJ EXCESIV AL DIFERITOR SUBSTANȚE VITALE ÎN HEPATOCIT

- **Acumularea grăsimilor** în ficat se dezvoltă la obezi, alcoolici, bolnavii de diabet zaharat, la o parte dintre pacienții cu hepatite medicamentoase
- **Cuprul** se acumulează la pacienții cu boala Wilson
- **Depuneri de fier** se determină în hemocromatoza primară sau secundară
- **Depuneri de amiloid** (proteina anormală) se depistează la pacienții cu amiloidoză ereditară primară sau secundară (în lupus eritematos sistemic, infecții cronice cu supurare, tuberculoză, etc)
- **Depuneri de glicogen** – în boala Gierke.

## Deficit de $\alpha$ 1-antitripsină (stocaj al proteinelor)

- Deficiența  $\alpha$ -1 antitripsinei este o boală congenitală autosomal-recesivă cauzată de dereglarea producerii A1AT.
- La 0,02-0,06% dintre nou-născuți se depistează alele defective.
- Nivelul A1AT în normă – 80-147 IU/ml.
- Depozitele de A1AT se acumulează în hepatocite (figura 24, Anexe) și provoacă apariția colestazei, a hepatomegaliei cu dezvoltarea cirozei hepatice ulterioare.
- Frecvent se asociază cu patologie pulmonară (emfizem pulmonar).
- $\alpha$ -1 globulina <2%.



### **Boala Wolman (hiperlipoproteinemie, xantomatoză ereditară) (figura 25, Anexe).**

- Patogeneza acestei maladii este determinată de **dereglările metabolismului lipidic**, deficitul lipazei intralizosomale.
- Boala Wolman este foarte rară (sunt descrise ~50 cazuri pe globul pământesc).
- **Clinic** Boala Wolman se manifestă prin hepatomegalie și icter (sunt simptome caracteristice de primă linie), diaree, vomă, întârziere în creștere, calcifierea glandelor suprarenale.
- **Microscopic** în ficat se relevă secțiuni cu patern mozaic. Celule Kupffer mărite în volum, conțin multiple cristale de colesterol cu unghi ascuțit (figurile 26-28, Anexe).

### **Steatoza hepatică:**

- **Steatoza hepatică nonalcoolică**
  - Se dezvoltă la pacienții cu diabet zaharat, obezitate, sindrom metabolic, etc.
  - În hepatocite se acumulează picături de grăsime sub formă de micro- sau macrovezicule (figura 29, Anexe).
- **Ficat alcoolic**
  - Tabloul histologic prezintă hepatocite balonizate, acumulare a hialinului Mallori (figura 30, Anexe).

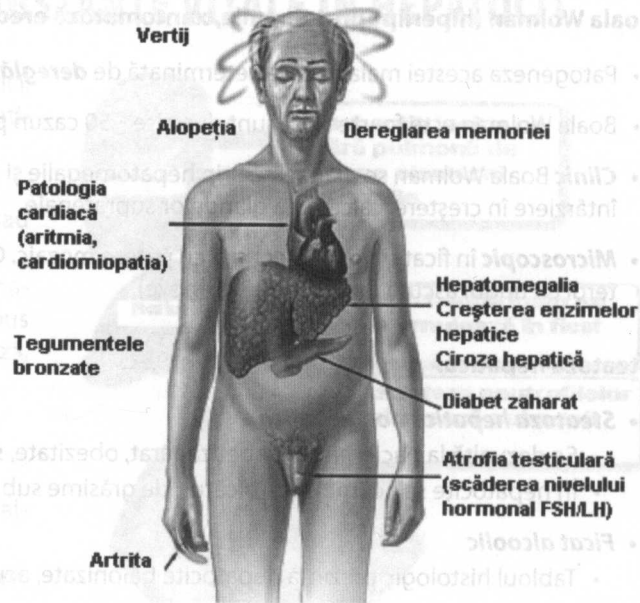


**Hemocromatoza** denotă acumularea excesivă a Fe în diferite organe, preponderent în ficat (figura 33, Anexe), cauzată de dereglarea metabolismului fierului.

- Se diferențiază hemocromatoză primară (ereditară) și secundară (în anemii hemolitice, ciroză alcoolică, sindrom metabolic, hepatită virală C).
- În populația caucasiană incidența este de 0,25-0,5%.
- La locuitorii din Irlanda – 1% din populația generală.
- Dieta omului sănătos conține 10-30 mg/zi de fier, din care normal se absoarbe 1-1,5 mg/zi.
- La pacienții cu hemocromatoză în intestinul subțire se absoarbe de 3 ori mai mult (3-5 mg/zi), cu acumulare excesivă în diferite organe – 35-40 mg/masă corporală.
- Organele de depozitare a fierului sunt: ficatul (figuri 31, 32, Anexe), pancreasul, glanda tiroidă, hipotalamusul, inima, pielea, plămânil, articulațiile.

#### În normă:

- **Fe** la femei: 6,6 -26  $\mu\text{mol/l}$ ; la bărbați: 10,6-28,3  $\mu\text{mol/l}$ .
- **Feritina** la femei: 23-110  $\mu\text{g/l}$ ; la bărbați: 35-217  $\mu\text{g/l}$ .
- **Transferina** la femei: 200-310 mg/dl; la bărbați: 210-340 mg/dl
- **Saturația** – 16-45%



#### În hemocromatoză:

- **Fe** în ser >32  $\mu\text{mol/l}$
- **Feritina** >700  $\mu\text{g/l}$
- **Transferina** >500mg/dl
- **Saturația** >50%
- Concentrația Fe în ficat >2 $\mu\text{g/g}$

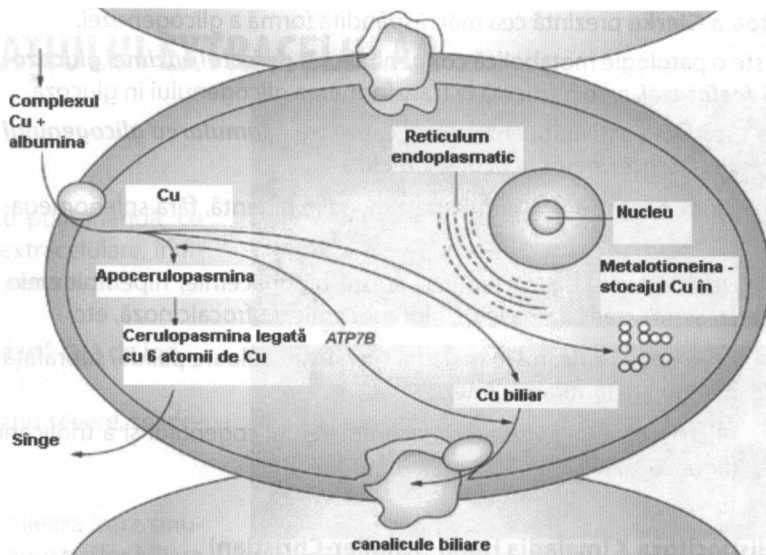
**Boala Wilson (degenerescenta hepatolenticulara)** constituie o dereglare congenitala autosomal recesiva a metabolismului cuprului, care afecteaza in special transportul si depozitarea acestuia.

- Maladia respectiva este considerata o **intoxicatie cronica cu cupru**, care duce la afectarea hepatica, patologie neurologica, renala de tip tubular si depozitarea cuprului in cornee (figura 35, Anexe).

- Incidența bolii Wilson este de 10-30 cazuri la 1mln de populatie generala.

- Forma hepatica se manifesta prin hepatomegalie, icter, ascita, edeme, hemoragii, dereglari endocrine.

- Morfologic culoarea ficatului este schimbata avand aspect rosietic-galbui. Histologic se evidentiaza acumulare de Cu in ficat (figuri 34, 36, Anexe).



Prezentarea schematica a metabolismului Cu in hepatocit. ATP7B – genul bolii Wilson

**Diagnosticul bolii Wilson se bazeaza pe:**

- nivelul **ceruloplasminei in ser** (<20mg/dl),
- determinarea **excreției Cu cu urina** (>100-200μg/24 ore),
- dozarea **Cu in tesutul hepatic** (concentrația Cu in ficat >250mkg/gr ficat uscat).

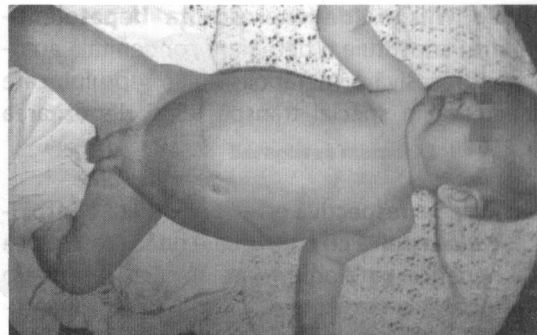
**Boala Gierke** prezintă cea mai răspândită formă a glicogenozei.

Este o patologie metabolică congenitală, cu **defectul enzimei glucozo-6-fosfatazei**, care participă la transformarea glicogenului în glucoză.

- Scăderea activității enzimatice cauzează **acumularea glicogenului și a trigliceridelor în ficat și rinichi**.
- **Clinic** se manifestă prin hepatomegalie gigantică, fără splenomegalie.
- De asemenea, la pacienți se atestă hipoglicemie, hiperlipidemie, creșterea transaminazelor, hiperuricemie, nefrocalcinoză, etc.
- **Macroscopic** ficatul în maladia Gierke are culoare palidă, suprafață neregulată (figura 37, Anexe).
- **Microscopic** se evidențiază acumularea glicogenului și a trigliceridelor în hepatocite (figura 38, Anexe).

### **Histiocitoza X (maladia Hand-Schuller-Christian)**

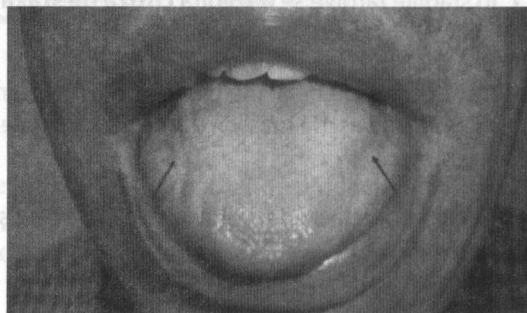
- Este maladia, patogeneza căreia este determinată de dezvoltarea țesutului de granulare, cu depunerea ulterioară a colesterolului, provocată de tulburări enzimatice intracelulare. Boala debutează cu formarea țesutului de granulare (figuri 53, 54, Anexe).
- Mai frecvent proliferarea granuloasă se dezvoltă în ficat, în nodulii limfatici, în splină, cu dezvoltarea hepatosplenomegaliei.



## LĂRGIREA SPAȚIULUI EXTRACELULAR

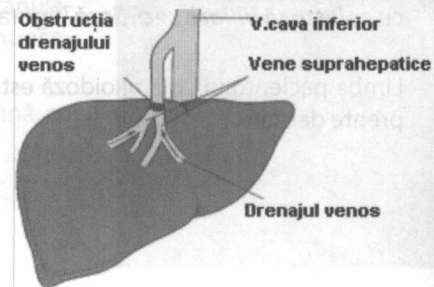
**Amiloidoză (stocaj excesiv al proteinei).**

- **Amiloidul** reprezintă un complex de proteină cu polisaharidă, cu structură fibrilară, care se acumulează în spațiile extracelulare, în ficat, splină, rinichi, inimă, intestin, sistemul nervos central, etc.
- Această substanță este insolubilă, cu afinitate crescută față de iod.
- **Clinic** predomină hepatomegalia, colestaza în cazuri severe, scăderea colinesterazei.
- În **țesutul hepatic** depozitele de amiloid se acumulează între sinusoid și hepatocit, cu comprimarea canaliculelor și ducturilor biliare cu **colestază biliară secundară** (figura 39, Anexe).
- Limba pacientului cu amiloidoză este mărită în dimensiuni, cu amprente dentare.



## Sindromul Budd-Chiari

- Este o boală care se dezvoltă din cauza ocluziei venelor hepatice principale.
- Venele hepatice care se varsă în v.cavă inferior sunt afectate din cauza trombozei sau a fibrozei dezvoltate, care dereglează fluxul prin venele hepatice.
- **Cauze** pot fi dereglările în sistemul de coagulare, infecțiile, procesele neoplactice, bolile mieloproliferative, colita ulceroasă, diferite medicamente, inclusiv contraceptivele orale, traumele.
- **Histologic** se apreciază dilatarea evidentă a v.centrale, cu lărgirea sinusoidelor pericentrale, cu fibroză perivenulară.
- În stadiile tardive se dezvoltă **ciroza de stază** (figura 40, Anexe).
- Dacă ocluzia se dezvoltă brusc, clinic apar semnele insuficienței hepatice fulminante, cu ascită masivă, dureri abdominale.
- Dacă patologia se dezvoltă lent, clinica este ștearsă, cu o mortalitate de 50% timp de 3 ani.



## Boala veno-ocluzivă

- **Cauzele** bolii veno-oclusive pot fi noxele endoteliotoxice, în special fitotoxinele, preparatele citotoxice (contraceptive orale, 6-mercaptopurina, azatioprina) și iradierea.
- La astfel de pacienți se dezvoltă **bloc postsinusoidal cu hipertensiune portală** (figuri 41-48, Anexe), care se manifestă prin semne clasice: hepatomegalie, splenomegalie, ascită, etc.

## Dereglaarea proceselor de producere sau de drenaj limfatic.

Drenajul limfatic și răspândirea metastazelor în ganglionii limfatici în cazul carcinomului vezicii biliare:

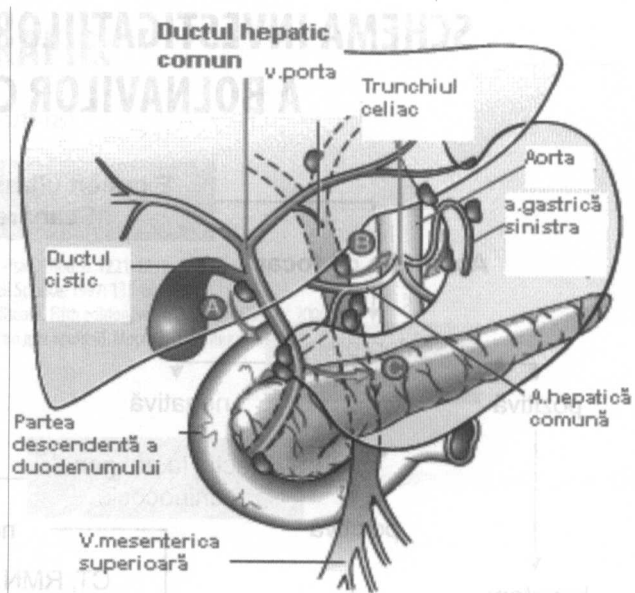
- Colecisto-pancreatic
- Colecisto-celiac
- Colecisto-mezenteric

## Tumori metastatice în ficat

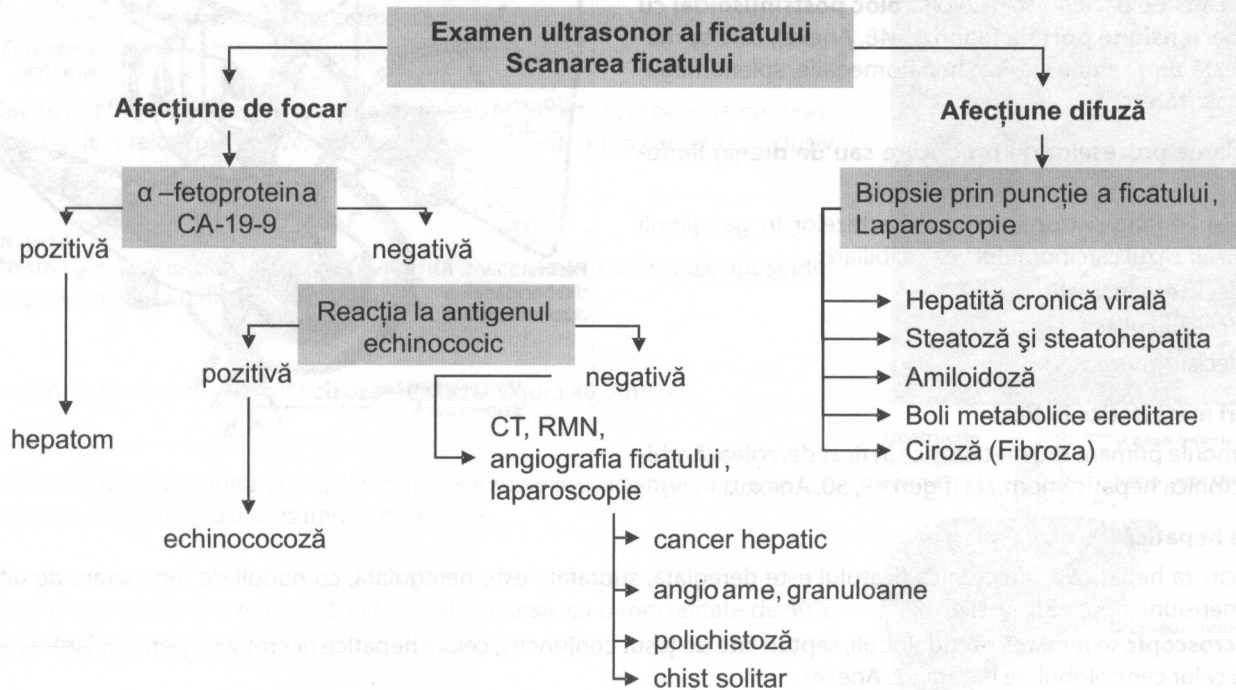
- Tumorile primare sau metastatice în ficat dereglează arhitectonica hepatică normală (figuri 49, 50, Anexe).

## Ciroza hepatică

- În ciroza hepatică arhitectonica ficatului este dereglată, suprafața este neregulată, cu noduli de regenerare de diferite dimensiuni (figura 51, Anexe).
- **Microscopic** se remarcă pseudolobuli, septuri late de țesut conjunctiv, celule hepatice necrotizate perilobular, cu păstrarea celor centrolobulare (figura 52, Anexe).



# SCHEMA INVESTIGAȚIILOR DIFERENȚIAL DIAGNOSTICE A BOLNAVILOR CU HEPATOMEGALIE



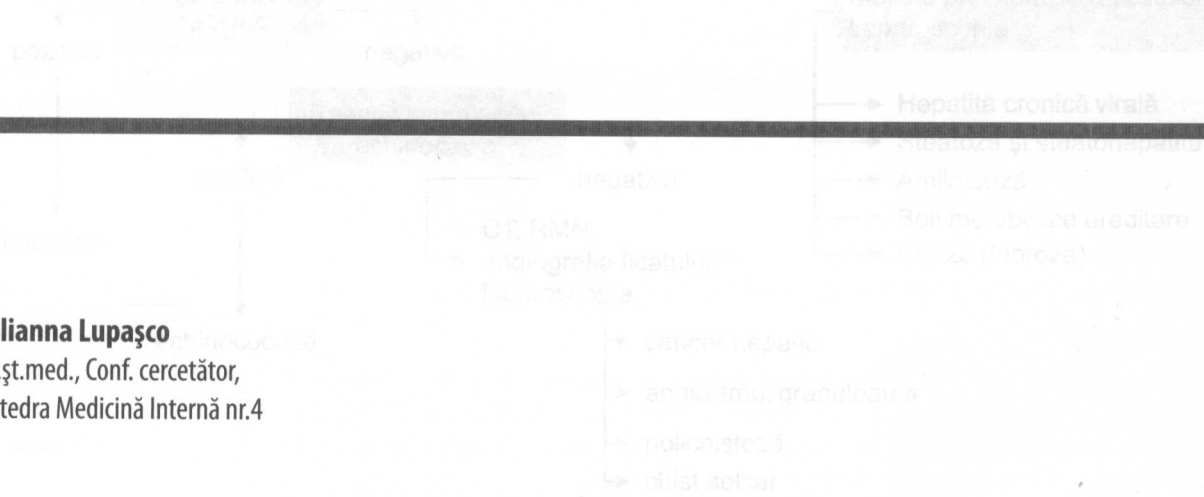
# BIBLIOGRAFIE:

1. Adams Paul C. Hemochromatosis. Fifth edition, vol. I, Saunders Elsevier Guadalupe Garcia -Tsao, 2006. p 1239-1257.
2. Douglas Collins R. Hepatomegaly in book's: Differential diagnosis in Primary Care. Copyright 2007.
3. Dumbraва V.-T. Hepatopatiile. Hepatologia bazata pe dovezi (Ghid practice national). Chisinau, 2005, p.7-43.
4. Kamath P. S. Budd Chiari Syndrome. Radiological Findings Liv Trans. 2006, 12; S21-22 (Review article).
5. Kuntz Erwin, Kuntz Hans Dieter. Hepatomegaly and splenomegaly. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2002, p. 8185-191.
6. Lippincott Williams and Wilkins.
7. Roberts Eve A. and Cox Diane W. Wilson Disease Fifth edition, vol. I, Saunders Elsevier Guadalupe Garcia -Tsao, 2006. p. 1221-1239.
8. Sherlock S., Dooley J. Disease of the liver and biliary system. 10th ed. Oxford, United Kingdom: Black Well Science, 1997: 135-80.
9. Thomas D. Bayer, Teresa L. Wright, Michael P. Manns. Zakim and Boyer's Hepatology A textbook of liver disease. Fifth edition, vol. I, Saunders Elsevier, 2006.
10. Кашнина А. В., Хазанов А.И. Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение. (Руководство для врачей). Москва, Изд. Миклош, 2007, 599 стр.



# SCHEMA INVESTIGAȚIILOR DIFERENȚIAL DIAGNOSTICE A BOLNAVILOR CU HEPATOMEGALIE

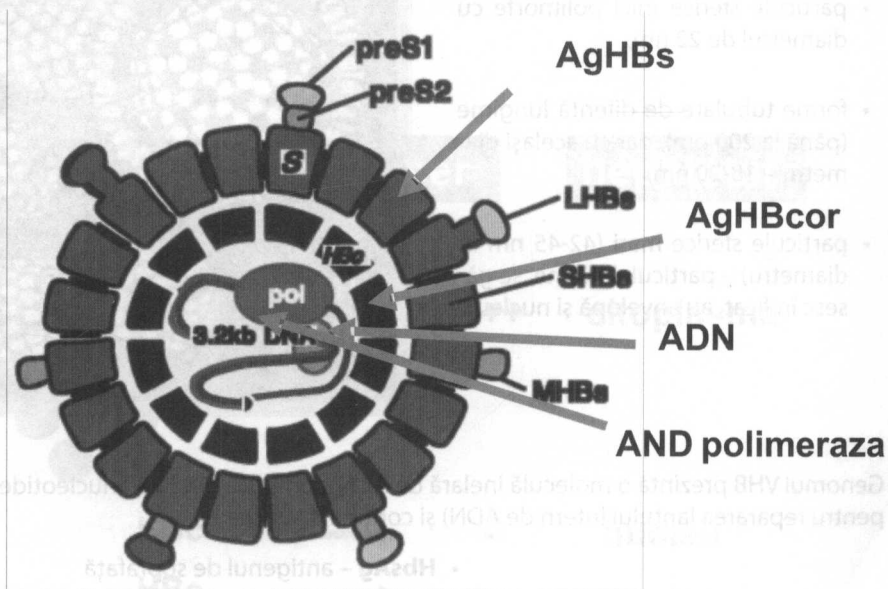
## HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B



**Iulianna Lupașco**  
dr.șt.med., Conf. cercetător,  
Catedra Medicină Internă nr.4

## STRUCTURA VIRUSULUI HEPATIC B

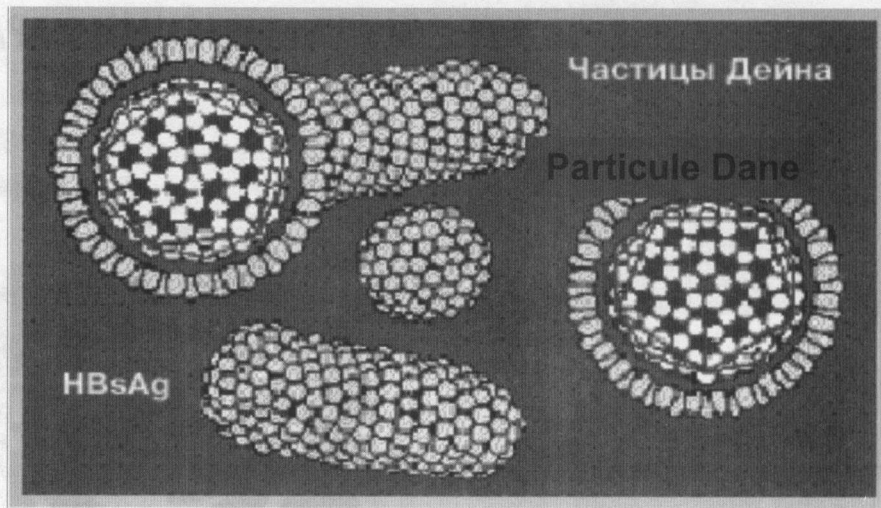
În 1965 a fost descoperit antigenul de suprafață al virusului hepatic B (AgHBs) de către Baruch Blumberg.



**VHB (virusul hepatitei B)** – virus hepatotrop, aparține familiei hepadnaviridelor, singurul dintre virusurile hepatotrope cu ADN dublu catenar; având diametrul de 42 nm, este format dintr-un inveliș extern (anelopla) și o componentă centrală (cor- sau nucleocapsida).

### Particulele circulante în sângele bolnavilor cu VHB sunt de câteva tipuri:

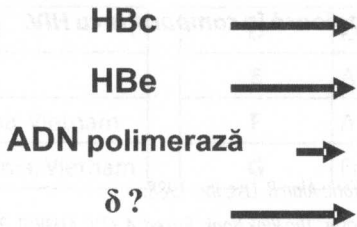
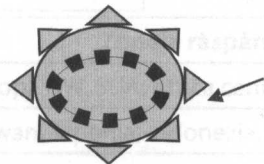
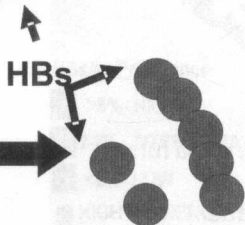
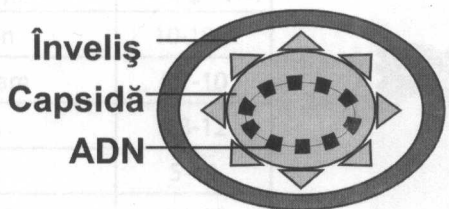
- particule sferice mici polimorfe cu diametrul de 22 nm;
- forme tubulare de diferită lungime (până la 200 nm), dar cu același diametru – 18-20 nm;
- particule sferice mari (42-45 nm în diametru) – particulele Dane, se găsesc în ficat, au anvelopă și nucleu.



Genomul VHB prezintă o moleculă inelară de ADN, compusă din 3200 nucleotide. VHB conține o ADN-polimerază (necesară pentru repararea lanțului intern de ADN) și conține 4 antigene:

- **HbsAg** – antigenul de suprafață
- **HbcorAg** – antigenul cor
- **HBeAg** – antigenul infecțiozității
- **HbxAg** – rolul acestui antigen încă nu este bine studiat.

# STRUCTURA VIRUSULUI B ȘI LOCALIZAREA ANTIGENICĂ



	ser	hepatocit
HBs	+++	citoplasmă
HBc	-	nucleu
HBe	+	nucleu
ADN polimerază	+	
δ ?	-	nucleu

# HBV: CAUZĂ PRINCIPALĂ DE MORBIDITATE ȘI DE MORTALITATE PE GLOBUL PĂMÂNTESC

- Mai mult de 2 miliarde de persoane sunt infectate cu virusul B
- În fiecare an se depistează 4 milioane de cazuri noi de hepatită acută B
- Un milion de oameni decedează în fiecare an de infecție HBV
- 350-400 mln de oameni sunt purtători cronici
- Infecția cu HBV ocupă locul al 2-lea printre factorii carcinogeni, după fumat
- Virusul B cauzează 60-80% dintre toate cazurile de cancer hepatic
- **Infecția cu HBV este de 100 ori mai contagioasă în comparație cu HIV.**

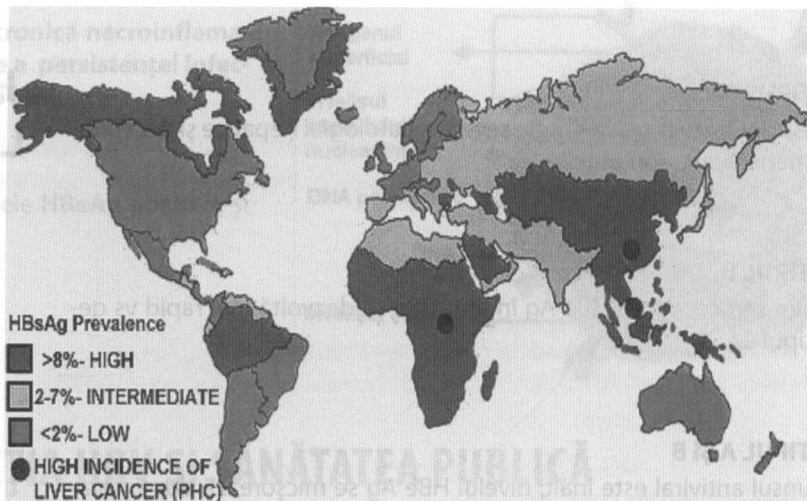
1. WHO. Hepatitis B. 2002.

2. Maynard JE, et al. In: *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York: Alan R. Liss, Inc. 1988.

3. CDC. *Epidemiology & prevention of vaccine-preventable diseases. The Pink Book*. 8th ed. 4. CDC. MMWR. 2001;50:RR-11.

# IMPACTUL GENOTIPURILOR HBV ÎN EPIDEMIOLOGIA HEPATITEI B

Țara	HBsAg+ (%)
Taiwan	10-13,8
Vietnam	5,7-10
China	5,3-12
Africa	5-19
Japonia	4,4-13
Coreea de Sud	2,6-5,1
India	2,4-4,7
Rusia	1,4-8
Europa	0,3-12
SUA	0,2-0,5



Genotipurii	Zonele răspândirii
<b>A</b>	Europa NW, SUA, Africa centrală
<b>B</b>	Taiwan, Japonia, Indonezia, China, Vietnam
<b>C</b>	Asia, Taiwan, Coreea, China, Japonia, Vietnam

<b>D</b>	Zona Mării Mediterane, India
<b>E</b>	Africa de Vest
<b>F</b>	America Centrală și de Sud
<b>G</b>	Franța, SUA

1. Mast EE, et al. *MMWR Recomm Rep.* 2006;55:1-33.

2. Custer B, et al. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(10 suppl):S158-168.

# IMPACTUL GENOTIPULUI HBV ASUPRA PROGRESĂRII BOLII

- **GENOTIPUL C**

Este asociat frecvent cu evoluție severă a patologiei hepatice și dezvoltarea hepatocarcinomului.

- **GENOTIPUL B**

La tineri seroconversia HBe Ag în anti HBe se dezvoltă mai rapid vs genotipul C.

- **GENOTIPUL A ȘI B**

Răspunsul antiviral este înalt; nivelul HBe Ag se micșorează după tratamentul cu PEG Interferon  $\alpha$ -2b mai repede decât la genotipul D și C.

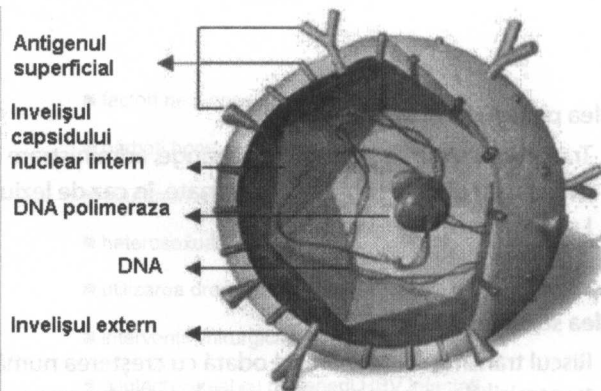
## HBV Genotyping Line Probe Assay

marker line	
conj. control	1
amp. control	2
	3
Genotype A	4
	5
Genotype B	6
	7
Genotype C	8
	9
Genotype D	10
	11
Genotype E	12
	13
Genotype F	14
	15
Genotype G	16

## DEFINIȚIA HC HBV

**Hepatita cronică B este o afecțiune cronică necroinflamatorie, care afectează ficatul ca urmare a persistenței infecției cu virusul hepatic B mai mult de 6 luni.**

Hepatita cronică B se divizează în formele **HBeAg pozitivă** și **HBeAg negativă**.



## INFECȚIA HBV ȘI SĂNĂTATEA PUBLICĂ

- Pacientul cu HBV infecție prezintă un pericol mare pentru sănătatea publică
- În concentrația cea mai mare virusul se depistează în sânge, în concentrație mai mică - în spermă, salivă
- Virusul HBV se menține mai mult de 7 zile în mediul înconjurător, inclusiv pe obiecte, fără prezența semnelor vizibile de sânge.



# CĂI DE TRANSMITERE A INFECȚIEI HBV

## Calea percutană și parenterală

- Transfuzii de sânge și produse de sânge, administrare intravenoasă a medicamentelor.
- Contact cu diferite lichide contaminate, în caz de leziune a dermei sau a mucoaselor.
- La narcomani – până la 4-12%

## Calea sexuală

- Riscul transmiterii se mărește odată cu creșterea numărului de parteneri, a activității sexuale, istoric de alte boli sexual transmisibile; la homosexuali, până la introducerea vaccinei contra HBV, prevalența HBV infecției în 1982 a constituit 4,6 – 6,1%

## Calea perinatală – transmiterea verticală

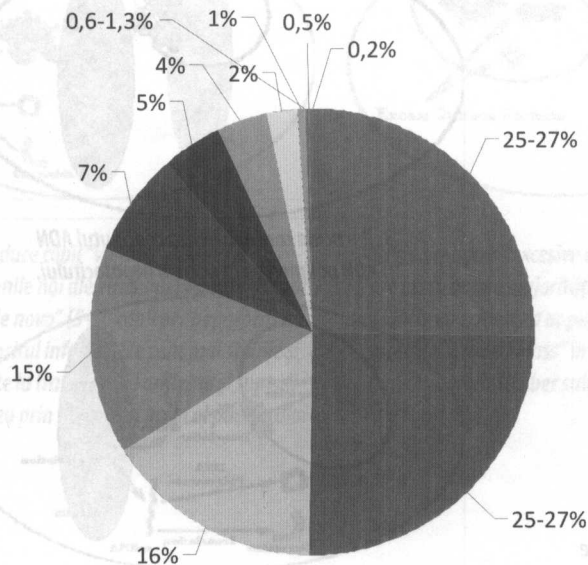
- Riscul de infectare a fătului este de 90% dacă mama este HBeAg + și 10%, dacă mama are HBsAg

## Calea habituală – transmiterea orizontală

- În familiile și colectivele de copii apare în caz de nerespectare a măsurilor igiene, prin contactul secrețiilor infectate cu mici leziuni cutanate.

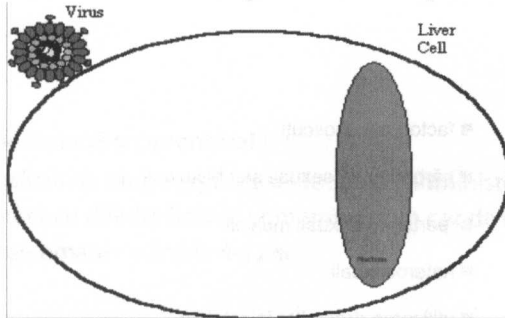
*MMRW, Recommendations for Identification and Public Health Management of Persons with Chronic Hepatitis B Virus Infection, September 19, 2008; 57)RR08=; 1-20*

# FACTORI DE RISC ASOCIAȚI CU APARIȚIA INFECȚIEI HBV

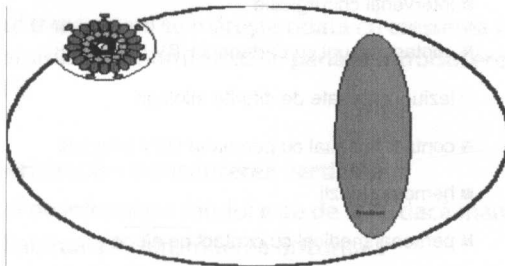


- factori necunoscuți
- bărbați homosexuali sau bisexuali
- parteneri sexuali multipli
- heterosexuali
- utilizarea drogurilor injectabile
- intervenții chirurgicale
- contact sexual cu partenerii HBV infectați
- leziuni cutanate de diferite etiologii
- contact habitual cu persoana HBV infectată
- hemotransfuzii
- personal medical cu contacte de sînge
- hemodializa

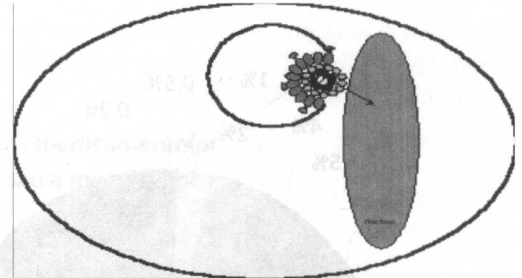
# PROCESUL DE INFECTARE CU VHB



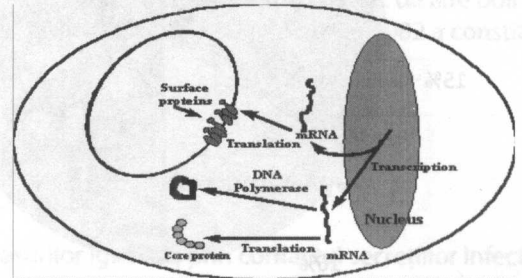
1. Inițial, virusul afectează membrana hepatocitului.



2. Urmează transportarea virusului în hepatocit. Până în prezent nu sunt clare căile de penetrare a virusului în celula hepatică.

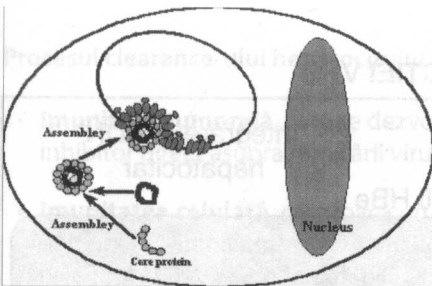


3. Particula core eliberează conținutul ADN și ADN polimeraza în nucleul hepatocitului.

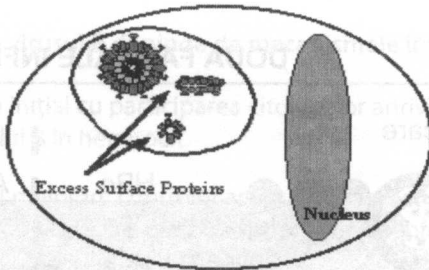


4. Nimerind în nucleu, A DN virusului B cauzează producerea proteinelor datorită mesengerului ARN: proteina superficială (HBs), proteina core (HBc), ADN polimeraza, proteina HBe, proteina HBx, și, posibil, alte proteine și enzime nedeterminate.

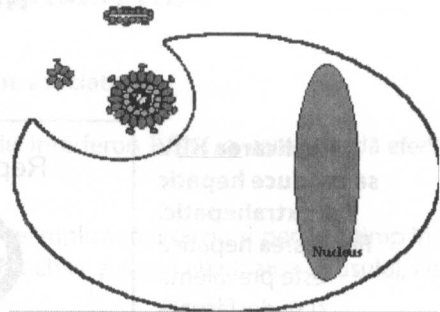
Doo E., Liang TJ., et al., Gastroenterologz 2001; 120: 1000-1008;  
Jay H. Hoofnagle, Edward Doo, et al., Hepatologz 2007; 45:1056-1075



5. Celula produce copii "vii" ale virusului B. Ca rezultat, versiunile noi ale virusului hepatitei B sunt construite "de novo" (5-50 copii per hepatocit) de către hepatocitul infectat. Ele sunt mai stabile și mai rezistente la tratamentul antiviral și sunt eliminate cu greu prin răspunsul imun al pacientului infectat.



6. Grație producerii excesive de proteine superficiale, are loc fuziunea majorității lor în niște sfere mici sau lăntșoare. Aceasta ar putea da o caracteristică specifică "ground glass" în sânge, care poate fi apreciată liber sub microscop.



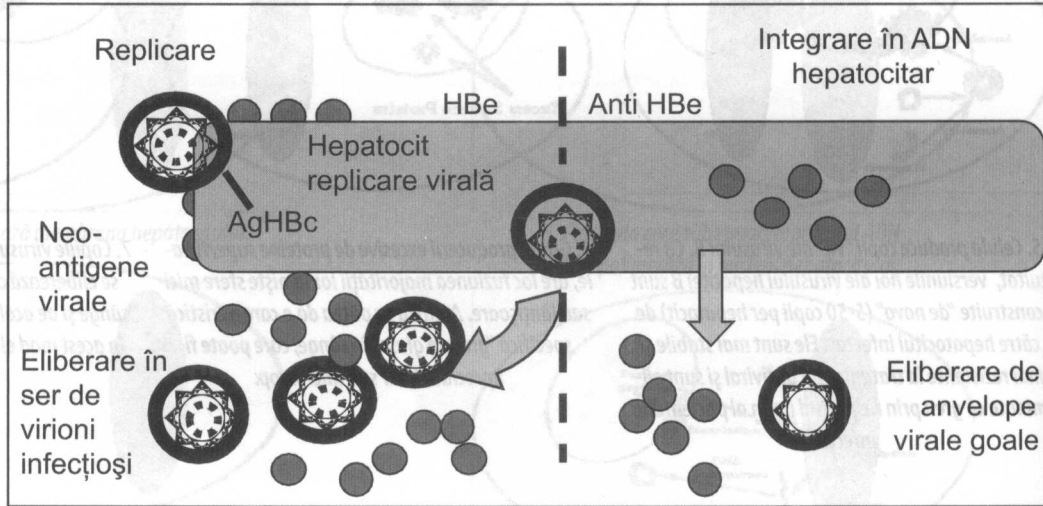
7. Copiile virusului și excesul antigenului superficial se eliberează din membranele celulei hepatice în sânge și de acolo poate infecta alte celule hepatice. În acest mod ele se replică liber și fără nici un stres suplimentar.

Le Mire MF, Miller DS., et al., J.Virol 2005; 79:12242-12252; Jay H.Hoofnagle, Edward Doo, et al., Hepatologz 2007; 45:1056-1075

# REPLICAREA VIRUSULUI HBV

## DOUĂ FAZE ALE INFECȚIEI VHB

**Replicarea HBV se produce hepatic și extrahepatic.** Replicarea hepatică este prevalentă și se desfășoară în nucleul și în citoplasma celulei gazda. Replicarea extrahepatică are loc în sistemul limfatic periferic (ganglioni, splină, măduvă, monocite).



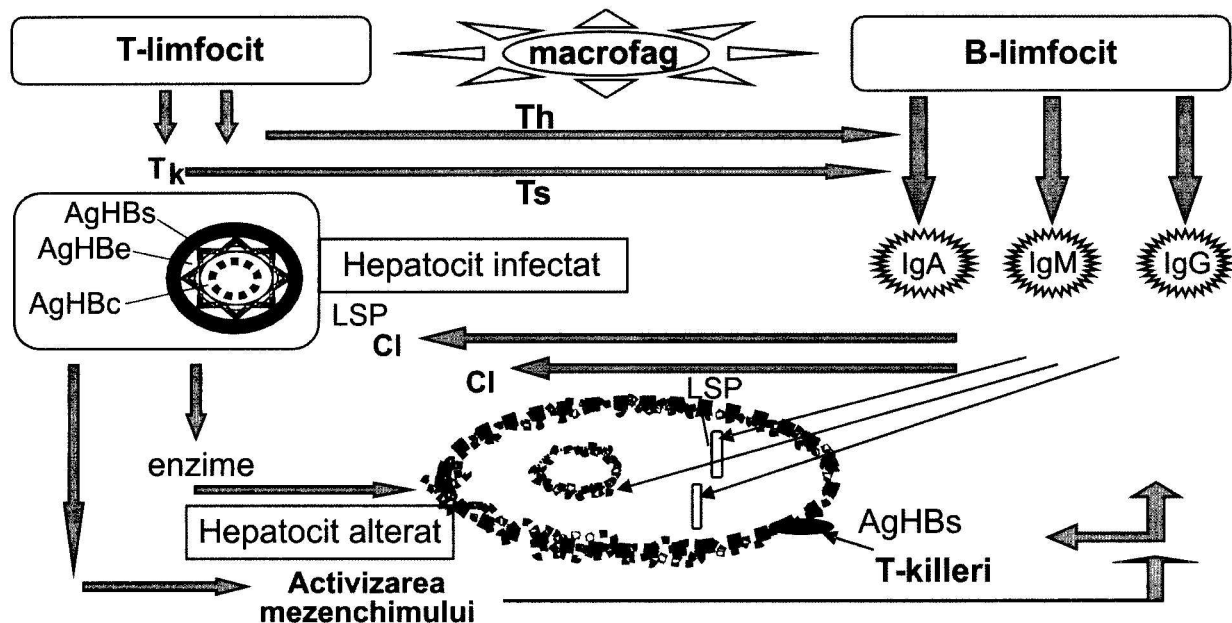
**Integrarea genomică a HBV** în hepatocite se termina cu prezentarea antigenelor lui – AgHBc și AgHBe pe membrana hepatocitelor. Prezența de durată a HBV în hepatocite are drept consecințe integrarea aparatului genetic a lui cu genomul celulei. Virusul devine inaccesibil pentru controlul imun și reprezintă unul dintre mecanismele cronicizării infecției HBV.

# MECANISMELE AUTOIMUNE ÎN PATOGENEZA HBV

Procesul clearance-ului hepatocitului de virusul B depinde de mecanismele imune asociate:

- **Imunitatea umorală**, care se dezvoltă inițial cu participarea citokinelor antivirale: interferon 1, TNF- $\alpha$ , care posedă efect inhibitor direct asupra replicării virusului B în hepatocit.
- **Imunitatea celulară**, care joacă un rol major în controlul asupra HBV infecției, se implică mai târziu și persistă timp îndelungat. T-limfocitele virus specifice CD4+, CD8+ persistă în organismul infectat chiar și după eliminarea virusului, cu nivelulul ADN viral nedetectabil.
- Un rol major în dezvoltarea procesului patologic în ficat în HBV îl au reacțiile autoimune, adică reacțiile către componentele proprii ale hepatocitelor (polialbumină, lipopoliproteidă, membrane mitocondriale, etc.).
- În consecință se produce distrugerea nu numai a hepatocitelor infectate, dar și a celor neinfectate.
- În acest caz **VHB are rol de starter** al componentului autoimun în hepatita B. Complexele imune circulante (HBsAg și anticorpii pentru el) determină afectarea extrahepatică în HBV, așa ca: glomerulonefritele, periarteriita nodoasă, etc.
- O importanță deosebită în dezvoltarea hepatitelor virale îi revine și sistemului de interferone endogen.

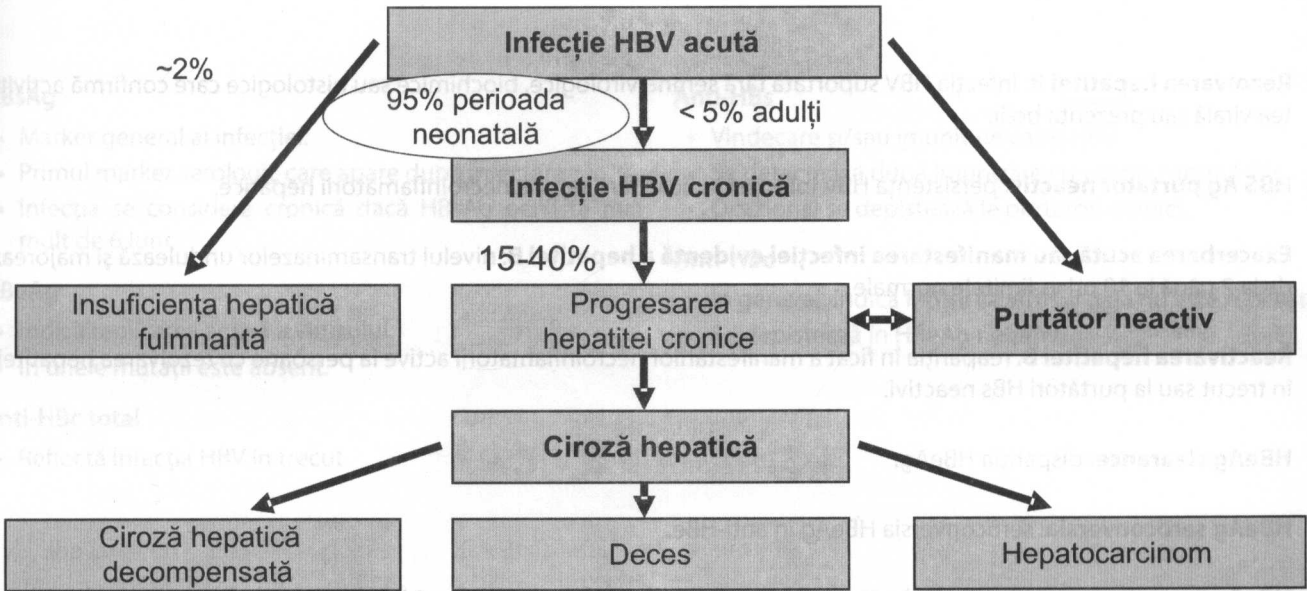
# MECANISMELE AUTOIMUNE ÎN PATOGENEZA HBV



Virusul HBV nu posedă efect direct citolitic. Afectarea ficatului în hepatita de etiologie HBV nu este cauzată de acțiunea directă a virusului, dar depinde de procesele imune ale organismului pacientului infectat.

*Jay H. Hoofnagle, Edward Doo, et al., Hepatology 2007; 45:1056-1075*

# ISTORIA NATURALĂ A HBV



Este necesar de a remarcă că printre persoanele care au fost infectate cu HBV *în perioada perinatală, se depistează un procent înalt de bolnavi HBeAg pozitivi și nivel crescut de HBV ADN în ser, dar cu ALT normal*. Acești pacienți sunt în faza de imunotoleranță și la majoritatea dintre ei se dezvoltă hepatită cronică B cu HBeAg pozitiv, ulterior cu nivel înalt de ALT.



# GLOSARUL INFECȚIEI HBV

- **Rezolvarea hepatitei B:** infecția HBV suportată fără semne virologice, biochimice sau histologice care confirmă activitatea virală sau prezența bolii.
- **HBS Ag purtător neactiv:** persistența HBV infecției în ficat, fără semne necroinflamatorii hepatice.
- **Exacerbarea acută sau manifestarea infecției evidentă a hepatitei B:** nivelul transaminazelor undulează și majorează de la 2 până la 10 ori vs limitele normale.
- **Reactivarea hepatitei B:** reapariția în ficat a manifestărilor necroinflamatorii active la persoane cu rezolvarea hepatitei B în trecut sau la purtători HBS neactivi.
- **HBeAg clearance:** dispariția HBeAg.
- **HBeAg seroconversia:** seroconversia HBeAg în anti-HBe.
- **HBeAg reversia:** reapariția HBeAg la persoana care a avut HBeAg negativ și anti-HBe pozitiv.

# MARKERII SEROLOGICI AI HBV

## HBsAg

- Marker general al infecției.
- Primul marker serologic care apare după infectare
- Infecția se consideră cronică dacă HBsAg persistă mai mult de 6 luni.

## HBeAg

- Indică replicarea activă a virusului.
- În unele mutații este absent.

## Anti-HBc total

- Reflectă infecția HBV în trecut.

## Anti-HBs

- Vindecare și/sau imunitate către HBV.
- Se detectează după imunizare cu vaccin contra HBV.
- Ocazional se depistează la purtători cronici.

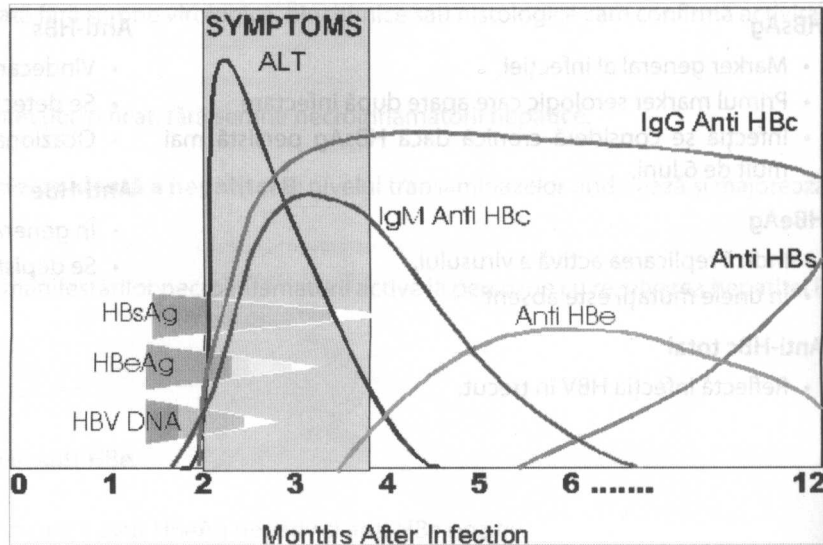
## Anti-HBe

- În general, indică faptul că virusul deja nu este replicativ.
- Se depistează în HBeAg negativ.

## MARKERII INFECȚIEI HBV ÎN EVOLUȚIA BOLII

În faza inițială HBV-ADN și ADN polimeraza apar în ser. Peste câteva săptămâni HBeAg și HBsAg sunt detectabile, HBsAg apare în serul sanguin și peste 1-6 săptămâni pot apărea simptomele clinice. HBeAg este primul antigen detectabil în ficat.

În majoritatea cazurilor, atunci când sistemul imun se luptă adecvat, HBeAg dispare din sânge și peste câteva săptămâni apar anticorpii anti-HBe. Începe descendera nivelului ALT în serul sanguin, HBsAg dispare și pentru prima dată se determină anticorpii anti-HBs.



# FAZELE INFECȚIEI HBV

## Faza de imunotoleranță

- HBeAg pozitiv, viremie înaltă HBV ADN  $2 \times 10^8$ - $10^{11}$  IU/ml, ALT normal sau jos.
- Această fază apare mai frecvent la copiii infectați cu virusul B perinatal sau în primii ani de viață.
- Sistemul imun nu răspunde adecvat la prezența virusului, procesul necroinflamator este absent sau ușor, fibroza absentă sau progresează lent, pacienții sunt contagioși, rata seroconversiei HBeAg este joasă.

## Hepatita cronică HBe pozitivă (faza de imunoreactivare)

- HBeAg pozitiv (virus sălbatic), viremie mai joasă – HBV ADN 200 000 –  $2 \times 10^9$  IU/ml, nivelul ALT ridicat sau fluctuează, inflamația – moderată sau severă în biopsatul hepatic, progresarea fibrozei - mai rapidă.
- Faza apare mai frecvent la pacienții infectați în vârsta adultă și se dezvoltă peste câțiva ani după faza de imunotoleranță și persistă de la câteva săptămâni până la ani.

Lok AS, et al. *Hepatology*. 2007;45:507-539.

Pungpapong S, et al. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:967-975.

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J.Hepatol* 50 (2009)

### **Hepatita cronică HBe negativă (faza de reactivare)**

- HBV ADN ridicat (200 000 – 2x10<sup>9</sup> IU/ml), nivelul ALT majorat sau fluctuează, inflamație activă în biotatul hepatic.
- Virus mutant.
- Faza apare după seroconversia HBe în anti HBe și reprezintă faza tardivă a HC B.
- Rata remisiei spontane este joasă.
- Pacienții în această fază prezintă dificultăți în diagnosticul diferențial cu purtătorii neactivi ai infecției HBV.
- Pacienții cu HBe Ag au o evoluție nefavorabilă, cu progresare mai rapidă a fibrozei și dezvoltare ulterioară a CH și HCC, versus purtătorii neactivi ai HBV infecției.
- Pacienții HBe Ag negativi necesită o supraveghere permanentă cu aprecierea ALT și ADN HBV cantitativ la fiecare 3 luni.

### **HBV purtător neactiv (faza de replicare joasă)**

- HBs Ag +, HBeAg -/anti HBe +, nivel HBV ADN jos (<2000 IU/ml) sau nedetectabil, ALT normal.
- HBsAg poate fi nedetectabil, cu rata seroconversiei spontane în anti HBs de 1-3% cazuri pe an.
- Faza are evoluție favorabilă, cu rată mică de dezvoltare a CH și HCC.

### **Faza HBs Ag negativă (infecția ocultă)**

- HBV ADN nedetectabil în ser, anti HBcor +, anti HBs +/-.
- HBV ADN se detectează în ficat.
- Evoluție favorabilă.
- Imunosupresia poate provoca reactivarea HBV infecției.

*Lok AS, et al. Hepatology. 2007;45:507-539.*

*Pungpapong S, et al. Mayo Clin Proc. 2007;82:967-975.*

*EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J.Hepatol 50 (2009)*

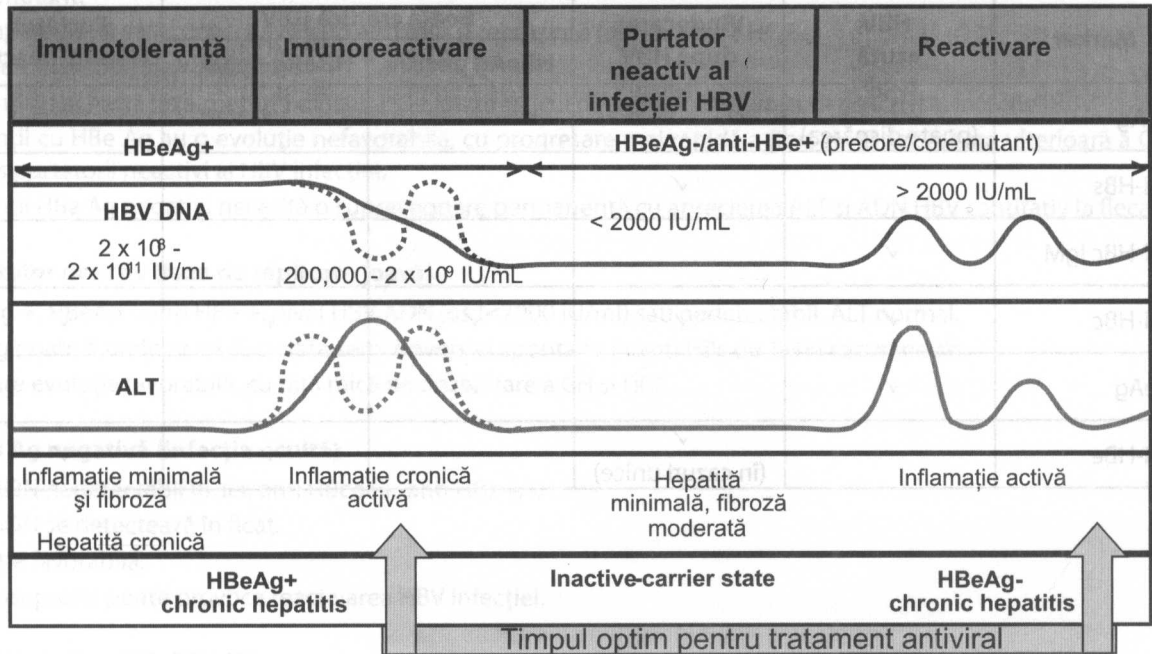
## MARKERII INFECȚIEI HBV ÎN EVOLUȚIA BOLII

Marker	HBV acută	Vindecarea după HBV	Boală cronică HBV		Purtător HBeAg neactiv
			HBeAg pozitiv	HBeAg negativ	
HBsAg	✓ (poate dispărea)		✓	✓	✓
Anti-HBs		✓			
Anti-HBc IgM	✓				
Anti-HBc	✓	✓	✓	✓	✓
HBeAg	✓		✓		
Anti-HBe		✓ (în cazuri unice)		✓	✓

Keeffe EB, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:936-962.

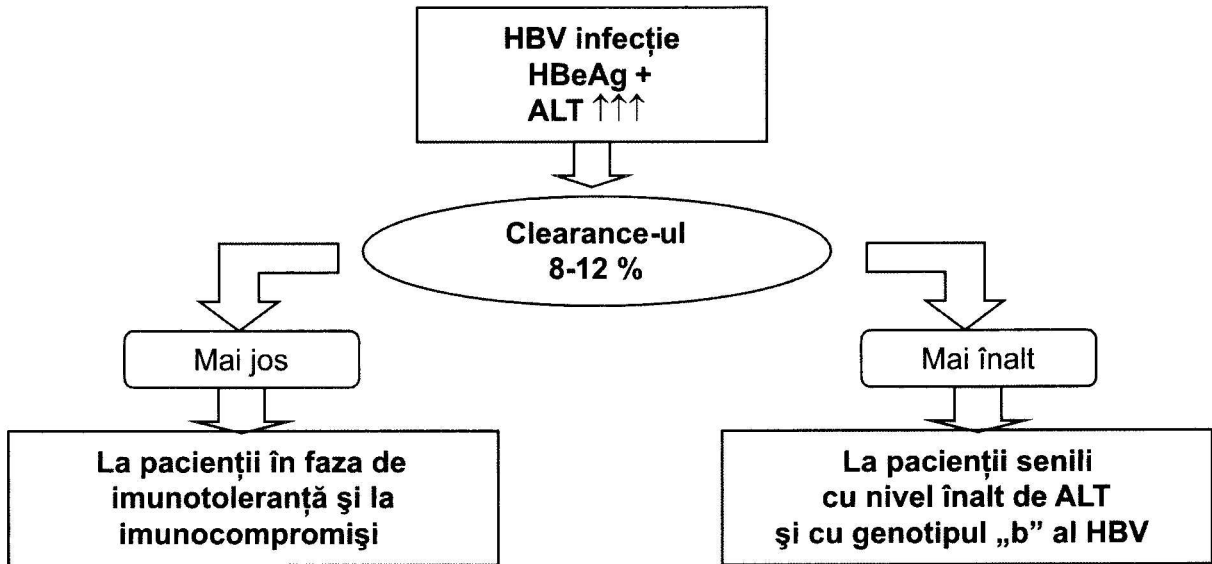
Lok AS, et al. *Hepatology.* 2007;45:507-539.

# FAZELE INFECȚIEI HBV



Slide courtesy of A. S. F. Lok, MD,  
 Zim HJ, et al., *Hepatology*, 2006; 43:5173-5181

# RATA CLEARANCE-ULUI SPONTAN ÎN INFECȚIA HBV HBeAg+

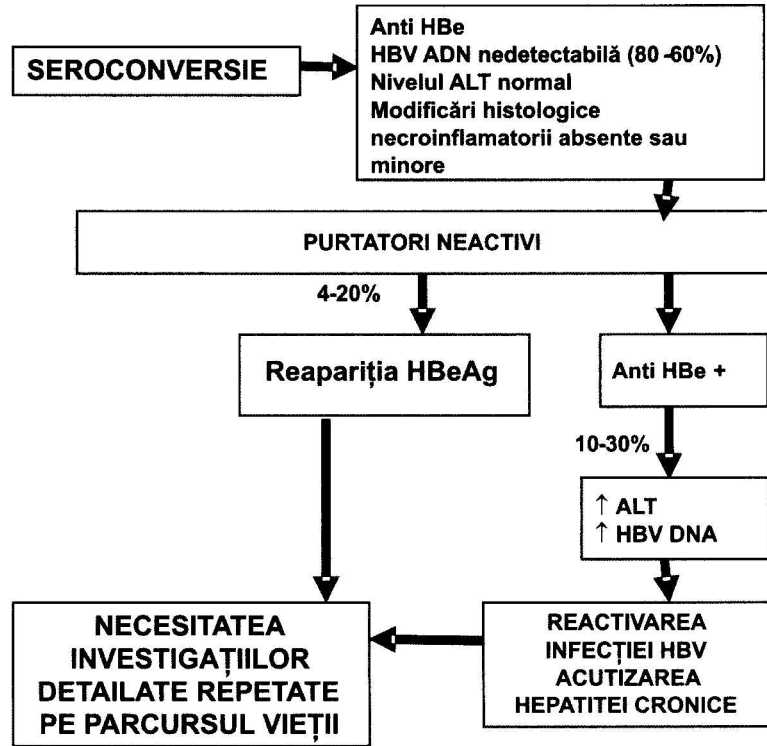


- La pacienții cu infecție HBV și HBeAg pozitiv, cu nivel înalt de ALT, clearance-ul variază de la 8% până la 12% pe an și este mai jos la pacienții în faza de imunotoleranță și la imunocompromiși.
- La pacienții senili, cu nivel înalt de ALT și cu genotipul „b” al HBV, rata clearance-ului spontan este mai înaltă.

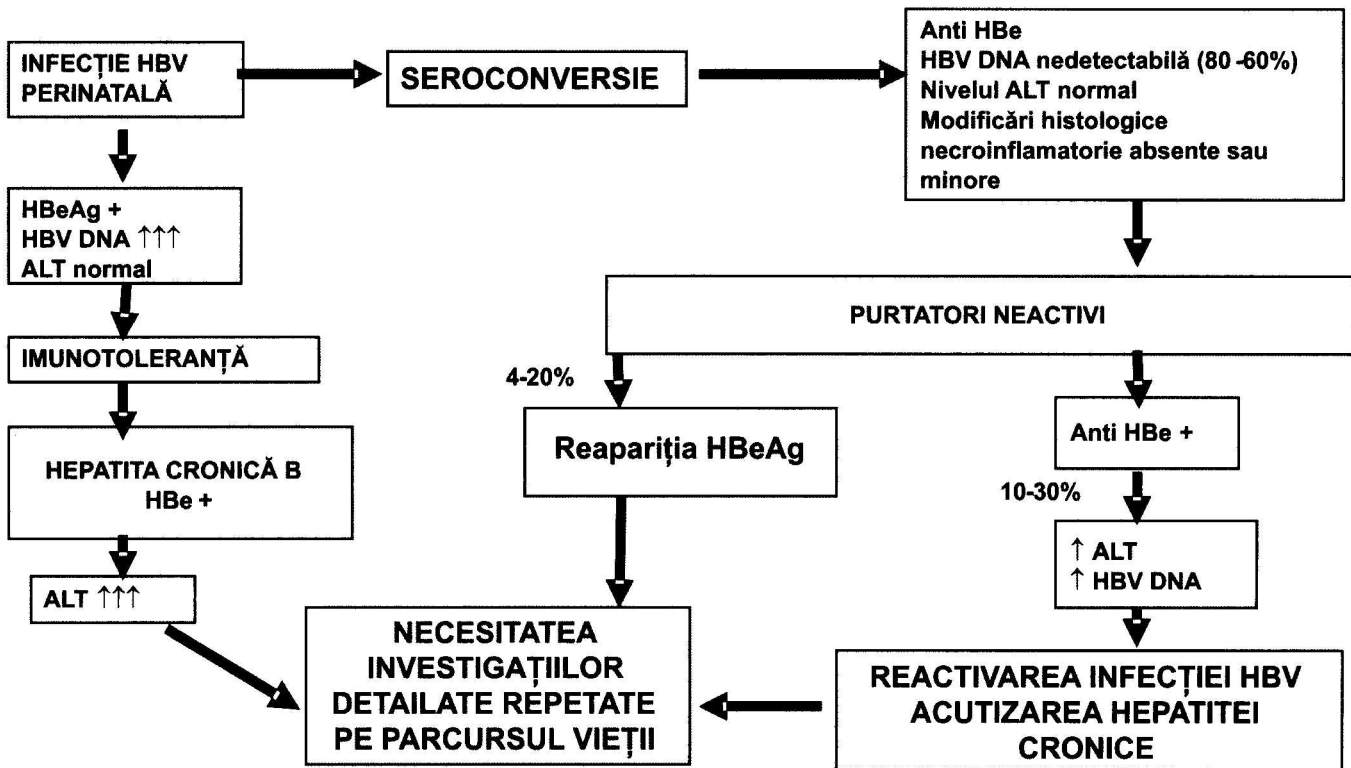


# SEROCONVERSIIE – REACTIVARE HBV

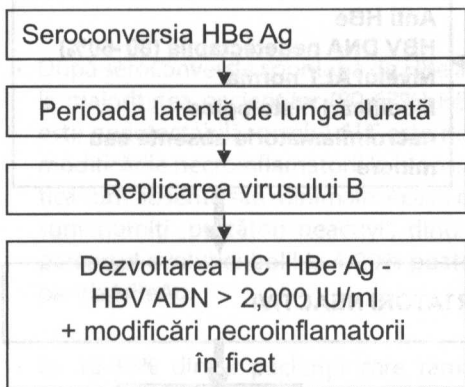
- După seroconversie spontană de HBe antigen, la majoritatea pacienților (80-67%) HBV ADN este nedetectabilă, nivelul ALT este normal și modificările necroinflamatorii la biopsia hepatică sunt absente sau minimale. Acești pacienți sunt numiți „purători neactivi”, dintre ei pe parcursul evoluției bolii la 4-20% poate fi reparația HBeAg.
- La 10-30% dintre pacienții care rămân anti HBe+ persistă nivelul înalt de ALT cu HBV ADN înalt după HBeAg seroconversie.
- La 10-20% „purători neactivi” este posibilă reactivarea infecției HBV și acutizarea hepatitei cronice HBV după perioada latentă de lungă durată.
- Este de remarcat că pacienții „purători neactivi” necesită investigații detaliate repetate pe parcursul vieții.



# SEROCONVERSIE – REACTIVARE HBV

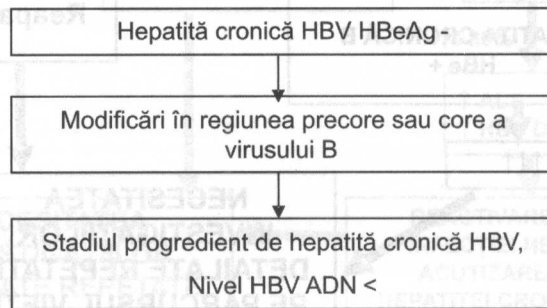
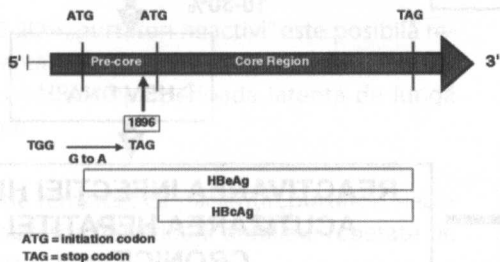


# REACTIVAREA INFECȚIEI HBV



- La pacienții după seroconversia HBeAg la o perioadă latentă de lungă durată se dezvoltă replicarea sau reactivarea HBV infecției, cu nivel moderat sau înalt de replicare a virusului B, cu dezvoltarea hepatitei cronice B, HBeAg negative, caracterizată de HBV ADN >2,000 UI/ml și modificări necroinflamatorii în ficat. (Anexe, figura 1)
- Majoritatea pacienților cu hepatită cronică HBV HBeAg negativi prezintă modificări în regiunea *pre-core* sau *core* a virusului B. Aceasta formă de hepatită cronică B se caracterizează prin nivel HBV ADN mai jos și stadiu progredient de hepatită cronică HBV.

## Stop-codon Mutation in Precore Region of HBV Genome



# SIMPTOME CLINICE ȘI DATE OBIECTIVE ÎN INFECȚIA CRONICĂ HBV

Nu există semne specifice ale infecției HBV-cronice. Mulți bolnavi rămân asimptomatici.

Cele mai frecvente simptome ale hepatitei cronice sunt:

- astenie nemotivată, fatigabilitate
- uneori dureri sau disconfort abdominal în regiunea epigastrului sau în hipocondriul drept
- rareori poate să apară depresia

În faza replicativă, clinica hepatitei cronice VHB poate fi similară hepatitei acute.

- Acești bolnavi manifestă o fatigabilitate crescută, anorexie, grețuri.
- Este posibilă decompensarea hepatică.

Dintre **semnele obiective**, cel mai frecvent este **hepatomegalia moderată**, de consistență crescută.

**În procesele active** pot exista și **stigme hepatice**:

- eritem palmar
- steluțe vasculare unice tranzitorii

Odată ce hepatita progresează spre ciroză examenul obiectiv denotă:

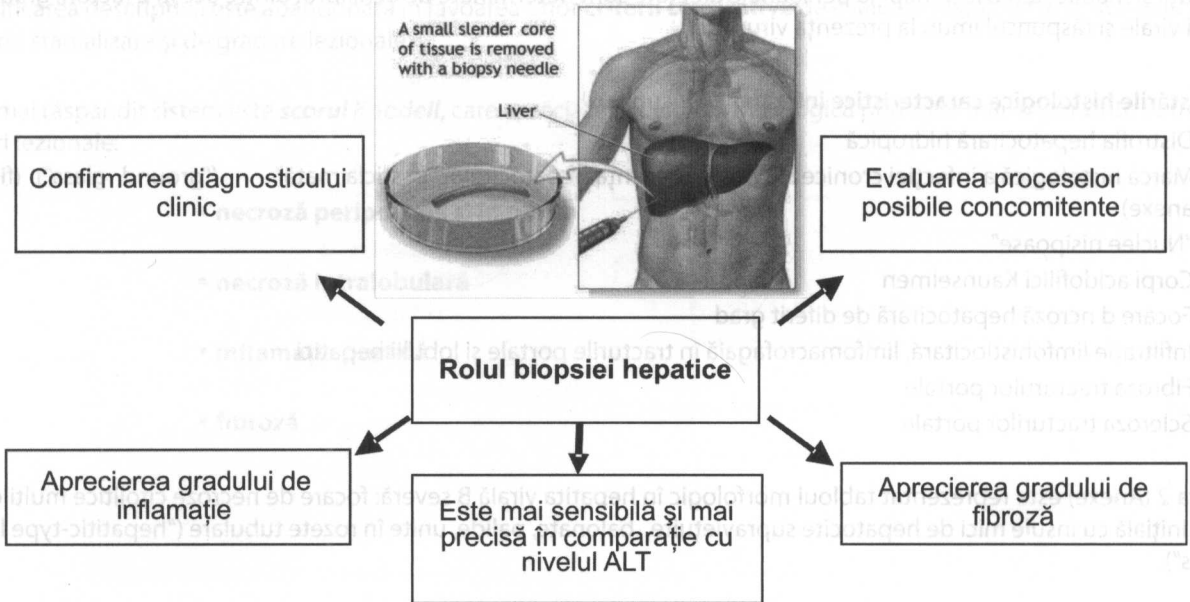
- ascită
- splenomegalie
- icter
- hemoragii din venele esofagiene
- edeme periferice
- ginecomastie, atrofia testiculelor
- vene abdominale dilatate (cap de meduză)

# MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE ÎN INFECȚIA CRONICĂ HBV

Circa 10-20% pacienți cu infecția cronică HBV au **manifestări extrahepatice secundare**, provocate de complexe imune și de alte dereglări imunologice:

- **glomerulonefrită** membranoproliferativă sau membranoasă;
- **manifestări cutanate**: exanteme, preponderent pe membrele inferioare; erupții maculopapulare; acrodermită papulară (sindromul Gianotti-Crosti);
- **manifestări cardiopulmonare**: pleurezii, sindrom hepatopulmonar (preponderent la pacienții cu ciroza).

# BIOPSIA HEPATICĂ PENTRU DIAGNOSTICUL ȘI CLARIFICAREA MALADIILOR HEPATICE



# MANIFESTĂRI HISTOLOGICE CARACTERISTICE PENTRU HBV

- La pacienții cu hepatită cronică virală B leziunile hepatice prezintă o interacțiune dintre replicarea virală și răspuns imun la prezența virusului.
- Gradul și manifestarea leziunilor la persoanele afectate sunt determinate de echilibrul dintre acești 2 factori: gradul replicării virale și răspunsul imun la prezența virusului.

## Manifestările histologice caracteristice infecției HBV sunt:

- Distrofia hepatocitară hidropică
- Marca histologică a infecției cronice HBV este prezența hepatocitelor “în sticla mată” (“ground glass”) (figura 3, anexe)
- “Nuclee nisipoase”
- Corpi acidofilici Kausselman
- Focare de necroză hepatocitară de diferit grad
- Infiltrație limfohistocitară, limfomacrofagală în tracturile portale și lobulii hepatici
- Fibroza tracturilor portale
- Scleroza tracturilor portale

În figura 2 (Anexe) este reprezentat tabloul morfologic în hepatita virală B severă: focare de necroze citolitice multilobare și fibroza inițială cu insule mici de hepatocite supraviețuite, balonate, palide, unite în rozete tubulare (“hepatitic-type liver cell rosettes”).

*Zachary D., Goodman M.D., et al., 2006; <http://www.niddk.nih.gov>*

# APRECIEREA STADIALIZĂRII ȘI GRADĂRII LEZIONALE HEPATICE

- Clasificarea descriptivă este abandonată în favoarea unor **criterii cantitative** de evaluare histologică, structurate în sisteme de stadializare și de gradare lezionale.
- Cel mai răspândit sistem este **scorul Knodell**, care apreciază activitatea histologică prin cele mai importante patru modificări lezionale:
  - **necroză periportală și în punte**
  - **necroză intralobulară**
  - **inflamație portală**
  - **fibroză**



# SCORUL KNODELL (HEPATOLOGY, 1981)

## 1. NECROZĂ PERIPORTALĂ ȘI NECROZĂ ÎN PUNTE

• NP absentă	0
• NP minimă	1
• NP moderată (<50% SP)	3
• NP severă (>50% SP)	4
• NP moderată și necroză în punte	5
• NP severă și necroză în punte	6
• Necroză multilobulară	10

## 3. INFLAMAȚIE PORTALĂ

• <b>Absentă</b>	0
• <b>Minimă</b> (câteva celule inflamatorii în <1/4 SP)	1
• <b>Moderată</b> (numeroase celule inflamatorii în 1/4 - 2/3 SP)	3
• <b>Severă</b> (conglomerate de celule inflamatorii în 2/3 SP)	4

## 2. LEZIUNI DEGENERATIVE ȘI NECROZĂ LOBULARĂ

0	• <b>Absentă</b>
1	• <b>Minimă</b> (corpi acidofili, celule balonizate în <1/4 lobuli)
3	• <b>Moderată</b> (atinge 1/4 - 2/3 din lobuli)
4	• <b>Severă</b> (> 2/3 lobuli)

## 4. FIBROZĂ

0	Absentă
1	Fibroză portală minimă
1	Fibroză în spațiul Disse
3	Fibroză în punte
4	Ciroză



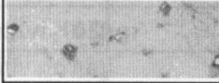



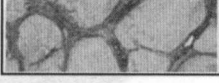
## CONCLUZIE:

Scorul activității: 10+4+4; Scorul fibrozei: 4

**Scor final:**

- 0 = inflamație absentă
- 1-4 = inflamație minimală
- 5-8 = inflamație ușoară
- 9-12 = inflamație moderată
- 12-18 = inflamație severă

## SCORUL ISHAK

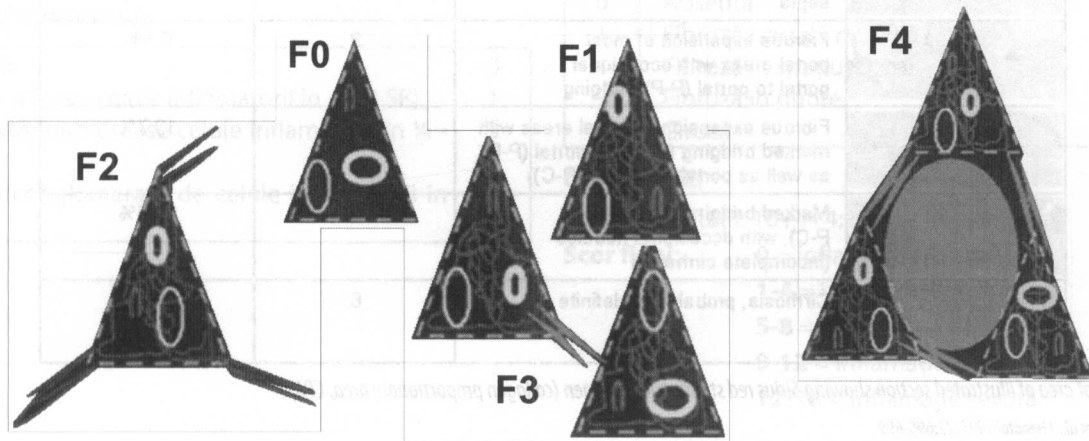
Appearance	Ishak stage: Categorical description	Ishak stage: Categorical assignment	Fibrosis measurement*
	No fibrosis (normal)	0	1.9%
	Fibrous expansion of some portal areas +/- short fibrous septa	1	3.0%
	Fibrous expansion of most portal areas +/- short fibrous septa	2	3.6%
	Fibrous expansion of most portal areas with occasional portal to portal (P-P) bridging	3	6.5%
	Fibrous expansion of portal areas with marked bridging (portal to portal (P-P) as well as portal to central (P-C))	4	13.7%
	Marked bridging (P-P and/or P-C), with occasional nodules (incomplete cirrhosis)	5	24.3%
	Cirrhosis, probable or definite	6	27.8%

\*Proportion (%) of area of illustrated section showing Sirius red staining for collagen (collagen proportionate area, CPA)

Ishak KG, Baptista A, et al., J Hepatol 1995; 22:696-699

# FIBROZA ȘI CH DUPĂ METAVIR

Descrierea fibrozei	
Fibroză absentă	F0
Fibroză numai în tractele portale	F1
Fibroză în tractele portale + septele unice	F2
Fibroză în tractele portale + septele multiple fără ciroza hepatică	F3
Ciroză hepatică	F4



# CRITERII DE DIAGNOSTIC AL INFECȚIEI HBV

## Hepatita cronică B:

- HBsAg pozitiv >6 luni.
- HBV ADN în ser >20,000 UI/ml sau 10<sup>5</sup>copii/ml.
- La pacienții cu hepatita cronică HBV HBeAg negativi variază între 2,000- 20,000 UI/ml, sau 10<sup>4</sup>-10<sup>5</sup>copii/ml.
- Activitatea ALT/AST crescută, persistentă sau intermitentă.
- Modificări necroinflamatorii moderat-severe după **biopsia hepatică** care confirmă prezența hepatitei cronice B.

## Purtatori neactivi HBsAg:

- HBsAg pozitiv >6 luni.
- HBsAg negativ, anti HBe+.
- HBV ADN în ser <2,000 UI/ml.
- Activitatea ALT/AST normală.
- **Biopsia hepatică** confirmă absența hepatitei cronice.

## Vindecare după hepatită B:

- Hepatită acută sau cronică HBV cu prezența anti HBcor ± anti HBs
- HBsAg
- HBV ADN nedetectabilă sau nivel minimal
- Nivel ALT normal

## DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL DINTRE HC HBV HBe- ȘI PURTATOR NEACTIV

	HBeAg-Negativ Boală	Purtator neactiv
HBsAg pozitiv	✓	✓
Anti-HBe pozitiv	✓	✓
Anti-HBc pozitiv	✓	✓
HBV ADN	> 10 <sup>4</sup> -5 copii/mL*	< 10 <sup>3</sup> copii/mL
ALT	Crescut†	Normal

\*Fluctuează până la < 10<sup>4</sup> copii/ml.

†Poate fi crescut periodic sau permanent.

1. Keefe EB, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:936-962.
2. Lok AS, et al. *Hepatology.* 2007;45:507-539.
3. Albert MIn, *HBV Core Curriculum 2008: Treatment and Management*

# MANAGEMENT-UL PACIENȚILOR CU INFECȚIA HBV CRONICĂ

**Explorarea inițială a pacienților cu hepatita cronică virală B include:**

- Date anamnestice și fizicale;
- Istoric familial care exclude patologia ficatului și a cancerului;
- Teste de laborator:
  - analiza generală a sângelui cu trombocite
  - probele hepatice (ALT, AST, FA, GGTP)
  - timpul protrombinic
- Teste imunologice: IgA, IgM, IgG, CIC, T și B limfocite (CD4+, CD8+), TNF.

**Normele aminotransferazelor în prezent sunt revizuite și micșorate:**

activitatea ALT la sex masculin până la 30 IU/l, la sex feminin – 19 IU/l

# MONITORINGUL ALT ÎN INFECȚIA HBV

**AASLD recomandă monitoringul ALT pentru:**

- aprecierea gradului de activitate a procesului patologic în ficat;
- determinarea perspectivei istoriei naturale a HBV infecției la pacientul monitorizat;
- stabilirea indicațiilor pentru tratament individual.

Pacienții cu nivelul crescut al ALT mai mult de 1-2 ori versus norma prezintă risc major de dezvoltare a complicațiilor.

## IMPORTANȚA NIVELULUI ALT ÎN MONITORINGUL INFECȚIEI HBV

- Detectarea nivelului normal al ALT o singura dată nu confirmă că pacientul este în faza de imunotoleranță.
- La 64,1% dintre persoanele HBsAg +/-HBeAg- se dezvoltă reactivarea procesului patologic în ficat.
- Activitatea ALT>20IU/l se asociază cu risc înalt de progresare a procesului hepatic.
- Pacienții cu activitatea ALT moderat elevată (>1 pînă la 2 x versus norma) prezintă risc crescut de dezvoltare a complicațiilor sau progresare a fibrozei.
- Circa 24% dintre pacienții cu ALT normal au fibroză stadiul II-IV confirmată histologic.

1. Kim HC, et al. *BMJ*. 2004;328:983-986.

2. Yuen MF, et al. *Gut*. 2005;54:1610-1614.

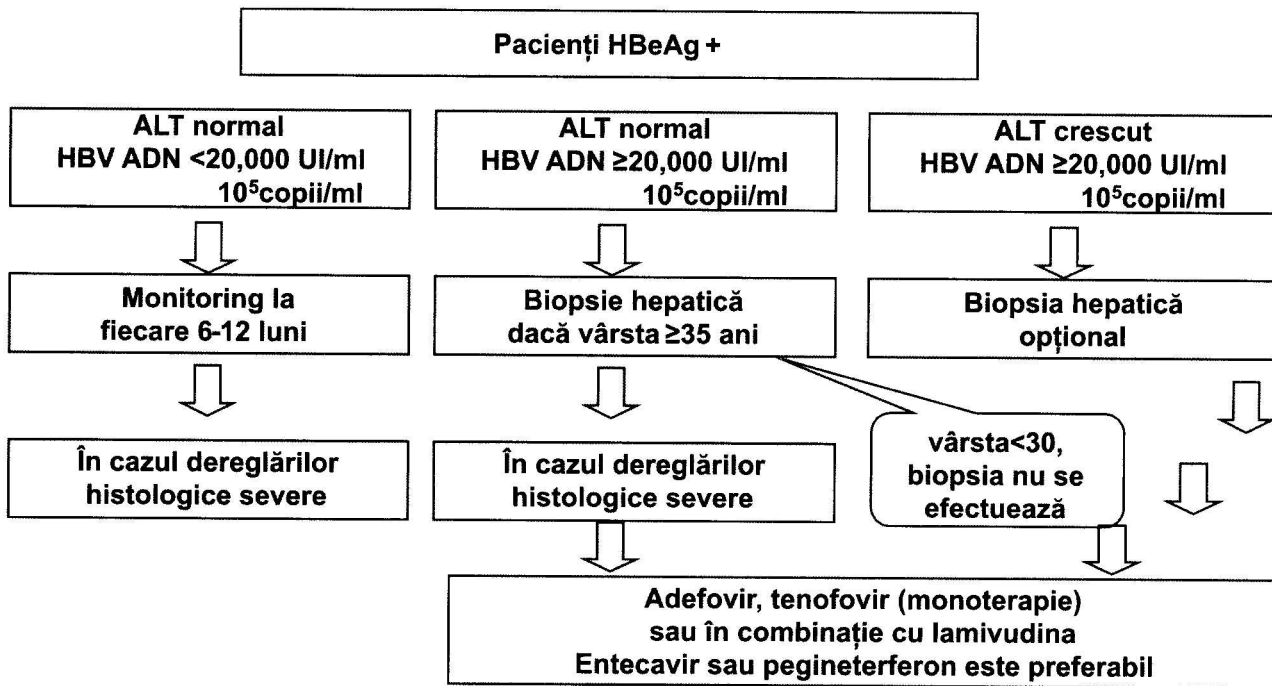
3. Lai M, et al., *J Hepatol*. 2007;47:760-767.

4. Lai M, et al. *Hepatology*. 2005;42(suppl 1):720A.

5. Alberti A, et al., *Ann Intern Med*. 2002;137:961-964.

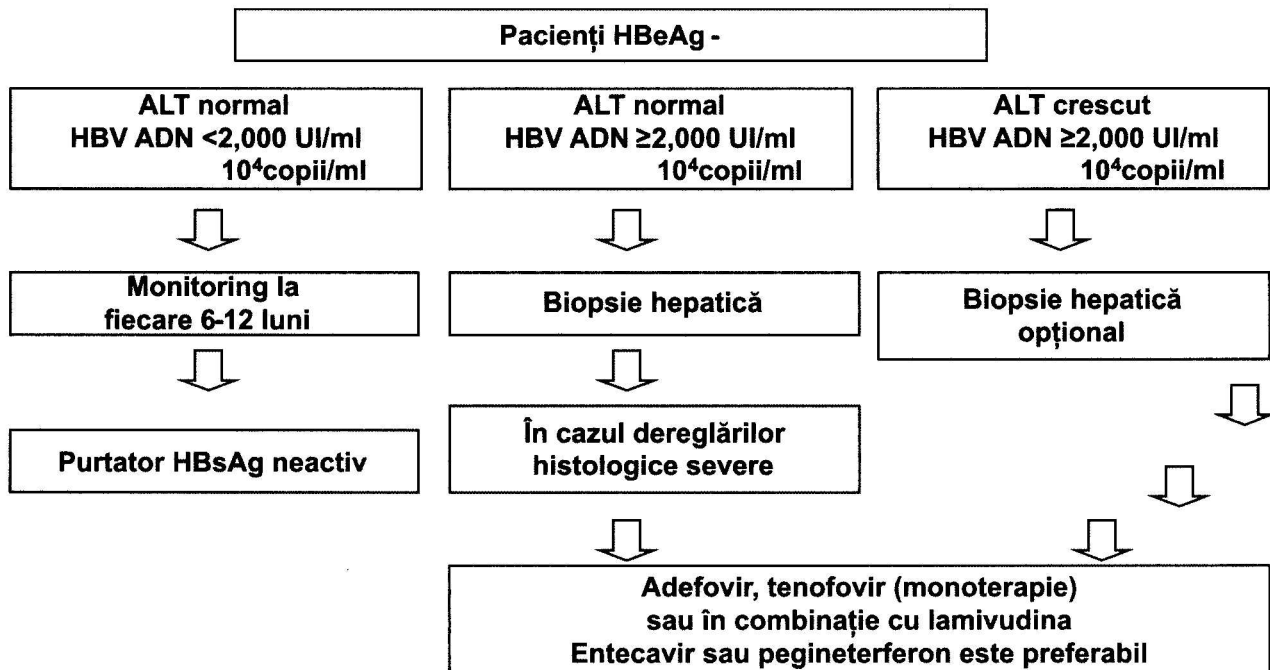
6. Kim WR, et al. *Hepatology*. 2008;47:1363-1370.

# MONITORING-UL PACIENȚILOR HBeAg+ CU INFECȚIE HBV CRONICĂ



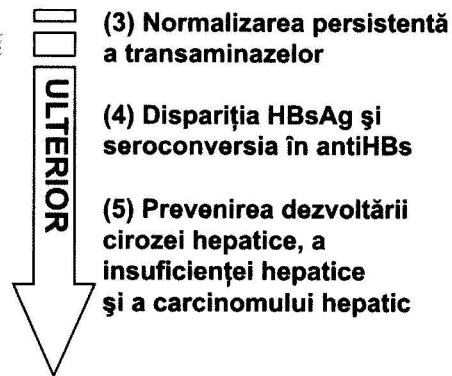


# MONITORING-UL PACIENȚILOR HBeAg- CU INFECȚIE HBV CRONICĂ



# OBIECTIVELE TRATAMENTULUI HC HBV

- (1) HBe seroconversie
- (2) Reducerea nivelului HBV ADN



## IMPACTUL SUPRESIEI VIRALE LA PROGNOSTICUL PROCESULUI PATOLOGIC ÎN FICAT

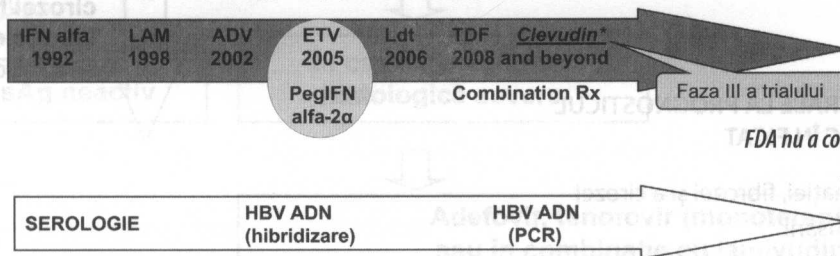
- reducerea necroinfarmației, fibrozei și a cirozei
- reducerea decompensării
- reducerea dezvoltării carcinomelor hepatice
- reducerea mortalității

# INDICAȚII CĂTRE TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU HBV

- Evidența replicării virale persistente
- Nivel ridicat al ADN viral cel puțin 6 luni cu/fără HBeAg
- Nivel ALT crescut persistent, mai mult de 2 ori în comparație cu limita superioară a normei
- Afectare hepatică histologică (6-10)
- Pacienți cu ciroză hepatică, indiferent de nivelul ALT

## ISTORICUL TRATAMENTULUI HC HBV

- După apariția medicamentelor antivirale cu diferite mecanisme de acțiune, eficacitate și inofensivitate mai înalte, s-au schimbat evident perspectivele de supraviețuire și prognosticul pacienților cu HC HBV.



- Au evoluat și metodele diagnosticului de laborator
- S-a modificat management-ul pacienților cu infecția HBV

# MECANISMUL EFECTULUI ANTIVIRAL AL DIFERITOR PREPARATE

- **Interferonii** nu posedă efect antiviral **direct**, IFN alpha are acțiune imunomodulatorie și grație mecanismului imun posedă efect antiviral **indirect**.
- Acest tip de IFN reacționează cu receptorii celulari externi și stimulează activitatea extra- și intracelulară a enzimelor diferite și multiple în celula afectată. În asemenea mod se degradează ARN viral cu inhibarea sintezei de proteina virală B.
- Extracelular IFN alpha și beta stimulează expresia antigenilor leucocitari HLA și a altor antigeni specifici pe suprafața celulelor infectate.
- De asemenea acest tip de IFN activează celulele citotoxice killer- naturale și alte celule care participă în răspunsul imun și astfel stopează reactivarea virusului.
- **Lamivudina** inhibă replicarea virusului B grație includerii în ADN viral, stopând progresarea procesului infecțios.

# CATEGORIILE DE PREPARATE ÎN FUNCȚIE DE GRADUL INFLUENȚEI ASUPRA FĂTULUI (FDA)

## **Categoria A**

Fără risc de efect negativ asupra fătului.

## **Categoria B**

Riscul pentru făt nu a fost demonstrat în experiment, dar au fost stabilite efecte adverse, care nu au fost confirmate la femei în studiile bazate pe dovezi.

## **Categoria C**

În experiment a fost demonstrat riscul pentru făt, cu efecte adverse pentru embrion și făt, care nu au fost dovedite în studiile controlate. Preparatul poate fi utilizat doar atunci, când se consideră că beneficiul anticipat al tratamentului justifică potențialul risc asupra fătului.

## **Categoria D**

Există dovezi despre risc pentru fătul uman, dar beneficiul utilizării în timpul sarcinii este acceptabil, în pofida riscului, după indicații vitale.

## **Categoria X**

Studierea în experiment și la femei a demonstrat risc pentru făt. Riscul utilizării medicamentului pentru gravide prevalează orice beneficiu posibil. Medicamentul este contraindicat femeilor care sunt sau pot deveni însărcinate.

*<http://www.safefetus.com>, 2006; FDA. Available at: [http://www.fda.gov/fdac/features/2001/301\\_preg.html](http://www.fda.gov/fdac/features/2001/301_preg.html). Accessed October 20, 2008.*

# TRATAMENT ANTIVIRAL

INTERFERONII  $\alpha$ 2- $\alpha$

INTERFERONII  $\alpha$ 2- $\beta$

**Roferon®-A**

Interferon alfa-2a

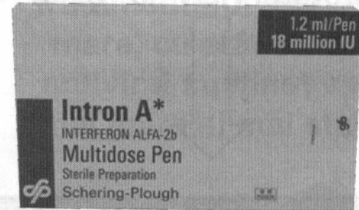
18 Mio IU/3 ml i.m./s.c.

1 multi-dose vial of 3 ml solution  
for injection



Efect antiviral,  
antiproliferativ și  
imunomodulator

Supresia replicării HBV  
duce la remisia  
procesului patologic în ficat



# EFICACITATEA TRATAMENTULUI IFN- $\alpha$ STANDARD

HEPATITĂ CRONICĂ  
HBeAg +

ALT  $\uparrow\uparrow\uparrow$  > 2 ori norma HBV ADN  
minimal Indexul histologic  $\uparrow$   
Genotipul HBV "a" și "b"

Durata  
16-24  
Săpt.

ALT normal  
la copii, tineri  
cu infectare perinatală

Predictori ai răspunsului eficient

Răspuns mai slab,  
seroconversie HBe în 10%

# EFICACITATEA TRATAMENTULUI IFN- $\alpha$ STANDARD

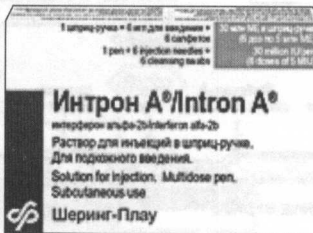
HEPATITĂ CRONICĂ  
HBeAg -

Răspuns la terapia  
cu interferoni  
în 38-70%



Durata  
Minimum 12 luni  
Până la 24 luni  
și mai mult

Cu cât durata  
tratamentului este mai  
mare, cu atât efectul  
antiviral susținut este  
mai mare și mai stabil





# EFICACITATEA TRATAMENTULUI IFN- $\alpha$ STANDARD

HEPATITĂ CRONICĂ  
HBeAg -

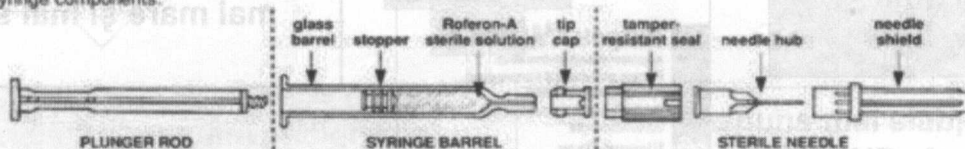
Care nu au răspuns la tratamentul  
antiviral primar

Răspuns pozitiv la  
tratamentul repetat cu  
IFN- $\alpha$  standard în 20-30%



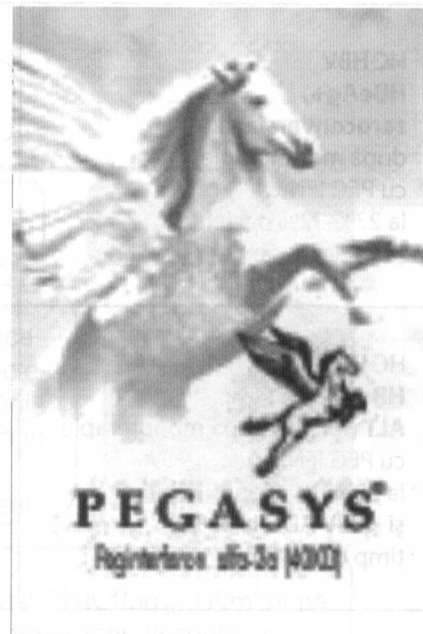
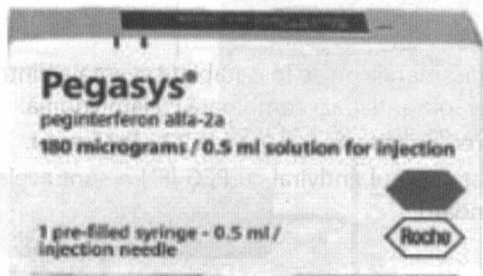
## ASSEMBLY INSTRUCTIONS FOR ROFERON-A PREFILLED SYRINGE

Syringe components:



## INTERFERONII PEGILAȚI

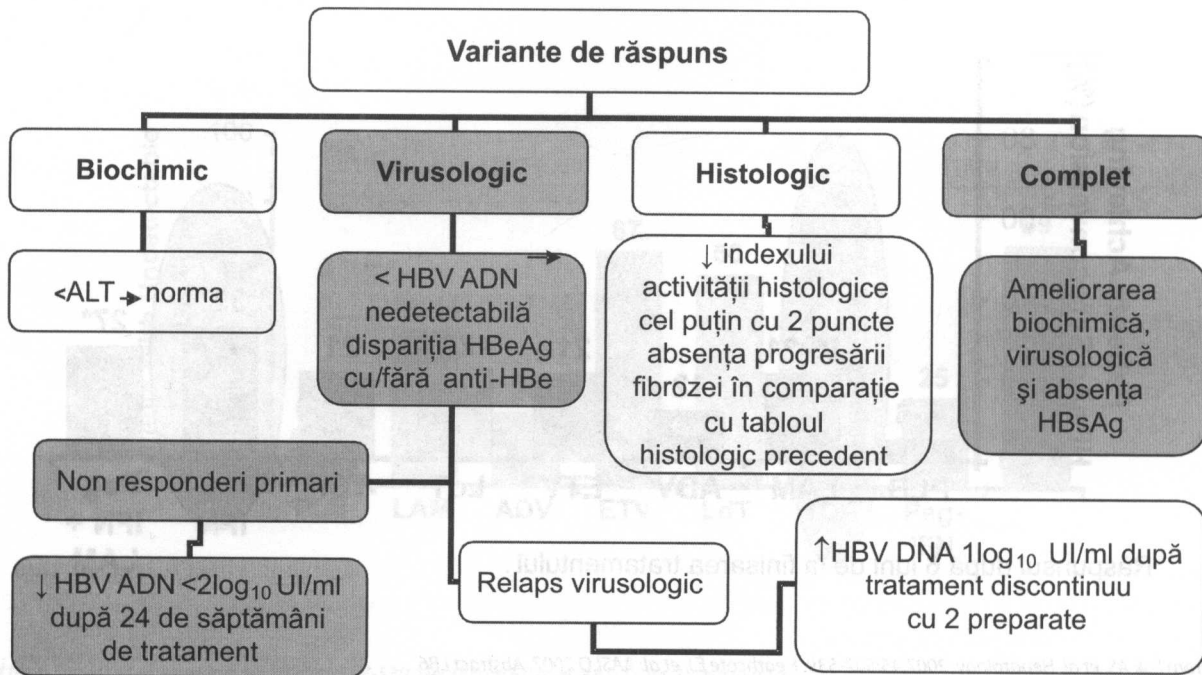
- În prezent pentru tratamentul pacienților cu hepatită cronică HBV se recomandă **interferonii  $\alpha$ -pegilați**.
- **PEG IFN- $\alpha$**  sunt mai convinabile în administrare și susțin supresia virală mai activ și mai de durată.
- Investigațiile moderne confirmă că monoterapia cu **PEG IFN- $\alpha$**  este superioară monoterapiei cu IFN standard și monoterapiei cu Lamivudină.
- Terapia combinată cu **PEG IFN- $\alpha$**  + Lamivudină nu prezintă avantaje în comparație cu **monoterapia cu PEG IFN- $\alpha$** .



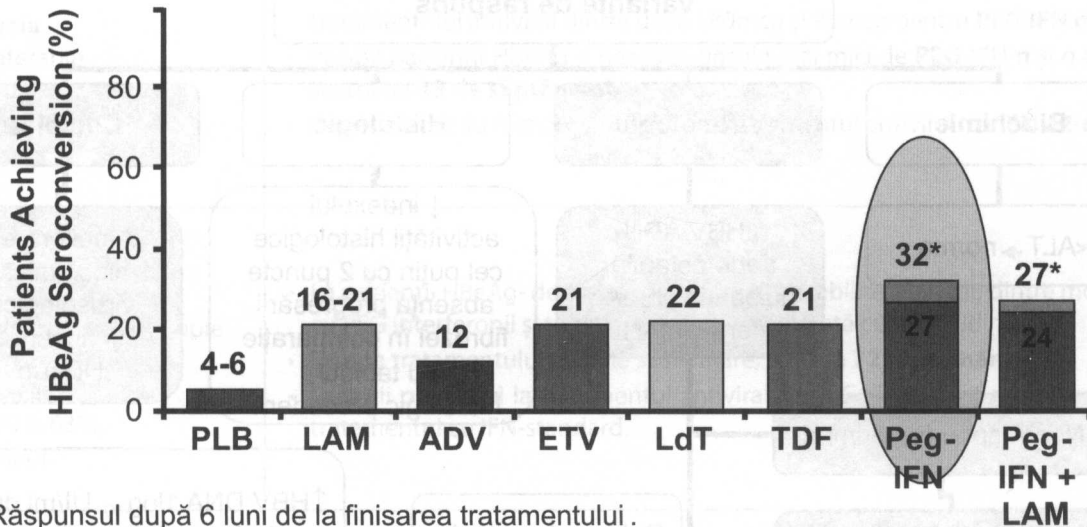
## TRATAMENTUL HBV CU IFN PEG

<p>HC HBV <b>HBeAg+</b> <b>seroconversia</b> după monoterapie cu PEG IFN-<math>\alpha</math> la 27%-32% pacienți timp de 48 săpt</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• În prezent există date care confirmă că nu există diferență în aprecierea eficacității tratamentului antiviral dintre doza 180mcg și 90mcg pentru <b>PEG IFN <math>\alpha</math>-2a</b>.</li><li>• Posibil pacienții HbeAg + necesită dozele mai mici de <b>PEG IFN <math>\alpha</math></b> și o durată mai scurtă de <b>48 de săptămâni</b>.</li><li>• Date similare au fost obținute și după tratamentul antiviral cu <b>IFN <math>\alpha</math>2-<math>\alpha</math> și <math>\alpha</math>2-<math>\beta</math></b>.</li></ul>
<p>HC HBV <b>HBeAg-</b> <b>ALT normal</b> după monoterapie cu PEG IFN-<math>\alpha</math> la 38% de pacienți și &lt;HBV ADN la 63%, timp de 48 săpt.</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• La pacienții HBeAg- de asemenea nu au fost stabilite avantaje dintre monoterapia cu PEG interferonii și terapia antivirală combinată cu lamivudină.</li><li>• Durata tratamentului trebuie să fie mare, până la <b>72 săptămâni</b>.</li><li>• Factorii predictivi la tratamentul antiviral cu PEG IFN-<math>\alpha</math> sunt aceiași ca și pentru tratamentul cu IFN-standard.</li></ul>

# CARACTERISTICA RĂSPUNSULUI ANTIVIRAL LA PACIENȚII CU HC HBV



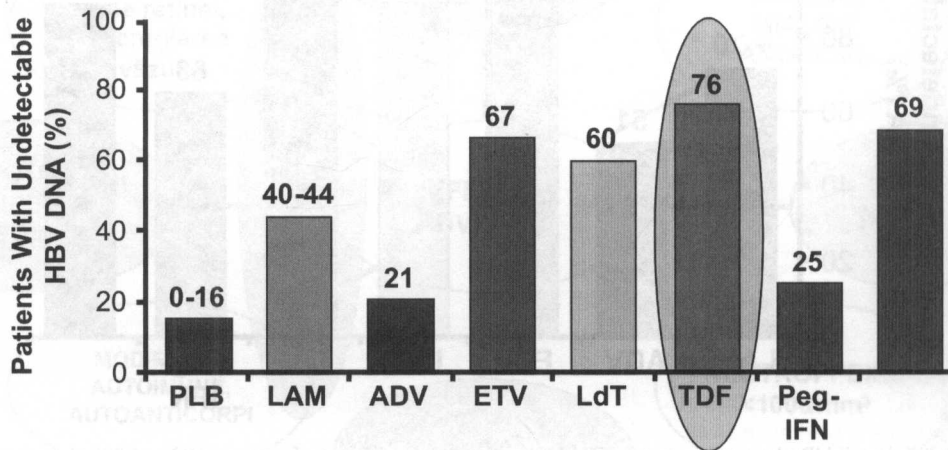
## RĂSPUNSUL VIRUSOLOGIC LA PACIENȚII HBeAg+, (HBeAg seroconversia la săpt. 48-52)



\*Răspunsul după 6 luni de la finisarea tratamentului.

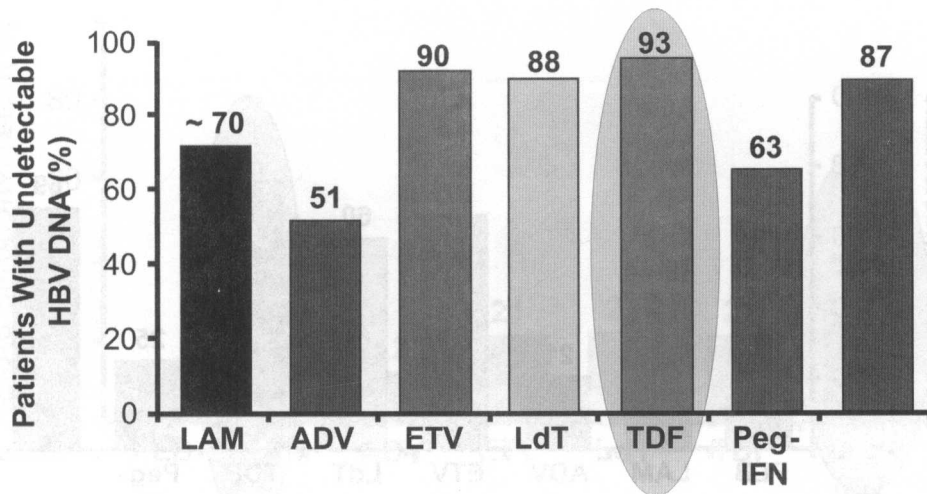
Adapted from Lok AS, et al. *Hepatology*. 2007;45:507-539. Heathcote EJ, et al. AASLD 2007. Abstract LB6.

## RĂSPUNSUL VIRUSOLOGIC LA PACIENȚII HBeAg+, (HBV ADN nedetectabilă la săpt 48-52)



Adapted from Lok AS, et al. *Hepatology*. 2007;45:507-539. Heathcote EJ, et al. AASLD 2007. Abstract LB6.

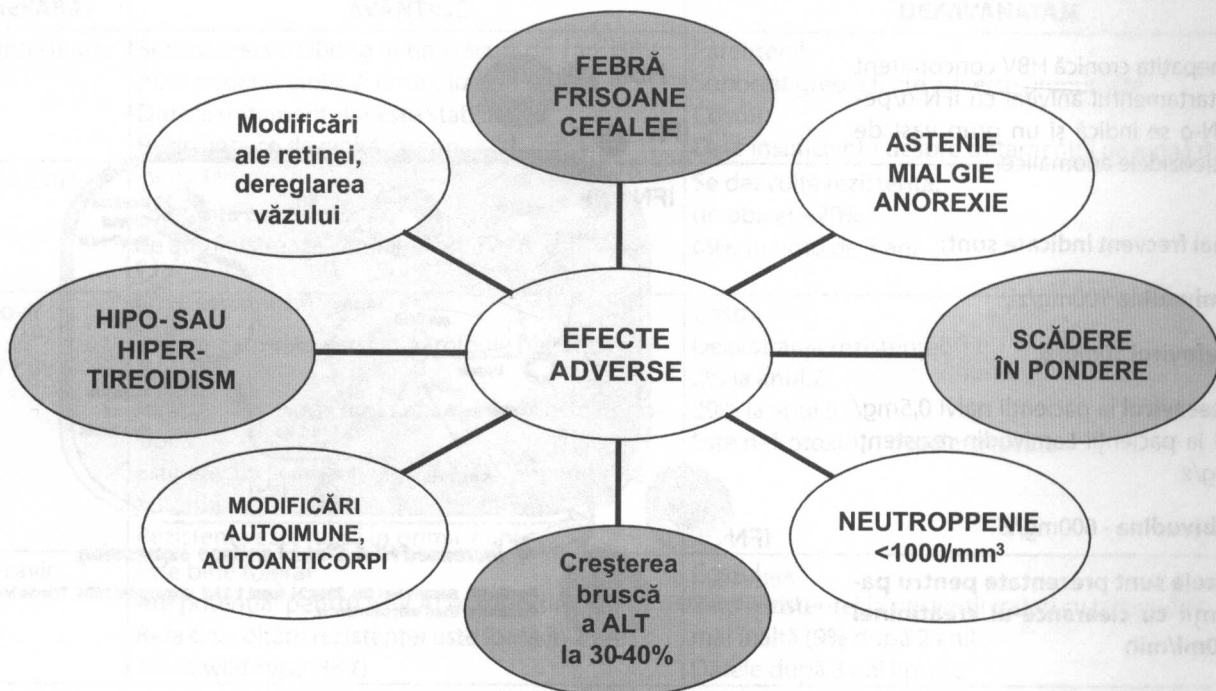
## RĂSPUNSUL VIRUSOLOGIC LA PACIENȚII HBeAg-, (HBV ADN nedetectabilă la săpt 48-52)



- În comparație cu pacienții HBeAg+ atingerea ADN HBV nedetectabilă este foarte înaltă, ~90% și mai mare. Acest fapt se explică în felul următor: nivelul ADN HBV bazal până la tratamentul antiviral la pacienții HBeAg- este cu 2 log < în comparație cu nivelul ADN la pacienții HBeAg+

Adapted from Lok AS, et al. *Hepatology*. 2007;45:507-539. Heathcote EJ, et al. *AASLD 2007. Abstract LB6*.

# EFECTE ADVERSE LA TRATAMENTUL ANTIVIRAL CU IFN PEG



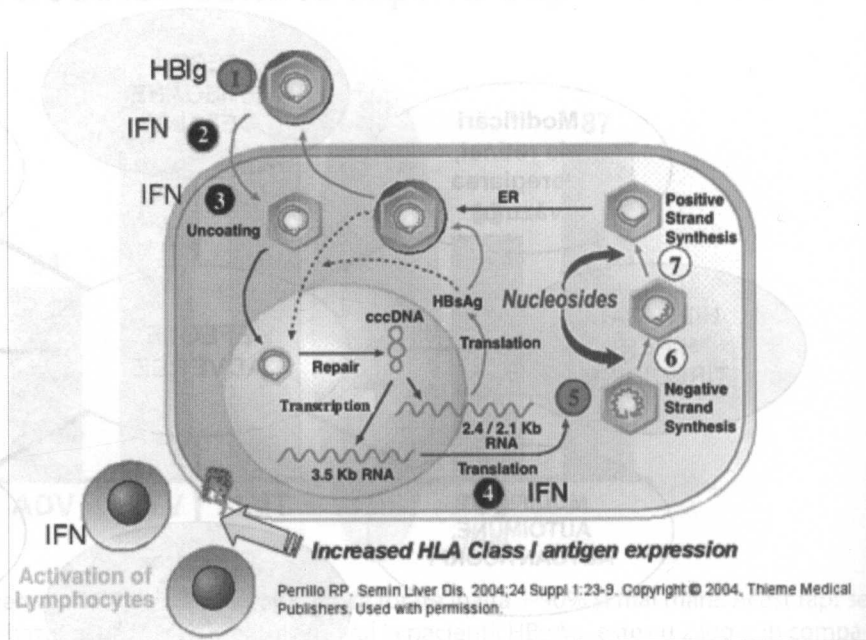


## TRATAMENT ANTIVIRAL COMBINAT

- În hepatita cronică HBV concomitent cu tratamentul antiviral cu IFN- $\alpha$ /peg-IFN- $\alpha$  se indică și un grup vast de nucleozidele anormale.

Cele mai frecvent indicate sunt:

- **Lamivudina** 100mg/zi,
- **Adefovirul** 10mg/zi,
- **Entecavirul** la pacienții naivi 0,5mg/z și la pacienții Lamivudin-rezistenți 1mg/z
- **Telbivudina** - 600mg/z
- **Dozele sunt prezentate pentru pacienții cu clearance-ul creatininei  $\geq 50$ ml/min**



## PREPARATE ANTIVIRALE HBV AVANTAJE ȘI DEZAVANTAJE

PREPARAT	AVANTAJE	DEZAVANTAJE
Peg Interferon $\alpha$ -2a	Seroconversie HBeAg în timp scurt de 1an; HBV ADN nedetectabilă și normalizarea ALT Durata tratamentului este stabilită Rezistența se dezvoltă rareori	Parenteral Suportat greu, efecte adverse pronunțate Costul Date insuficiente despre tratamentul de lungă durată
Lamivudină	Oral Toleranță excelentă Se administrează când indicația ADV este imposibilă	Se dezvoltă rezistența: de obicei ~20% 69% în timp de 5 ani
Adefovir	Oral Toleranță excelentă și în patologie hepatică avansată; Se administrează când indicația LAM este imposibilă Este efektiv în wild-type și în HBV lamivudin-rezistentă Rezistența este joasă în primii 2 ani	Costul Dezvoltarea rezistenței: 2% la anul 2 29% la anul 5 Este nefrotoxic în dozele crescute
Entecavir	Este bine tolerat Are potențial pentru HBV ADN supresie Rata dezvoltării rezistenței este joasă în 2 ani (< 1% în wild-type HBV)	Costul Rata rezistenței la pacienții tratați cu lamivudina este mai înaltă (9% după 2 ani) Datele după 3 ani lipsesc

Carla S.Coffin, Samuel S.Lee. Treatment of HBeAg-positive patients with nucleos(tide) analogues. *Liver International* 2009; 29 (s1): 116-124

# TRATAMENTUL HC HBV

HBeAg +	HBV ADN (PCR) >20,000 IU/ml	ALT ≤2 x ULN	HBeAg +	HBV ADN (PCR) >20,000 IU/ml	ALT >2 x ULN
<p>Nu trebuie indicat tratamentul antiviral fără monitorizarea de durată.</p> <p>Eficacitate slabă pe fundal de tratament curent.</p> <p>Supraveghere; se consideră necesar tratamentul când nivelul ALT devine ridicat.</p> <p>Se realizează biopsia ficatului la persoane &gt;40 ani, ALT persistent ridicat mai mult 2 x ULN sau cu istoric familial de HCC.</p> <p>Se inițiază tratamentul în cazul HBV DNA &gt;20,000 IU/ml, inflamație moderată/severă sau fibroză pronunțată la biopsie.</p>			<p>Necesită tratament antiviral.</p> <p>Supraveghere timp de 3-6 luni și tratament în cazul lipsei dispariției spontane a HBeAg.</p> <p>Se recomandă biopsia hepatică înainte de tratament în cazul compensării bolii.</p> <p>Tratament imediat în cazul decompensării clinice sau al icterului.</p> <p>IFN-α/pegIFN-α, LAM, ADV, ETV sau LdT pot fi utilizați în tratamentul inițial.</p> <p>LAM și LdT nu sunt preferabile din cauză rezistenței frecvente la aceste preparate.</p>		
<p>Punctul de finisare a tratamentului – seroconversie HBeAg în anti HBe.</p> <p>Durata tratamentului: IFN-α: 16 săptămâni; PegIFN-α: 48 săptămâni.</p> <p>LAM/ADV/ETV/LdT: minimum 1an, se continuă cel puțin timp de 6 luni după HBe seroconversie.</p> <p>IFN-α non-responderi sau contraindicații pentru IFN-α →ADV/ETV.</p>					

## TRATAMENTUL HC HBV

HBeAg -	HBV ADN (PCR) >20,000 IU/ml	ALT > 2 x ULN
<p>Se necesită tratament antiviral. IFN-<math>\alpha</math>/ PegIFN-<math>\alpha</math>, LAM, ADV, ETV sau LdT pot fi utilizate în tratamentul inițial. LAM și LdT nu sunt preferabile din cauză rezistenței frecvente la preparate.</p> <p>Punctul de finisare a tratamentului – pacientul se tratează până la obținerea HBs clearance-ului.</p> <p>Durata tratamentului: IFN-<math>\alpha</math>/PegIFN-<math>\alpha</math>: 1 an; LAM/ADV/ETV/LdT: &gt; 1 an.</p> <p>IFN-<math>\alpha</math> non-responderi sau contraindicații pentru IFN-<math>\alpha</math> →ADV/ETV.</p>		



HBeAg -	HBV ADN (PCR) >2,000 IU/ml	ALT >2 x ULN	HBeAg -	HBV ADN (PCR) ≤ 2,000 IU/ml
Se consideră biopsia ficatului și tratamentul în cazul necroinflamăției moderate sau severe sau fibrozei pronunțate			Supravegherea, tratamentul în cazul creșterii nivelului HBV DNA sau ALT	

ULN limita superioară a normei

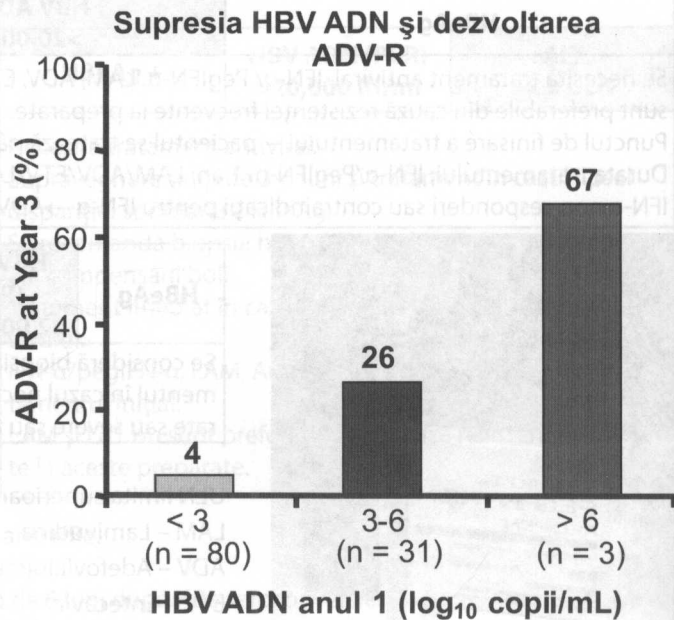
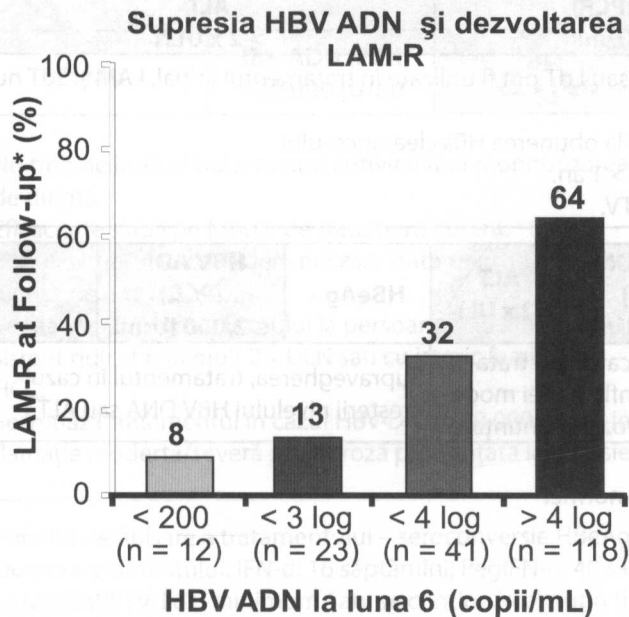
LAM – Lamivudina

ADV – Adefovir

ETV – Entecavir

LdT – Telbivudina

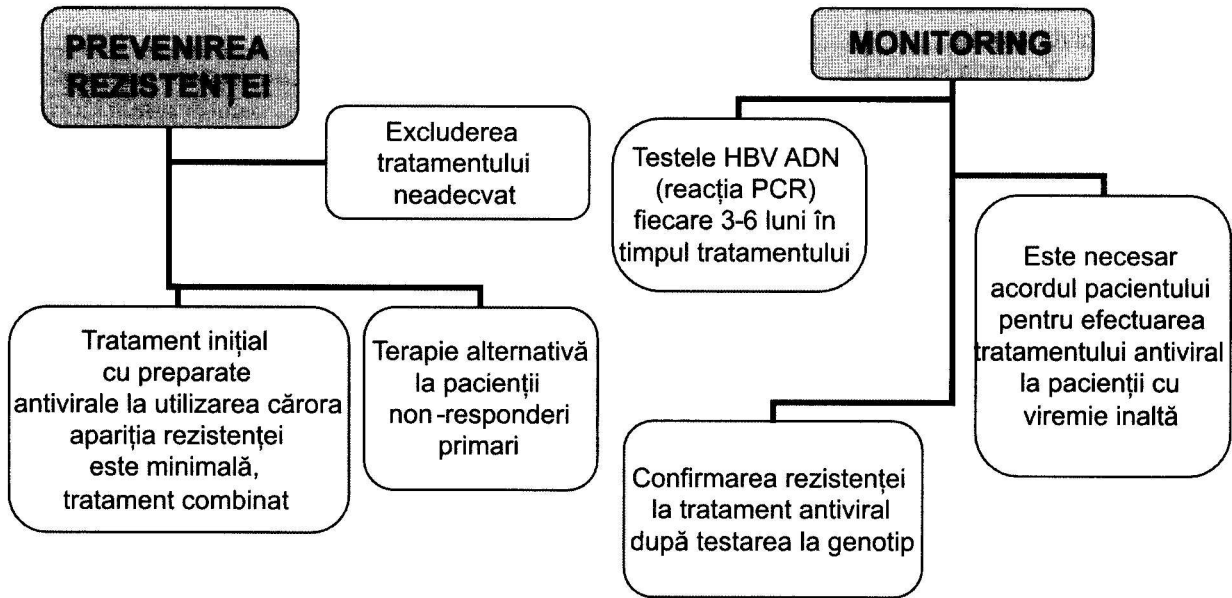
# RISCU REZISTENȚEI CREȘTE ÎN FUNCȚIE DE VIREMIA ÎNALTĂ



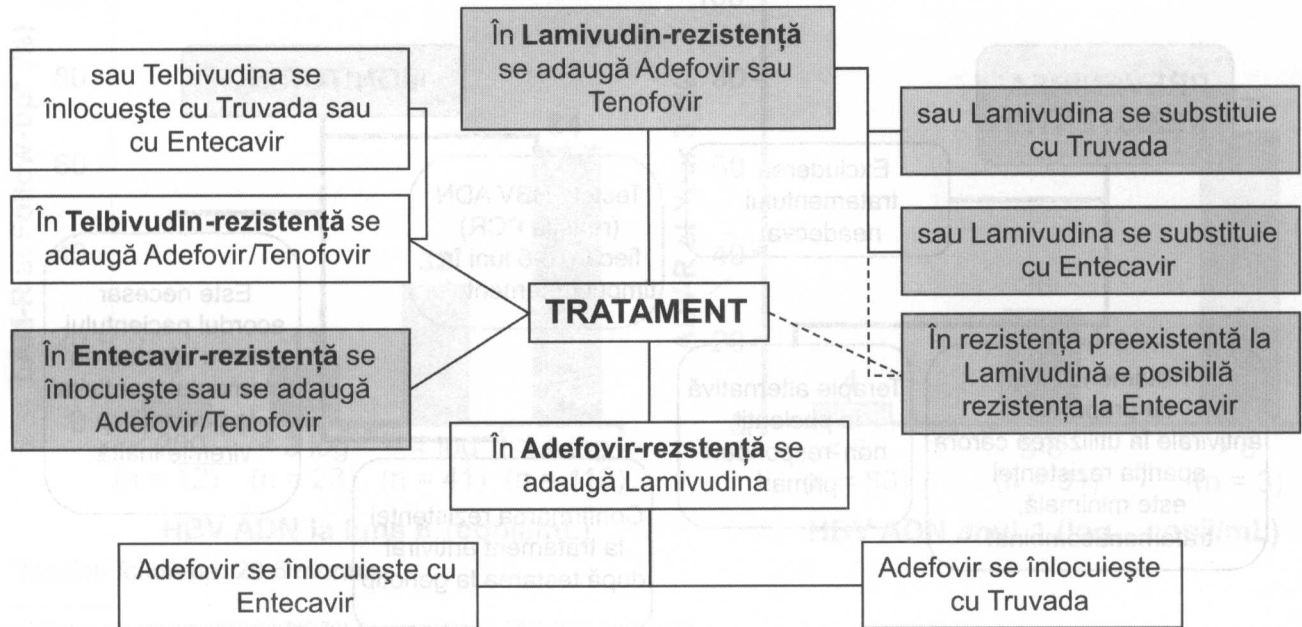
\*Median follow-up: 29.6 months.

Yuen MF, et al. *Hepatology*. 2001;34:785-791. Locarnini S, et al. *EASL* 2005. Abstract 36.

# MANAGEMENT-UL PACIENȚILOR REZISTENȚI LA TRATAMENTUL ANTIVIRAL



# MANAGEMENT-UL PACIENȚILOR REZISTENȚI LA TRATAMENTUL ANTIVIRAL



## TRATAMENTUL ANTIVIRAL HC HBV

Indicații	IFN- $\alpha$	Lamivudină	Adefovir	Entecavir	Telbivudină
HBeAg+ normal ALT				-	-
HBeAg+ hepatită cronică	+	+ ♣	+	+	+ ♣
HBeAg- hepatită cronică	+	+ ♣	+	+	+ ♣
Durata tratamentului					
HBeAg+ hepatită cronică	4-12 luni	≥ 1 an**	≥ 1 an**	≥ 1 an**	≥ 1 an**
HBeAg- hepatită cronică	1 an	> 1 an	> 1 an	> 1 an	> 1 an
Aministrare	subcutană	orală	orală	orală	orală
Efecte adverse	majore	minore	nefrotoxicitate posibilă	minore	minore
Rezistența la preparat	-	~ 20% 1 an ~70% 5 an	nu există 1 an 29% 5 ani	<1% până la 2 ani#	~25% până la 2 ani

\* pentru PegIFN- $\alpha$  cel puțin 12 luni

\*\* este necesar a prelungi tratamentul antiviral cel puțin 6 luni după seroconversie

# Entecavir rezistența se dezvoltă timp de 1 an la pacienții cu lamivudin-rezistență precedentă

♣ preparate ne preferabile din cauza rezistenței frecvente



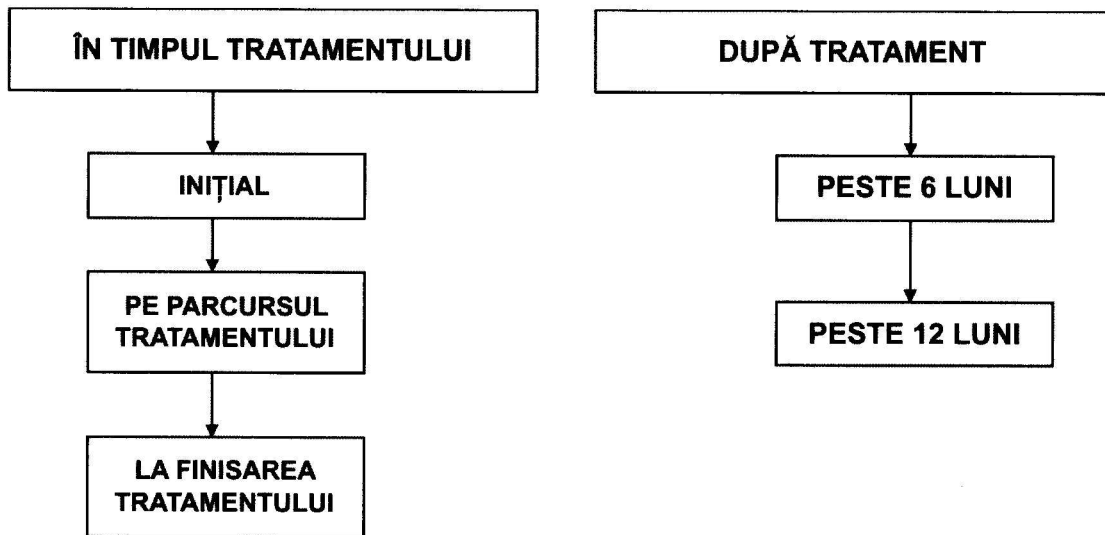
## COSTUL TRATAMENTULUI ANTIVIRAL AL INFECȚIEI HBV (anual)

Preparat	Doza	Costul dozei	Costul anual
Lamivudină	100 mg/zi	\$6.80	\$2.482
Telbivudină	600 mg/zi	\$16.23	\$5.924
Adefovir	10 mg/zi	\$18.11	\$6.647
Tenofovir	300 mg/zi	\$15.92	\$5.811
Entecavir	0,5 mg/zi	\$23.82	\$8.694
Entecavir	1,0 mg/zi*	\$23.82	\$8.694
Peginterferon alfa-2a	180 µg săptămînal	\$385	\$18.480 (48 săptămîni)

\* Doza 1,0 mg/zi a fost recomandată pentru tratament în caz de rezistență la Lamivudină

Hoofnagle et al., Hepatology, April, 2007

# APRECIEREA HBV INFECȚIEI



# PROFILAXIA PRIMARĂ (VACCINAREA) LA ADULȚI

## **Persoanele cu risc de infectare HBV:**

- Administrarea drogurilor injectabile
- Transplant sau hemotransfuzii
- Insuficiență renală cronică cu dializi
- Parteneri sexuali multipli, homosexualism masculin (MSM)
- Peersing corporal și posibil tatuaj
- Lucrători medicali care au contact cu sângele
- Tratamente la stomatolog
- Membrii familiei care au contact sexual sau habitual cu pacientul HBV pozitiv
- Pacienții HIV pozitivi și personalul care contactează cu pacienții HIV pozitivi
- Personalul și deținuții instituțiilor penitenciare
- Personele care călătoresc frecvent în țări cu prevalența de HBV înaltă
- Patologie hepatică cronică (în lipsa contraindicațiilor)

## **CONTRAINDICAȚII PENTRU VACCINARE:**

- Reacția de anafilaxie la prima doză de vaccinare
- Reacția anafilactică la drojdii

## **RĂSPUNSUL NEADCEVAT LA VACCINARE:**

- Rata joasă de răspuns la vaccinare poate fi asociată cu obezitatea, fumatul, imunosupresia, vârsta înaintată.
- Aproximativ 25-50% de persoane, care inițial nu răspund la vaccinare, vor răspunde la o doză adițională de vaccin, iar 50-70% vor răspunde la a 2-a seria de 3 doze.
- Vaccinarea cu o singură doză trebuie repetată la fiecare 5-10 ani.

*CDC. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. October 19, 2007 / 56(41):Q1-Q4;*

*CDC. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines, 2002. MMWR. Recomm Rep., 2002: 51 (PR-6)*

# PROFILAXIA SECUNDARĂ A INFECȚIEI HBV

## **Prevede măsuri pentru încetinirea progresării maladii:**

- Diagnosticare precoce a infecției HBV
- Monitoring și tratament al pacienților cu HBV
- Evitarea consumului de alcool
- Evitarea administrării medicamentelor hepatotoxice fără prescripția medicului
- Vaccinare contra hepatitelor A și B
- Evaluare medicală pentru boală cronică a ficatului

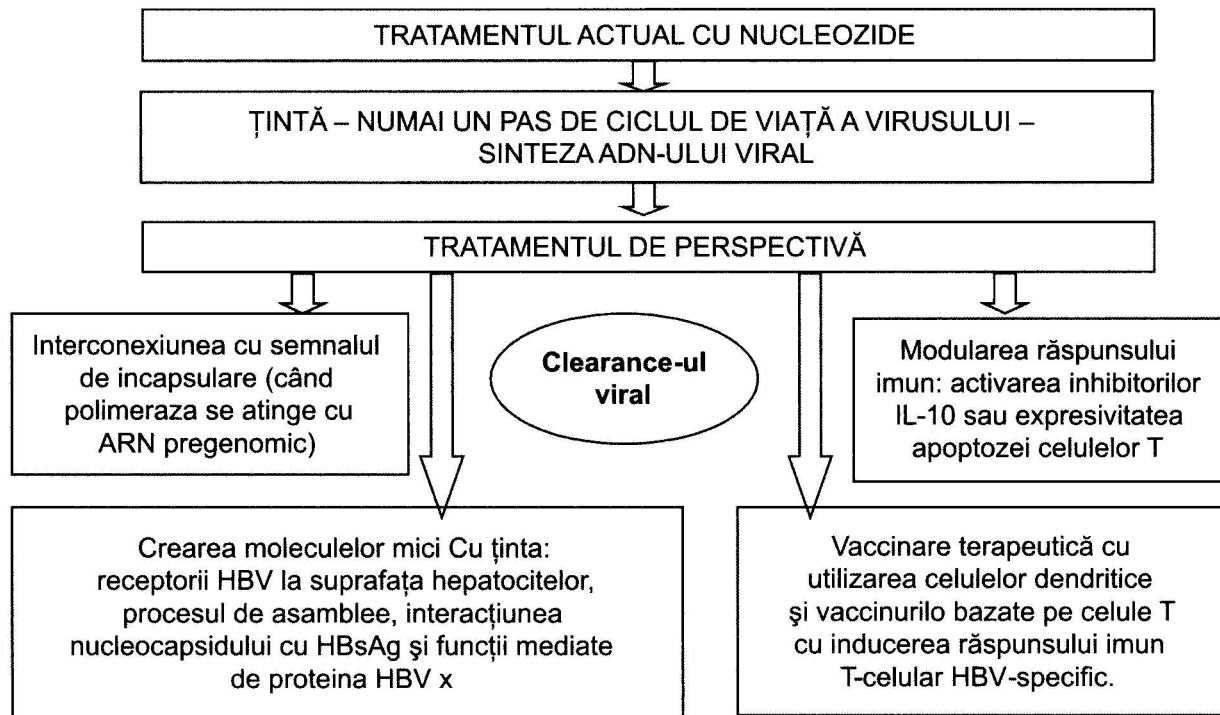
## **Recomandări pentru pacienții cu HBV în scopul reducerii riscului transmiterii infecției altor persoane:**

- Excluderea donației sângelui, organelor, țesuturilor
- Excluderea folosirii periutețelor de dinți, lamelor de bărbierit, sau altor obiecte de uz personal, care ar putea avea resturi de sânge pe ele
- Bandajarea leziunilor de pe piele
- Discuția cu partenerii sexuali despre riscul posibil de transmitere a infecției HBV prin contact sexual, folosirea condoamelor.

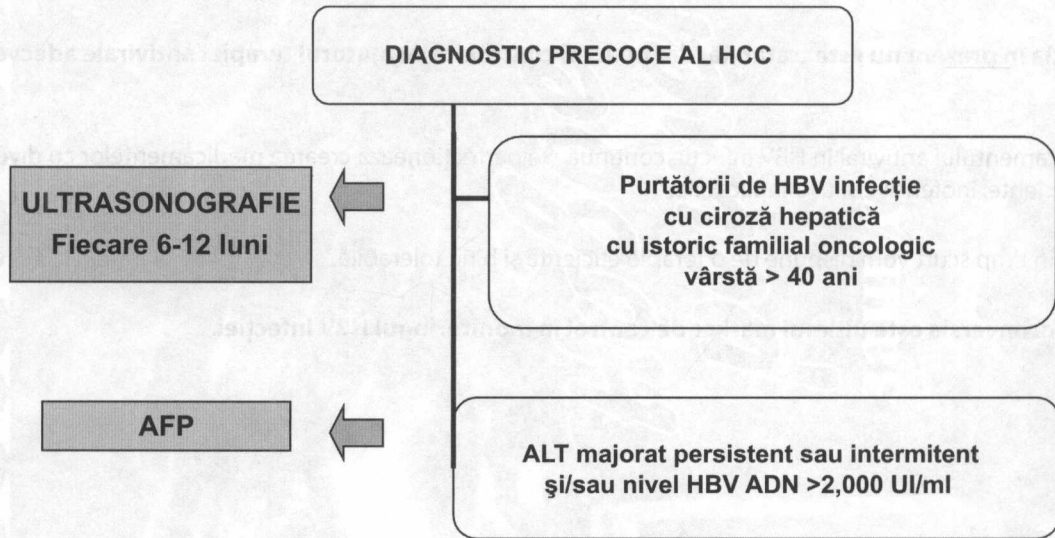
*CDC. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines, 2002. MMWR. Recomm Rep., 2002: 51 (PR-6)*

*Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of hepatitis C. 2006, Dec. 49 p., WHO/CDS/CSRL/LYO/2003, Hepatitis C; Pregnancy, 2008, 13*

# HBV INFECȚIA - TRATAMENT DE PERSPECTIVĂ



# PROFILAXIA CANCERULUI HEPATIC



# HBV INFECȚIA ESTE TRATABILĂ?

- **HBV infecția în prezent nu este tratabilă, dar poate fi controlată cu ajutorul terapiei antivirale adecvate individuale.**
- Studiile tratamentului antiviral în HBV infecție continuă. Se perfecționează crearea medicamentelor cu diverse mecanisme, mai eficiente, inofensive și ușor aplicabile.
- Sperăm că în timp scurt vom dispune de o terapie eficientă și bine tolerabilă.
- **HBsAg seroconversia este ultimul marker de control în monitoringul HBV infecției.**

# BIBLIOGRAFIE:

1. AASLD practice guidelines: chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
2. Buster E.H., Hansen B.E., Butt M., Delwaide J., Niederau C., Michielsen P., et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis V patients with advanced fibrosis. *Hepatology*, 2007; 46: 388-394.
3. Chu C.M., Liaw S.F. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow up. *Hepatology*, 2007; 45: 1187-92.
4. Dumbava V.-T. Hepatita cronică B. *Hepatologia bazata pe dovezi (Ghid practice national)*. Chisinau, 2005, p.81-99.
5. Dusheiko G. Current treatment of hepatitis B. *Ceská a Slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2008, Vol. 62, suppl. 2: 75-80.
6. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J. of Hepatology*, 2009, 50 (in press), 1-16.
7. Fattovich G., Bortolotti F., Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J. Hepatology* 2008; 48: 335-52.
8. Fattovich G., Pasino M., Cusumano C. Natural history of chronic hepatitis B. *Ceská a Slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2008, Vol. 62, suppl.2: 72-74.
9. Fried M.W., Piratvisuth T., Lau G.K., Marcellin P., Chow W.C., Cooksley G. et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2 $\beta$  in HBe Ag positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 47: 428-434.
10. Georgiadou S.P., Zachai K.Z., Liaskos Ch., Gabeta S., Rigopoulou E.I., Dalekas G.N. occult hepatitis B virus infection in patients with autoimmune liver diseases. *Liver international* ISSN 2009, 1478-3223, 434-442.
11. Gish R.G. Epidemiology and natural history of HBV clinical care options hepatitis. *HBV Core Curriculum 2008, Epidemiology and natural history*. <http://www.ssaencedaily.com/releases/2007/07/070725093556.htm>.
12. Hollinger F.B. Hepatitis B virus injection and transfusion medicine: science and the occult. *Transfusion*, 2008; 48: 1001-1026.
13. Hoofnagle J.H., Doo E., Liang T.J., et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*, 2007, Volume 45, N.4: 1056-1075.
14. Lai M., Hyatt B.J., Nasser J., Curry M., Afdhal N.H. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J. of Hepatology*, 2007, vol. 47, N.6: 760-767.
15. Liaw Sun-Fan. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver international* 2009; 29 (s1): 100-107.
16. Lok A.S., Mc Mahon B.J. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
17. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B AASLD Practice Guidelines. *Hepatology*, 2007; Vol. 45, N.2: 507-539.
18. Martin P. The inactive carrier state in chronic hepatitis B injection. <http://www.medscape.com/viewarticle/702587>.
19. Micu L. Current strategies for managing HBV chronic infection. *Hepatology*, 2008. (First pre-Congress Balkan course), Bucharesti. Sept. 18.2008: 60-74.
20. Min Albert. Diagnosing HBV infection and identifying clinical status. 09.05.2008. [www.hbv-core-min.com/clinicaloption.com/hepatitis](http://www.hbv-core-min.com/clinicaloption.com/hepatitis)
21. Perillo R. and Noir S. *Hepatitis B*. Fifth edition, vol. 1, Saunders Elsevier Guadalupe Garcia -Tsao, 2006. p 635-665.
22. Pintea V. Hepatitele virale acute și cronice actualități. *Chișinău*, 2009, p. 221.
23. Spinu C., Iarovi P., Holban T., Cojuhari C. *Hepatita virală B*. USMF, Chișinău, 2008, p. 37-41.
24. Thomas H.C. Best practice in the treatment of chronic hepatitis B. *Ceská a Slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2008, Vol. 62, suppl. 2: 80-86.
25. Wilt T.J., Shamliyan T., Shaikat A., Taylor B.C., MacDonald R., Svan J.M., et al. Management of chronic hepatitis B. Minnesota Evidence-based practice Center Minneapolis 2008. [www.ahrq.gov/AHRQ/Publication.n.09-E002](http://www.ahrq.gov/AHRQ/Publication.n.09-E002).
26. Zoulim P., Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J. Hepatology*, 2008; 48 (suppl.1): S2-S19.



27. Абдурахманов Д.Т. Противовирусная терапия и регресс фиброза печени при хроническом гепатите В. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Москва. 2010, т. XX, №1, 14–20.
28. Атькова О.Ю., Андреева О.В., Полубенцева Е.И. Планы введения больных (диагностика, лечение, предупреждение осложнений). Доказательная медицина, Москва, «Гэотар-Медиа», 2007, 525.
29. Атькова О.Ю., Андреева О.В., Полубенцева Е.И. Хронически гепатит В. Доказательная медицина, Москва, «Гэотар-Медиа», 2007, 304–331.
30. Атькова О.Ю., Андреева О.В., Полубенцева Е.И. Хронический гепатит С. Доказательная медицина, Москва, «Гэотар-Медиа», 2007, 331–343.
31. Ивашкин В.Т. Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Москва. 2009, тXIX, №6. 4–11.
32. Кашнина А. В., Хазанов А.И. Хронические гепатиты. Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение. (Руководство для врачей). Москва, Изд. Миклош, 2007, стр. 446–456.
33. Ликий И.В., Четвертакова Л.И., Кузьмина Е.И., Тонкоглаз Е.С., Визиру В.Т. Вирусные гепатиты и циррозы в Молдавии. Динамика последних лет. Noutăți Medicale, 2008, 14, (3–4), 18–26.
34. Никитин И. Г. Рекомендации по диагностике и подходам к лечению хронического гепатита В. Мед.Журнал «Фарматека», 2008, 156, 2, 58–70.
35. Шутько С.А., Дудина К.Р., Знойко О.О., Климова Е.А., Каширин В.И.б и др. Клиническое значение динамического определения уровня вирусной нагрузки в крови у пациентов с естественным течением хронической НВВ – моноинфекции. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Москва. 2009,6, 28–33.

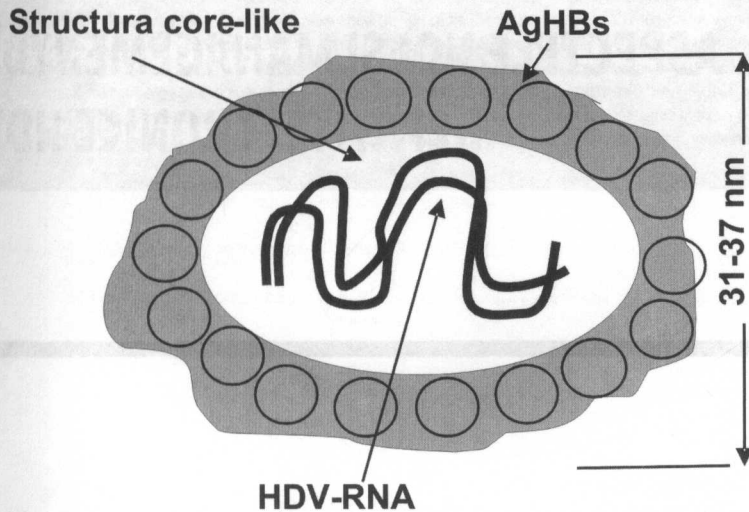
# ASPECTELE NOI ȘI MANAGEMENTUL HEPATITEI CRONICE HDV

**Iulianna Lupașco**

dr.șt.med., Conf. cercetător,

Catedra Medicină Internă nr.4

## VIRUSUL HEPATITEI D (VHD)



VHD – descoperit în 1977  
de către Mario Rizzeto, Turin, Italia

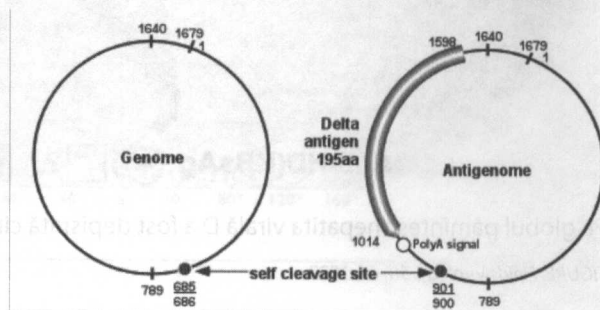
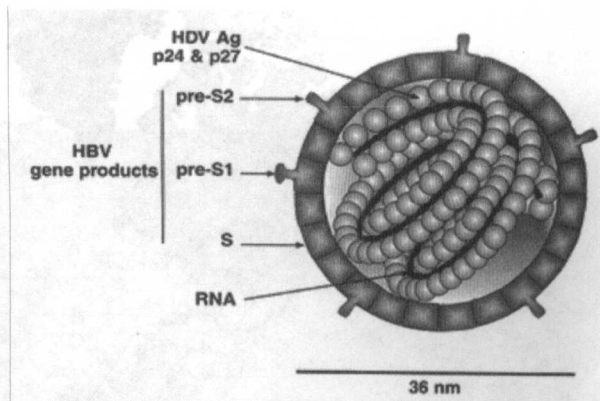
- VHD are dimensiunile între 31-37 nm – unul dintre cei mai mici ARN-virusi infectanți ai omului.
- VHD este un ARN-virus defectiv, pentru expresia și patogenitatea căruia este necesară funcția ajutătoare a VHB: virusul VHD nu se poate replica singur și este total dependent de prezența virusului B pentru a-și asigura multiplicarea.
- Tropismul hepatic al virusului este condiționat de învelișul HBsAg.
- Replicarea acestui virus are loc numai în hepatocite.

## STRUCTURA VIRUSULUI HDV

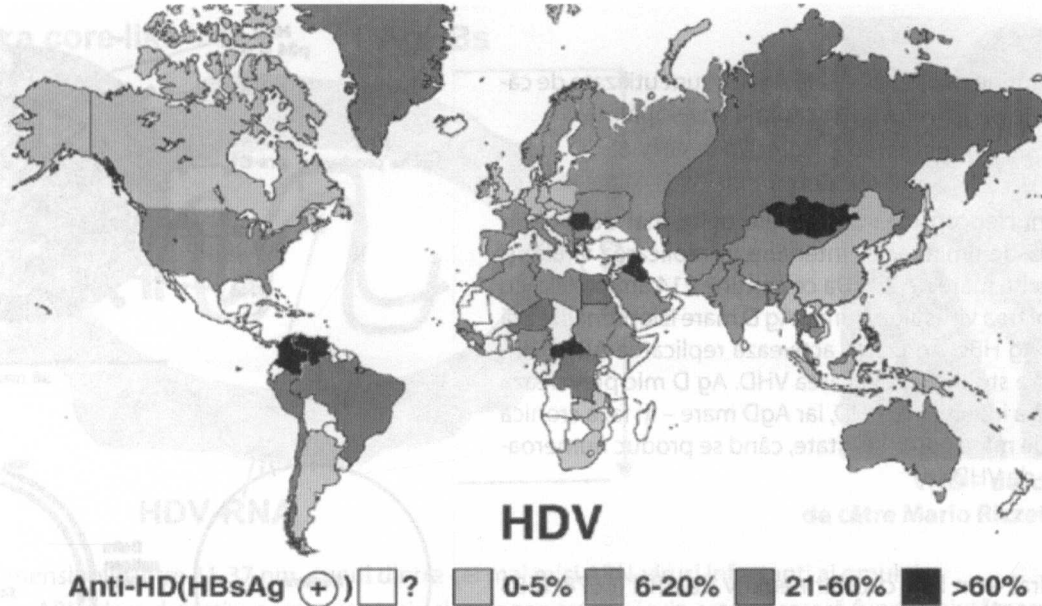
- Anvelopa conține AgHBs (părți ale AgHBs sunt utilizate de către VHD pentru a-și confecționa propria anvelopă).

- Proteinele nucleocapsidei: antigenele delta mai de 24 kDa (conține 195 de aminoacizi, intervine în replicarea virală) și antigenul delta mare de 27 kDa ce conține 214 aminoacizi cu rol în asamblarea virusului. Numai Ag D mare izioprenalizează și cuplează Ag HBs. Ag D mic activează replicarea ARN VHD, iar Ag D mare stopează replicarea VHD. Ag D mic prevalează în faza acută a infecției cu VHD, iar AgD mare – în faza cronică sau în faza de mare contagiozitate, când se produc numeroase particule de VHD.

- Genomul viral – un lanț circular negativ de ARN (1678-1683 nucleotide). ARN are aspectul de bastonaș neramificat cu 2 anse terminale (dreaptă și stângă). Regiunea genomică și antigenomică au proprietăți de autoclivare și autoreglare și sunt ribozomi.



# DISTRIBUȚIA HEPATITEI VIRALE D

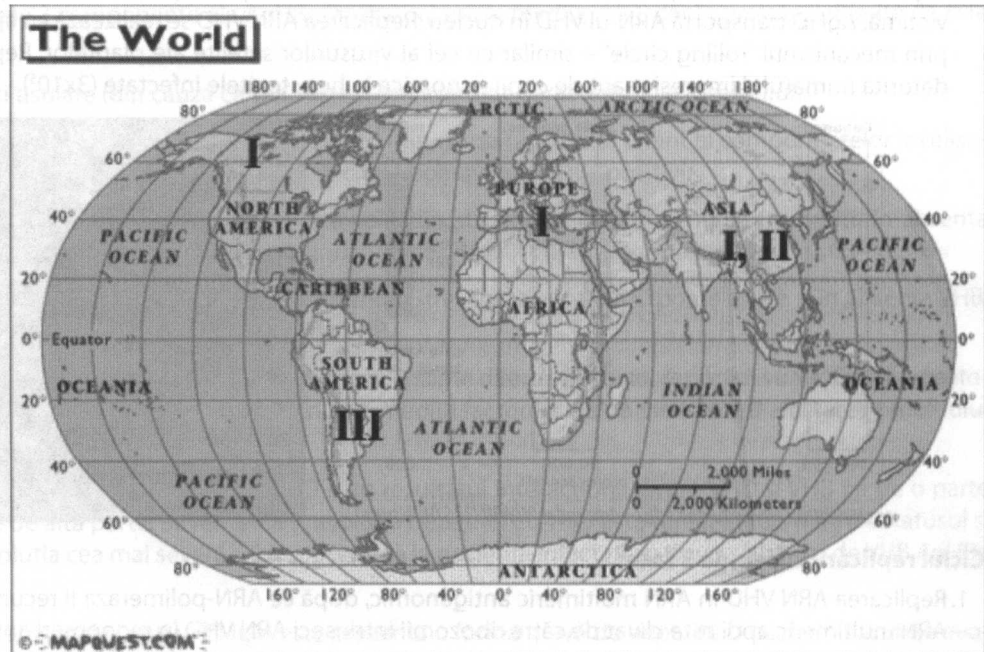


Pe globul pămîntesc hepatita virală D a fost depistată circa la 15 milioane de oameni.

FIGURE: *Fields Virology*, 5th ed, 3037.

# GENOTIPURILE HDV

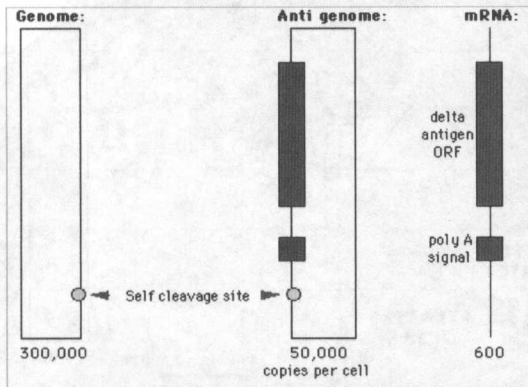
- HDV se clasifică în 3 genotipuri: I, II și III în dependența de genomul viral.
- **Genotipul I** – SUA, Europa, Asia, Regiunea baznului Mediteranean și Sudul Pacificului.
- **Genotipul II** se depistează în Asia, Japonia și Taivan.
- **Genotipul III** – America de Sud.



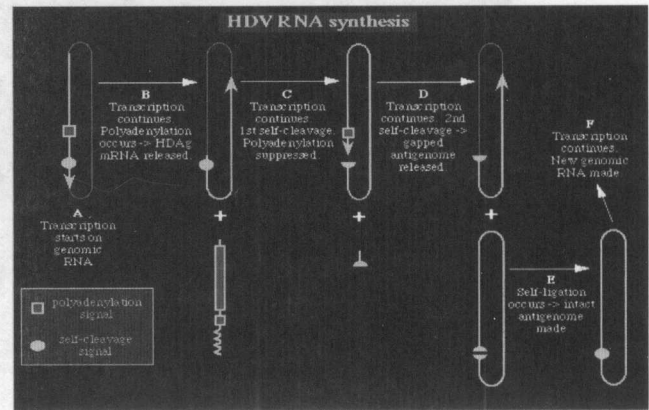
Erin Dizon, Humans and viruses 2008, March 2008

# REPLICAREA VHD

- Replicarea VHD se desfășoară autonom, independent de VHB și începe prin fixarea și pătrunderea virionului în celula victimă. AgHD transportă ARN-ul VHD în nucleu. Replicarea ARN VHD se realizează cu ajutorul ARN-polimerazei II celulare prin mecanismul "rolling circle" – similar cu cel al virusurilor satelite ale plantelor. Replicarea VHD este foarte eficientă datorită numărului impresionant de copii genomice în hepatocitele infectate ( $3 \times 10^5$ ).



source: <http://www.tulane.edu/~dmsander/WWW/335/HDV.html>



## Ciclul replicării cuprinde 3 faze:

1. Replicarea ARN VHD în ARN multimeric antigenomic, după ce ARN-polimeraza II recunoaște promotorul corespunzător. ARN multimeric apoi este clivat de către ribozomii intrinseci ARN VHD în monomeri antigenomici.
2. Monomerii antigenomici sunt legați într-un ARN circular antigenomic prin intermediul altor ribozomi ai ARN VHD.
3. ARN antigenomic mic circular se replică în ARN genomic.

# INTERACȚIUNEA VHB-VHD

- Prezența VHB este necesară formării învelișului VHD, deși ARN VHD se replică autonom.
- Învelișul VHD reunește toate cele 3 componente ale AgHBs (antigenul mare, mediu, mic), dar în proporții diferite de cele ale VHB.
- VHD și VHB au aceleași afinități tisulare (din cauza că VHD este dependent de caracteristicile învelișului).
- Între determinările extrahepatice ale VHB și VHD există deosebiri (din cauza raportului diferit al componentelor învelișului VHB și VHD) – VHD nu este prezent în pancreasul sau limfocitele bolnavilor AgHBs pozitivi.
- VHD este un virus defectiv, satelit al AgHBs (nu formează înveliș din structurile proprii și nu se transmite în absența VHB).
- În pofida dependenței de VHB, replicarea VHD este independentă astfel, încât hepatita D poate apare și în absența VHB. Cu toate acestea formarea particulelor VHD implică prezența VHB.
- De obicei VHD inhibă replicarea VHB. Cele două virusuri utilizează enzime diferite în cursul replicării virale. Există și ipoteza că VHD se cuplează direct sau indirect pe ADN VHB (prin intermediul factorilor de transcriere) cu afectarea procesului de transcriere a informației genetice.
- Tabloul clinic și procesele patologice în hepatita cronică D sunt rezultatul interacțiunii dintre VHD și VHB pe de o parte și răspunsul imun al gazdei pe de altă parte. Severitatea și evoluția hepatitei cu VHD este direct influențată de statusul și întinderea infecției cu VHB. Evoluția cea mai severă a fost observată la pacienții infectați cu tipuri sălbatice de VHB AgHBe pozitiv și replicare floridă.
- La purtătorii de AgHBs cu anti HBc IgM și anti VHD IgM este prezentă o formă gravă de hepatită D cu risc crescut de evoluție spre forma subacută.



# CELE DOUĂ TIPURI DE INFECTARE CU VHD

În funcție de modul în care se produce infecția cu VHD, se descriu două situații:

## COINFEȚIA

- Un individ sănătos este expus simultan la infecția cu VHB și VHD. AgHBs necesar pentru VHD este inclus de componentul VHB al inoculului infectat. La acești pacienți se dezvoltă hepatita acută mixtă VHB+VHD cu apariția markerilor serologici caracteristici pentru ambele infecții acute. Boala este greu de diferențiat de hepatita acută cu VHB. Leziunile hepatice acute sunt consecința mai ales a acțiunii VHB și mai puțin a VHD care, dacă intervine, poate determina împreună cu VHB apariția unei hepatite fulminante. Acest mod de infectare determină producerea unor forme acute, cu aspect clinic variabil, mai rar conduce la cronicizarea hepatitei.

## Variantele de rezolvare a coinfecției acute VHB+VHD:

1. Însănătoșire completă cu eliminarea virusurilor;
2. Hepatita fulminantă cu coma hepatică, la 4-5 zi de icter și sfârșit letal;
3. Dezvoltarea hepatitei cronice VHB+VHD.

## SUPRAINFECȚIA

- Se produce când un individ purtător al AgHBs se suprainfectează cu VHD, suprainfecția determinând apariția unei hepatite acute D pe un fond de boală cronică întreținut de VHB. Acest mod de infectare predispune la persistența și cronicizarea infecției cu VHD. Dacă suprainfecția survine la bolnavi cu hepatita cronică B cunoscută, momentul suprainfecției poate fi interpretat ca o recădere a hepatitei cronice B. Simptomatologia clinică se înrăutățește, aminotransferazele cresc, poate apărea icterul. Evoluția bolii la acești pacienți este deseori nefavorabilă, cu risc de dezvoltare a hepatitei fulminante.
- Serologic în suprainfecție se determină markerii infecției HDV acute și markerii infecției VHB cronice, în funcție de stadiul procesului viral B. VHD este capabil să suprimă replicarea VHB, din care cauză titrul AgHBs și ai altor markeri VHB poate fi redus, uneori nedetectabil prin metodele utilizate în practica medicală cotidiană. Histologic, aspectul hepatitei cronice B se agravează. Infecția cu VHD devine apoi cronică, ea conducând de obicei la apariția cirozei hepatice la peste 40% (conform unelor date la 70-80%) din pacienți.

# DEPARTAJAREA COINFECȚIEI DE SUPRAINFECȚIE HBV-HDV

**COINFECȚIA** reprezintă infecție simultană a VHB și VHD.

**SUPRAINFECȚIA** este apariția infecției acute cu VHD la un purtător anterior de VHB.

Parametri	Coinfecție	Suprainfecție
Cronicizare	5%	>75%
Ag HBs	+ Tranzitor	+ Permanent
anti-HBc IgM	+	-
ati-HBc IgG	-	+
anti-HDV IgM	+	+
anti-HDV IgG	± Tranzitor	+
Ag HDV hepatic	+ Tranzitor	+ Persistent
ARN HDV seric	+ Tranzitor	+ Persistent

**SUPRAINFECȚIA** unui purtător cronic VHB, fără activitate a bolii, are un model de creștere a transaminazelor concomitent cu depistarea ARN-VHD și anti-VHD IgM. Anomaliile biochimice persistă, replicarea VHD este activă și apare boala cronică prin VHD asociat cu VHB.

**COINFECȚIA** evoluează după o perioadă de incubare, în care markerii sunt depistabili (AgHBs și ARN-VHD). Manifestările clinice apar simultan cu creșterea transaminazelor (de obicei bifazică).

# PATOGENEZA INFECȚIEI CU VHD

În patogeneza leziunilor hepatice la bolnavii cu infecție VHD sunt implicate două mecanisme :

## Direct citopatic:

- Leziunile hepatice VHD nu diferă semnificativ între bolnavii cu și fără deficit imunologic. În culturi de celule s-a demonstrat potențialul lezional direct AgHD mic care provoacă moartea hepatocitelor printr-un activator metalotionin.
- **Efectul citopatic apare numai la concentrații foarte ridicate ale AgHD.** S-a constatat blocajul diviziunii celulare datorită complementarității dintre ADN-ul celular și ARN-ul VHD pentru ARN-polimeraza II.
- Leziunile hepatice provocate de VHD sunt asemănătoare celor din steatoza microveziculară sau degenerescența spu-moasă a hepatocitelor observată la copii intoxicați cu salicilat și sindrom Reye sau pacienții cu fosfolipidoza medicamen-toasă sau în steatoza acută de sarcină.
- Se presupune că depunerea grăsimilor și a fosfolipidelor în hepatocite este determinată de citotoxicitatea directă a VHD.

## Indirect, mediat imunologic:

- Între prezența și extensia inflamației la tractul portal și procentul hepatocitelor AgHD pozitive există o legătură strânsă.
- Totodată cantitatea de AgHD hepatic se corelează cu intensitatea inflamației lobulare.
- Apariția reacțiilor autoimune aberante (anticorpi antimicrosomali, anti-LKM1, anti-celule ale stratusului bazal și anti celu-le ale epiteliului timic) în infecția VHD, spre deosebire de infecția VHB, pledează în favoarea implicării răspunsului imun în patogeneza hepatitei cronice VHD.

# FACTORII CARE DETERMINĂ FORMA CLINICĂ A INFECȚIEI VHD SUNT LEGAȚI DE VIRUS ȘI DE GAZDĂ:

## **Nivelul replicării VHD:**

- Suprainfecția VHD la pacienții AgHBe+ exacerbează leziunile hepatice și le imprimă o evoluție severă. În mod obișnuit infecția VHD trece prin câteva faze: în faza precoce – viremie duală (VHB+VHD), apoi o fază când există numai viremie VHD și se încheie cu o fază tardivă non-viremică. Pacienții cu perioade lungi de viremie duală au evoluție mai severă cu leziuni hepatice mai grave.

## **Heterogenitatea VHB și VHD:**

- Variabilitatea genomului VHD conduce la sinteza a 2 forme de Ag VHD (cu 195 și 214 aminoacizi). În varianta cu 195 am/ac are loc o schimbare a codonului terminal UAG în codon UGG – un pas necesar pentru reglarea sintezei AgV HD mic necesar pentru replicarea genomului VHD. Variantele genomice VHB: variantele AgHBe defective suprainfectate VHD dezvoltă forme blânde de hepatită cronică.

## **Coinfecția virală:**

- Infecțiile virale multiple reprezintă un factor important al patogenității severe.

## **Răspunsul imun al gazdei:**

- Calitatea și intensitatea răspunsului imun, precum și starea anterioară a ficatului afectează în mod deosebit gravitatea leziunilor hepatice. Replicarea VHD și VHB durează mai mult la pacienții imunodeficienți.

# DIAGNOSTICUL HEPATITEI CU VIRUS D

## ASPECTE CLINICE ALE HEPATITEI VHD:

- Aspectul clinic în hepatita D este similar cu al celorlalte hepatite cronice virale, cu excepția incidenței mari a splenomegaliei de origine reactivă, care nu exprimă hipertensiune portală.
- Aspectul sever, aparent inexplicabil, al unei hepatite cronice cu AgHBs prezent, mai ales în condițiile absenței AgHBe și ale prezenței anti HBe, trebuie să conducă la evaluarea eventualității unei hepatite cu VHD.
- Dezvoltarea cirozei nu implică obligatoriu un tablou clinic sever, boala poate evolua timp îndelungat.

## ASPECTE HISTOLOGICE ALE HEPATITEI HDV:

- Boala are un aspect agresiv pe biopsie hepatică, fiind prezente semne de necroză și inflamație severe.
- Se descriu două aspecte particulare:
- Încărcarea grasă a hepatocitelor, cu aspect de steatoză microveziculară sau de fosfolipidoză;
- Degenerescența granulară eozinofilică a hepatocitelor.

## **MARKERII INFECȚIEI CRONICE CU VHD:**

### **anti-VHD (sumar și IgG, IgM)**

În infecția cronică există de obicei titruri mari ale acestui anticorp. Inițial, acesta este IgM, iar ulterior, pe măsura cronicizării bolii, este reprezentat de IgG. Persistența IgM alături de IgG este sugestivă pentru tendința cronicizării infecției VHD.

### **AgHD**

Markerul replicației active, este prezent mai ales în faza acută a infecției, poate fi evidențiat în sânge mai rar în infecția cronică. Nivelul seric scade mult în infecția cronică, comparativ cu cea acută, fiind mai dificil de detectat. În schimb determinarea prezenței AgHD în hepatocite este accesibilă prin metode imunochimice, atât în infecția acută, cât și în cea cronică. Antigenele sunt prezente în nucleele hepatocitelor și se evidențiază pe secțiuni de fragmentul recoltat prin biopsie hepatică și inclus în parafină.

### **ARN VHD (cantitativ și calitativ)**

Este prezent în ser la bolnavii cu hepatita cronică D, dar nu se face de rutină din cauza evidențierii dificile.

Concomitent pot fi prezenți în sânge **AgHBs**, **AgHBe** și **anti HBc**, precum și **ADN-VHB**. Deoarece infecția VHD inhibă temporar replicarea VHB, este posibil ca titrul acestor markeri ai virusului B să fie mai redus, iar unii dintre ei chiar să dispară (AgHBe, ADN-VHB).

# TRATAMENTUL CU IFN-ALFA ÎN CAZUL HC VD

Trebuie început cât mai precoce, din momentul diagnosticării maladiei

La pacienții cu HC VD responderi  
terapie cu IFN-alfa

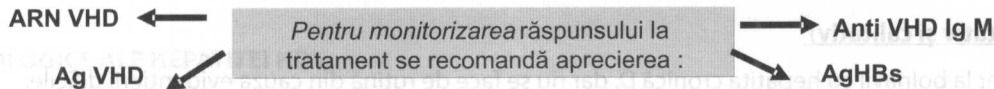
nu mai puțin de 9 mln de 3  
ori/săptămână timp îndelungat – mai  
mult de 12 luni

Pacienții cu recăderi - tratament cu PEG  
IFN- $\alpha$  la doză eficientă pe termen mai lung.

( 1,5  $\mu$ g/kg/săptămână)– 72 săptăm

Pacienții care nu răspund la IFN după un an,  
nu trebuie retratați cu IFN.

- Sunt opinii că monoterapia cu IFN-alfa poate fi efectuată cu doze mai mici, selectate individual după toleranța (3-5 mln de 3 ori/săptămână) fără întreruperi timp îndelungat (ani).



- Dispariția ARN VHD și AgHD nu reflectă direct elaborarea de virus hepatic D, deoarece așa pacienți pot avea recăderi după anularea tratamentului cu IFN-alfa.
- Tratamentul poate fi întrerupt sau după dispariția AgHBs din ser, sau după ameliorarea tabloului histologic și datele imunohistochimice (dispariția AgVHD în ficat).
- În ultimii ani este mult discutată necesitatea administrării pacienților cu HC VD a Lamivudinei (100 mg/zi – 12 luni) ca monoterapie sau în combinație cu IFN- $\alpha$  în doza 6-9 mln de 3 ori/săptămână, sau ribavirinei în doza 800  $\mu$ g/uidar clearanc-ul HDV ARN nu au fost susținut în procentul destul înalt.

# BIBLIOGRAFIE:

1. Borresen M.L., Olsen O.R., Ladefoged R., et al. Hepatitis D outbreak among children in a hepatitis B hyper endemic settlement in Greenland. *J. Viral Hepatology*, 2009, Sep. 25; epub. ahead of print [Medline].
2. Farci Patrizia. Treatment of chronic hepatitis D: New Advances, Old Challenges. *Hepatology*, 2006, Sept. 536-539.
3. Halil Degertekin, Kendal Salcin, Mustafa Sakut and Cihan Yardaydin. Seropositivity for delta hepatitis in patient is with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver International*, 2008; ISSN: 1478-3223, 494-498.
4. Heidrich B., Deterding K., Tilmann H.J., et al. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe. *J. Viral Hepat.* 2009, Dec. 16 (12): 883-94 [Medline].
5. Makuwa M., Mintsá-Ndpong A., Souquiere S, et al. Prevalence and molecular diversity of hepatitis B virus and hepatitis delta virus in urban and rural populations in northern Gabon in central Africa. *J. Clin Microbiol.* 2009; 47 (7): 2265-8. [Medline].
6. Manesis E.K, Schina M., Le Gal F., et al. Quantitative analysis of hepatitis D virus RNA and hepatitis B surface antigen serum levels in chronic delta hepatitis improves treatment monitoring. *Antivir Ther.* 2007; 12 (3): 381-8. [Medline].
7. Rizzetto Mario. Hepatitis D. Fifth edition, vol. I, Saunders Elsevier Guadalupe Garcia -Tsoa, 2006. p 687-693.
8. Rizzetto Mario. Hepatitis D: the comeback?. *Liver International*, 2009; 29(s1): 140-142.
9. Rizzetto Mario. Hepatitis D: thirty years after. *J. Hepatology*, 2009, May: 50(5): 1043-50 [Medline].
10. Romeo R., Del Ninno E., Rumiet M., et al. A 28-year study of the course of hepatitis delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2009; 136 (5): 1629-38. [Medline].
11. Sean R. Lacey. Hepatitis D. 1994-2010 by medscape. <http://www.medscape.com/public/copyright>.
12. Xiridou M., Borkent-Raven B., Hulshof J., Wallinga J. How hepatitis D virus can hinder the control of hepatitis B virus. *Plos One.* 2009; 4(4):e 5247. [Medline].
13. Dumbrava V.-T. Hepatita cronică D. *Hepatology pe dovezi (Ghid practice national)*. Chisinau, 2005, p.99-109.
14. Pinteau V. Hepatitiile virale acute și cronice. *Actualități. Chișinău*, 2009, 244 p.



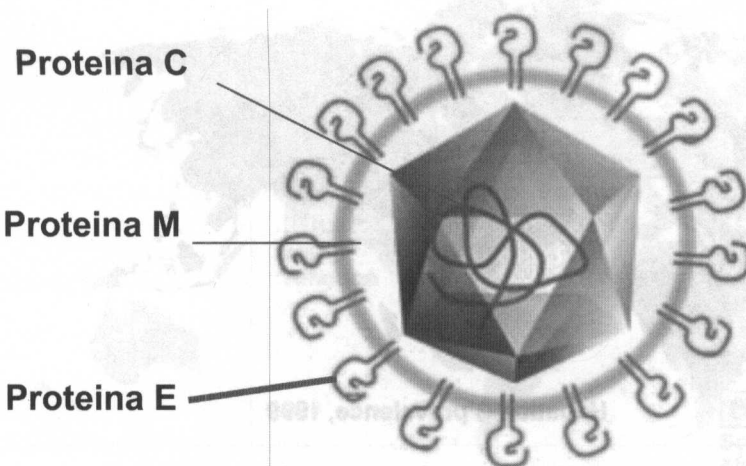
# HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C

**Iulianna Lupașco**

dr.șt.med., Conf. cercetător,

Catedra Medicină Internă nr.4

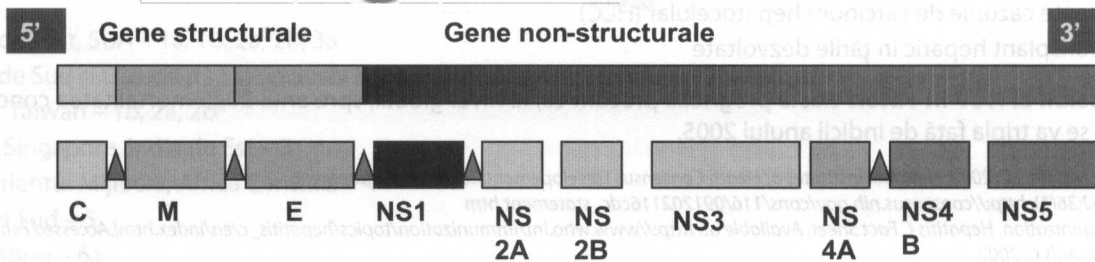
# STRUCTURA VIRUSULUI C



Descoperit în Anul 1989.

În 1994 a fost confirmat de către Kaito prin microscopie electronică.

Genomul VHC conține un lanț de citire deschisă, translat pentru a lega o proteină din care derivă proteinele virale post-transcripționale. Genomul conține o regiune 5', bine conservată, două regiuni structurale: regiunea core (C) și învelișul (E); conține și 5 regiuni nestructurale (NS1 – NS5).



# EPIDEMIOLOGIA INFECȚIEI HCV

Aproximativ 180 mln de oameni în lume sunt infectați cu virusul HCV:

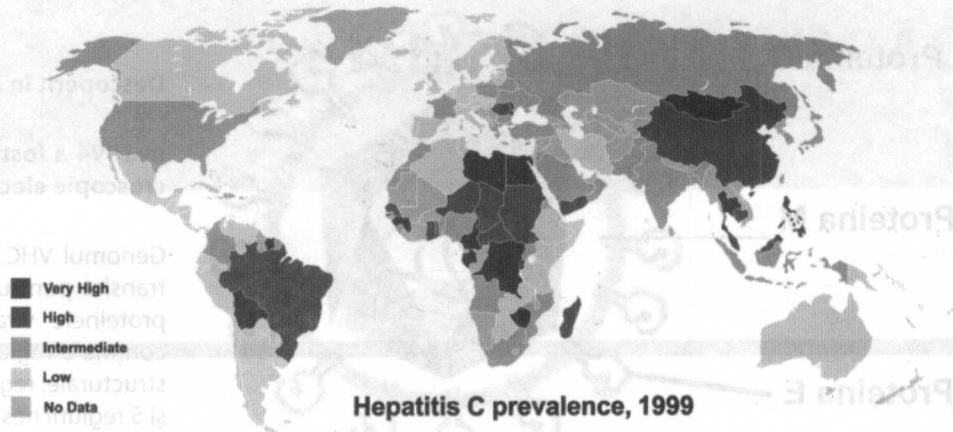
- Reprezintă 3% din populația lumii.
- Anual sunt depistate 3-4 mln cazuri noi de infectare.
- În 70% dintre cazuri se dezvoltă cronicizarea procesului.
- CH se dezvoltă în 20% - 30% cazuri în perioada de 20-30 ani
- 5% incidența anuală de HCC.

**Infecția cu HCV este responsabilă de:**

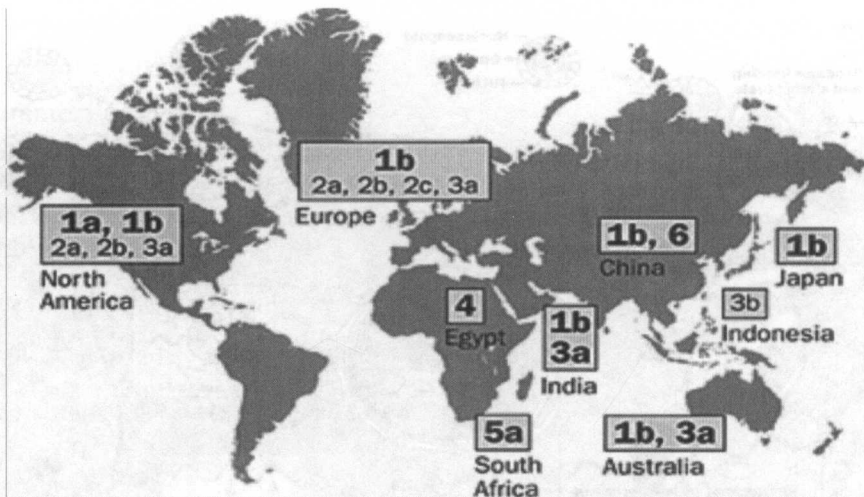
- 76% din toate cazurile de carcinom hepatocelular (HCC)
- 65% de transplant hepatic în țările dezvoltate

**Impactul posibil al HCV în viitor:** există prognoza precum că, la nivel global, spre anul 2025 mortalitatea condiționată de infecția HCV se va tripla față de indicii anului 2005.

*Management of hepatitis C: 2002. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Hepatology. 2002;36(1). [http://consensus.nih.gov/cons/116/091202116cdc\\_statement.htm](http://consensus.nih.gov/cons/116/091202116cdc_statement.htm)  
World Health Organization. Hepatitis C Fact Sheet. Available at: [http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis\\_c/en/index.html](http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis_c/en/index.html). Accessed February 1, 2007.  
WHO-Guide: Hepatitis C, 2002*

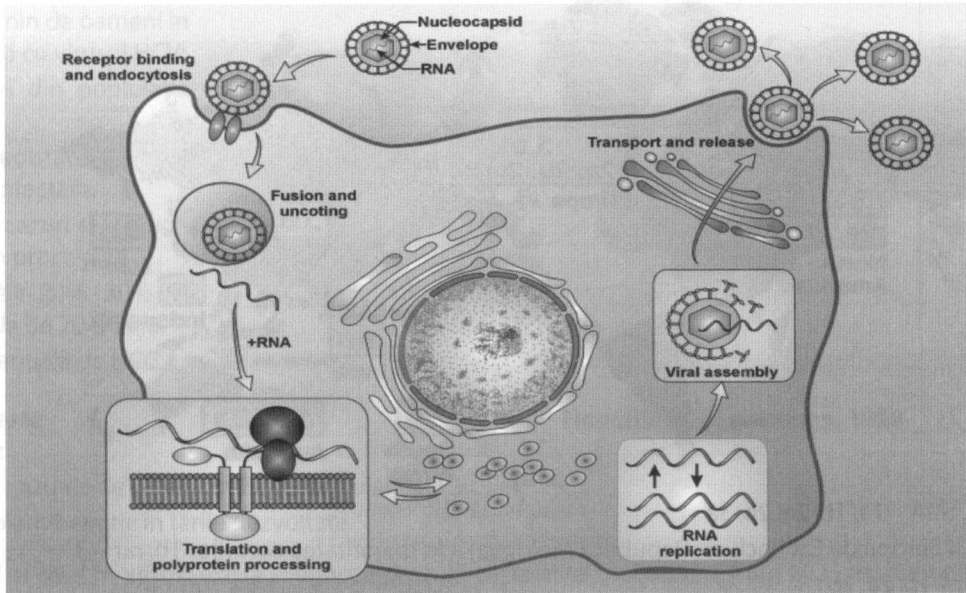


## DISTRIBUȚIA GENOTIPURILOR HCV PE GLOB



- Europa de Vest, SUA – 1a, 1b, 2a, 2b, 3a
- Europa de Sud și Europa de Est (inclusiv Republica Moldova) – în majoritatea cazurilor 1b, rar – 3
- Japonia, Taiwan – 1b, 2a, 2b
- Tailand, Singapore, India de Est – 3
- Egipt, Orientul Mijlociu, Africa Centrală – 4
- Africa de Sud – 5
- Hong-Kong – 6a

# CICLUL VIRAL AL VIRUSULUI HEPATIC C



Ciclul viral al virusului C începe cu conjugarea virionului cu receptorii specifici (neidentificați în prezent). Genomul ARN viral servește ca șablon pentru replicarea virală și ca mesenger ARN viral pentru producerea virală. El se transformă în poliproteină care disociază sub acțiunea proteazelor. Începe crearea virusului de-novo.

*Stephane Chevaliez, Jean-Michel Pawlotsky. Liver international 2009; 29(s1):9-14*

## CĂI DE TRANSMITERE A HCV

### Calea percutană și parenterală

- Transfuziile de sânge și a produselor de sânge cu administrarea întrave-noasă până în a.1992 au fost responsabile de 90% cazuri de infectare.
- În prezent riscul infectării prin această cale este minimal, grație testării sân-gelui la prezența antiHCV.

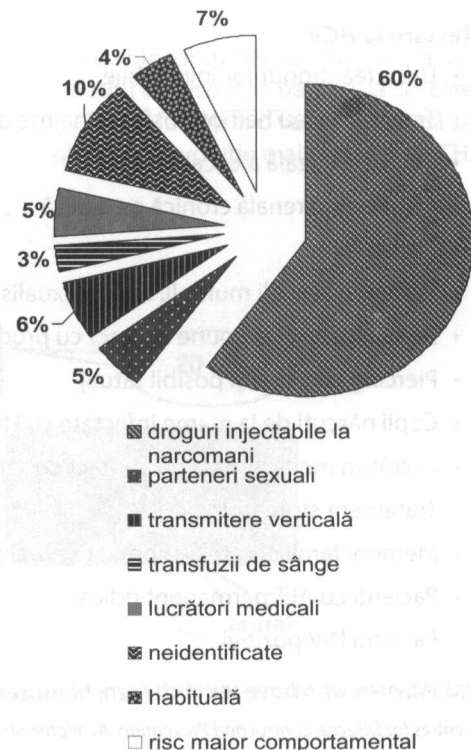
**Calea sexuală** – până la 5% (0-15%) cazuri

**Calea habituală** – 4% (0-11%) cazuri

**Calea perinatală** – transmitere verticală 6% (5-6,7%) cazuri

**Căi neidentificate** – 7-10%

Virusul hepatitei C **nu se transmite** prin sărut, strănut, îmbrățișare, tuse, ve-selă.



# GRUPE DE RISC DE INFECTARE CU HCV

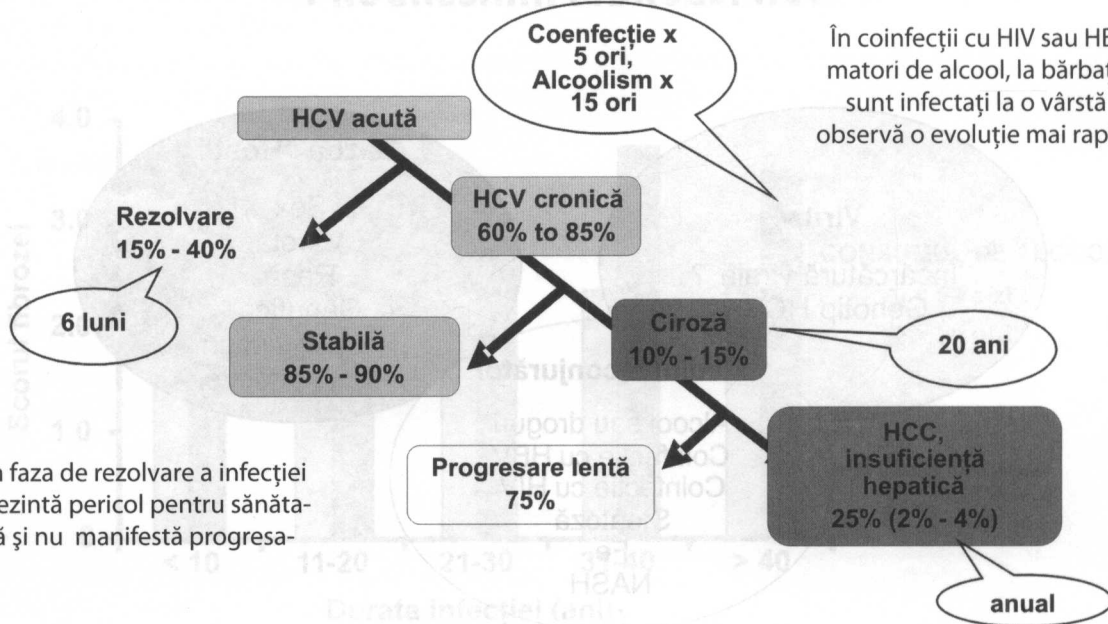
## Testare la HCV

- Utilizarea drogurilor injectabile
- Transplant sau hemotransfuzia înainte de anul 1992 (hemofilia)
- Inhalatie nazală a cocainei
- Insuficiență renală cronică cu dializă
- Încarcerare
- Parteneri sexuali multipli, homosexualism masculin (MSM\*)
- Activitate ce presupune contact cu produsele de sânge
- Piercing corporal și posibil tatuaj
- Copii născuți de la mame infectate cu HCV
- Lucrători medicali care au contact cu sângele
- Tratament stomatologic
- Membrii familiei care au contact sexual sau habitual cu pacientul HCV pozitiv
- Pacienți cu ALT permanent ridicat
- Pacienți HIV pozitivi

\*MSM, *men who have sex with men, homosexualism masculin.*

Centres for Disease Control and Prevention. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/c/fact.htm>. Accessed February 1, 2007.

# EVOLUȚIA NATURALĂ A INFECȚIEI HCV

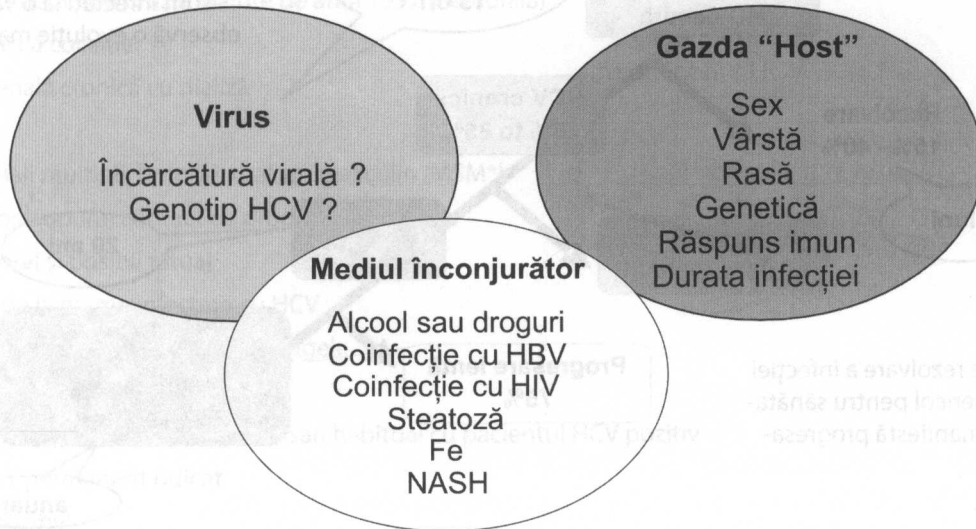


Pacienții în faza de rezolvare a infecției HCV nu prezintă pericol pentru sănătatea publică și nu manifestă progresarea bolii.

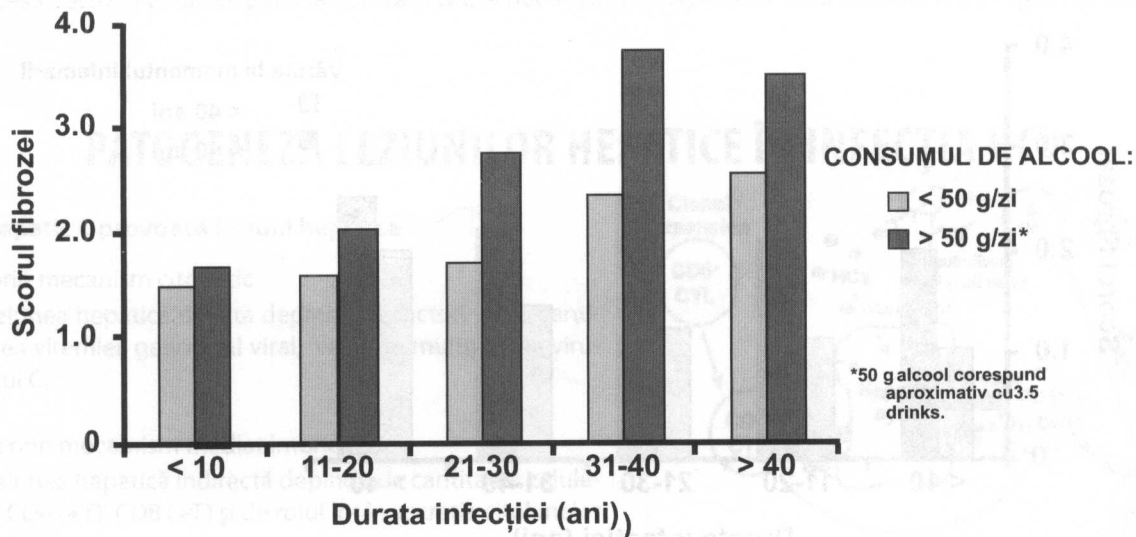
NIH Management of Hepatitis C Consensus Conference Statement. June 10-12, 2002. Available at: <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116.html>. Accessed April 10, 2007; Milan 2007.



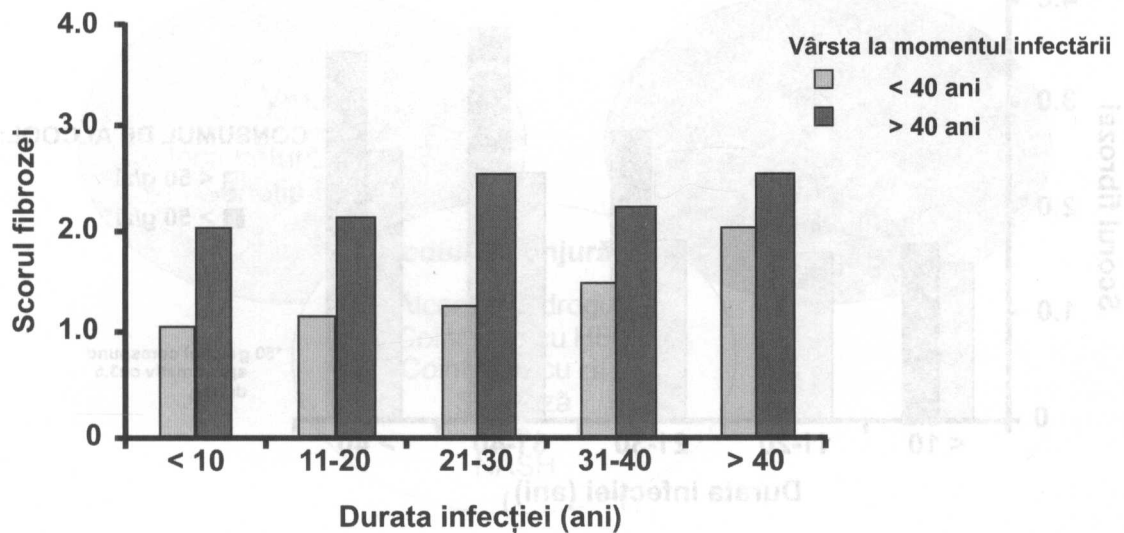
# FACTORI CE INFLUENȚEAZĂ PROGRESAREA INFEȚIEI HCV



# IMPACTUL CONSUMULUI ABUZIV DE ALCOOL ASUPRA PROGRESĂRII FIBROZEI HCV



# ROLUL VÂRSTEI LA MOMENTUL INFECTĂRII ASUPRA PROGRESĂRII FIBROZEI



# HEPATITA CRONICĂ C

- Hepatita cronică C poate fi definită ca o patologie care se dezvoltă după suportarea hepatitei virale acute C, în lipsa ameliorării după de 6 luni de evoluție.
- Hepatita cronică C prezintă un **complex de sindroame clinico-patologice**, cu un grad diferit al afecțiunilor hepatice (de la procese necroinflamatorii până la fibroză și ciroză hepatică), cu răspuns variat la tratament și prognostic diferit.

## PATOGENEZA LEZIUNILOR HEPATICE ÎN INFECȚIA HCV

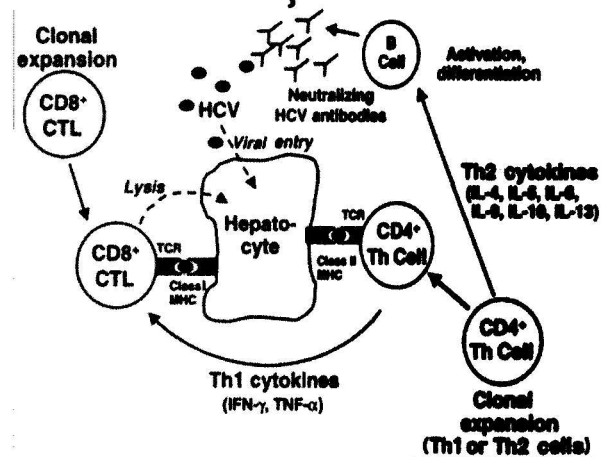
### Virusul hepatic C provoacă leziuni hepatice

#### Direct prin mecanism citopatic

- Leziunea hepatică directă depinde de factori virali: cantitatea viremiei, genotipul viral, variante multiple ale virusului C.

#### Indirect prin mecanism mediat imunologic

- Leziunea hepatică indirectă depinde de cantitatea celulelor CD4 (+T), CD8 (+T) și de rolul lor în secreția citokinelor antivirale.



# MANIFESTĂRI IMUNOLOGICE ÎN PATOGENEZA HCV

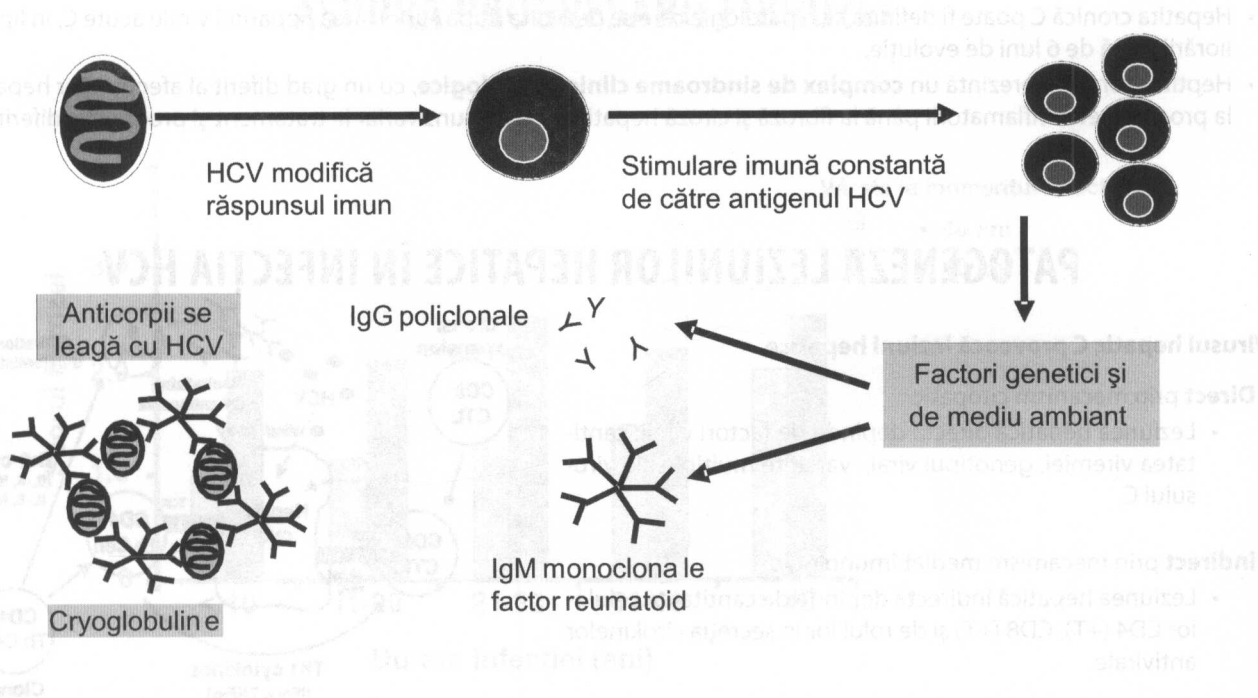


Illustration by Mitchell L. Shiffman, MD

# CLASIFICAREA CRIOGLOBULINEMIEI

	Imunoglobuline	Clasificare
I	Monoclonale Absența factorului reumatoid	Primară
II	IgG policlonale IgM monoclonale Factor reumatoid	HCV infecție mixtă secundară
III	IgG policlonale IgM policlonale	Infecții mixte secundare Deregări autoimune Boli limfoproliferative

## CRIOGLOBULINEMIE ȘI HCV

### Dermatita

- Apare în zone dependente.
- Ceioglobulinele se depozitează în capilare mici.
- Se pot dezvolta ulcerații.
- Prurit.



Cacoub P, et al. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14:29-35.

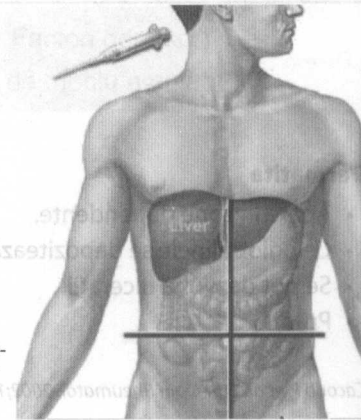
# SIMPTOME CLINICE POSIBILE ÎN HEPATITA CRONICĂ C FĂRĂ CIROZĂ

- Fatigabilitate
- Greutate în hipocondriul drept
- Discomfort abdominal
- Dureri abdominale
- Inapetență
- Dereglări digestive

- Subfebrilitate
- Artralгии, mialгии migratoare
- Dereglări cognitive
- Depresie
- Anxietate
- Altele

## DATE OBIECTIVE ÎN HEPATITA CRONICĂ C FĂRĂ CIROZĂ

- Hepatomegalie
- Splenomegalie (mai rar)
- Icter (rar)
- Excoriații



Hazashi N., Symposium on clinical aspects in hepatitis virus infection. Intern.Med 2001, Feb; 40(2): 180-1; NIH Management of Hepatitis C Consensus Conference Statement. June 10-12, 2002. Available at: <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116html>. Accessed April 10, 2007.

# MANIFESTĂRI SISTEMICE EXTRAHEPATICE ÎN HEPATITELE CRONICE VIRALE

## Manifestări cutanate

- vasculite
- crioglobulinemie cu fenomene Raynaud
- vitiligo
- dermatite de sensibilizare

## Manifestări musculo-articulare

- artrită+crioglobulinemie (uneori în asociere cu manifestări cutanate)
- miozita-dermatomiozita
- manifestări neurologice imune
- sindrom Guillain-Barre (VHC este trigger al polineuropatiei acute demielinizante)

În coinfecții virale  
(VHB+HIV; VHC+HIV;  
VHB+VHC+HIV)

- artropatii cu evoluție invalidantă
- miopatii
- neuropatii cu afectare musculară secundară

**Manifestări pancreatice; splenice; ganglionare (Limfom Non-Hodjkin); pulmonare**

## Manifestări renale

- glomerulonefrita endocapilară
- glomerulonefrita membranoasă
- glomerulonefrita membrano-proliferativă

În coinfecțiile cu HIV

- nefropatie HIV

În infecția cu VHA

- Glomerulonefrită mezangială cu IgA

## Manifestări hematologice

- anemii hemolitice
- aplazie medulară
- purpură trombocitopenică
- crioglobulinemie tip II și III

## Manifestări endocrine

- tireoidite (VHC)
- diabet zaharat

## Manifestări salivare și lacrimale

- sialadenita
- s.Gougerot-Sjogren
- kerato-conjunctivita



# DIAGNOSTICUL HEPATITEI CRONICE

## APRECIEREA INIȚIALĂ A GRADULUI DE LEZARE A FICATULUI:

- Analiza sângelui generală
- Testele biochimice:
  - transaminazele ALT, AST,
  - bilirubina totală și directă,
  - fosfataza alcalină,
  - timpul ptotrombinei și alte teste de coagulare,
  - proteina totală, albimina, globulinele

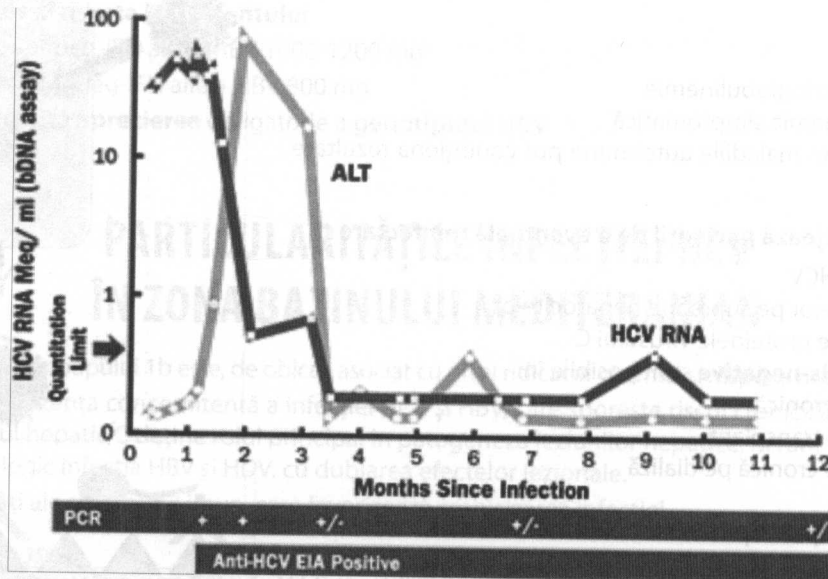
## APRECIEREA INFECȚIEI HCV:

- **Anticorpi anti HCV** (ELISA – sensibilitate 97%-100%, RIBA - preponderent la testarea sângelui la donatori).
- **PCR calitativ** – pentru confirmarea infecției la cei pozitivi cu anti + HCV sau la forme atipice HCV cu anti HCV negativ (grupe de risc înalt).
- **PCR cantitativ** – la pacienții PCR calitativ pozitivi, se testează pacienți înainte și în timpul tratamentului antiviral.
- **HCV cor antigen EIA** depistează prezența virusului HCV cu 40-70 zile înainte de formarea anti-HCV, se utilizează pentru testarea sângelui la donatori și bolnavii cu infecție HCV în “faza ferestrei” cu anti HCV negativ și PCR +/-.

## ANALIZA VIRUSOLOGICĂ MOLECULARĂ A INFECȚIEI HCV:

- examen **calitativ**, sensibilitate ( $\leq 50$  IU/mL) → **Prezența HCV ?**
- examen **cantitativ** detectare “cutoff” > calitativ → **Încăcătură virală cu HCV?**
- **aprecierea genotipului** → **Tipul virusului HCV?**

# EVOLUȚIA TIPICĂ A INFECȚIEI HCV ȘI DETECTAREA VIRUSULUI



# INFECȚIA CRONICĂ CU VIRUS C ȘI ANTICORPII (cont'd)

**Nu există corelații între prezența anticorpilor și:**

- gradul severității leziunilor hepatice în HC HCV
- genotipul HCV

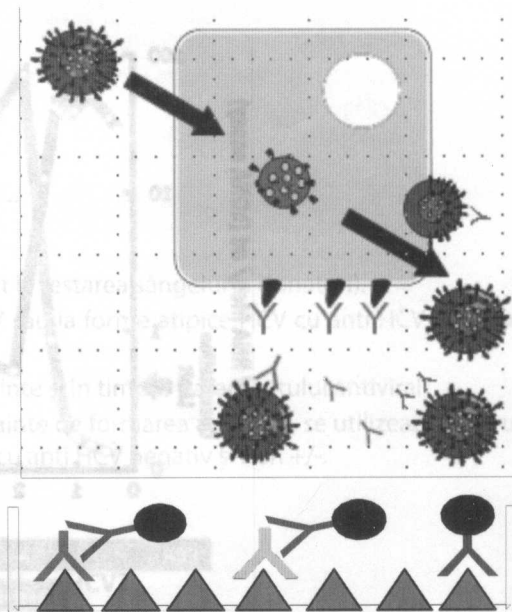
**Corelații existente între:**

- factorul reumatoid și crioglobulinemie
- dar nu cu crioglobulinemia simptomatică

Autoanticorpii circulanți în maladiile autoimune pot condiționa rezultate anti-HCV fals pozitive.

**Anticorpii HCV nu protejează pacienții de o eventuală reinfectare**

- Celulele infectate cu HCV
- Expresia HCV proteinelor pe suprafața hepatocitelor
- Anticorpii gazdei către proteinele virusului C
- Rezultate anti-HCV **fals-negative** sunt posibile în:
  - immunosupresie cronică
  - la recepienți după transplant
  - insuficiența renală cronică pe dializă
  - HIV pozitivi
- Reacții **fals-positive** apar în procesele autoimune cronice.



NIH Management of Hepatitis C Consensus Conference Statement. June 10-12, 2002.

Available at: <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116html>. Accessed April 10, 2007.

Carithers RL Jr, et al. *Semin Liver Dis.* 2000;20: 159-171.

Pawlosky JM. *Hepatology.* 2002;36(suppl 1):S65-S73.

Illustration by Mitchell L. Shiffman, MD.

# IMPORTANȚA CLINICĂ A GENOTIPURILOR VHC

- **Diversitate genetică:** 2 genotipuri (1- 6)
  - Subtipuri multiple: a, b, c, etc.
- **Genotipul este un predictor important al răspunsului viral**
  - Genotipul 1: răspunsul cel mai rău la terapia anitivirală.
- **Se determină dozele și durata tratamentului**
  - Genotipul 1: 48 săptăm peg-IFN alfa + RBV 1000-1200 mg
  - Genotipul 2/3: 24 săptăm peg-IFN alfa + RBV 800 mg
  - Toți pacienții **necesită aprecierea** obligatorie a **genotipului HCV**

## PARTICULARITĂȚILE INFECȚIEI HCV ÎN ZONA BAZINULUI MEDITERANIAN

- Răspândirea pe larg a genotipului 1b este, de obicei, asociat cu nivel ridicat al viremiei și răspuns nesatisfăcător la interferon.
- Se deosebește prin prezența concomitentă a infecției HCV și HBV, care sporește riscul cronicizării HCV. La persoanele cu dublă infecție, virusul hepatic C deține rolul principal în patogeniza leziunilor hepatice, în funcție de faza infecției virale. HCV supresează biologic infecția HBV și HDV, cu dublarea efectelor lezionale.
- Există și particularități ale sistemului imun, care favorizează cronicizarea infecției.

Choo QL, et al. *Science*. 1989;244:359-62.

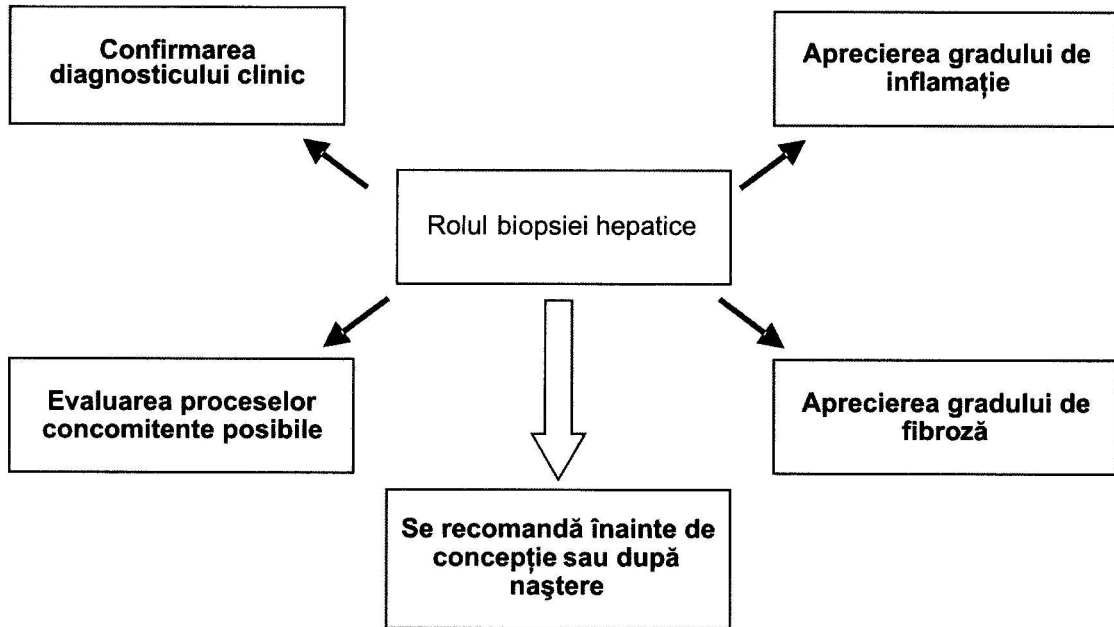
NIH Consensus Development Conference Statement. Bethesda, Md: National Institutes of Health; June 10-12, 2002.

Hadziyannis SJ. *Ann Intern Med*. 2004;140:346-355.

# FORME ATIPICE ALE HEPATITEI CRONICE C

- **Pacienți cu hepatită cronică HCV cu activitate normală a transaminazelor**
- **Hepatită cronică virală C cu anti-HCV negativi (la pacienții imunocompromiși)**
- **Depistarea ARN HCV confirmă diagnosticul corect**
- **HCV cu crioglobulinemie mixtă**

# BIOPSIA HEPATICĂ PENTRU DIAGNOSTICUL ȘI CLARIFICAREA MALADIILOR HEPATICE



# TABLOUL HISTOLOGIC ÎN HEPATITA CRONICĂ C

**Biopsia hepatică** relevă prezența foliculilor și agregatelor limfoide portale, asociate steatozei, prezența corpiilor Mallory și apoptozei. În boala recentă, histologia este blândă, relevând, de regulă, hepatită lobulară, portală sau periportală, cu activitate minimă. În timpul puseului de citoliză se apreciază leziuni mai severe, altfel acestea sunt decelate la o vechime de boală > 10 ani. Prin tehnici imunohistochimice sau hibridizarea in situ + PCR este posibilă depistarea epitopilor virali sau ARN VHC în hepatocite izolate sau într-un întreg acin, cu mari variații interacinare, mai ales în perioada de hepatită periportală sau ciroză. În *figura 5 din anexe* este reprezentat un folicul limfoid în area portală.

## Caracteristica morfologică a HC HCV:

- Distrofie hidropică a hepatocitelor
- Distrofie grăsoasă a hepatocitelor
- Heterogenitatea hepatocitelor
- Corpusculi acidofili (Kaunsilmen)
- Reacție limfohistiocitară evidentă
- Foliculi limfoizi (ale tracturilor portale și intralobulari), uneori cu centre reactive în lobulii hepatici
- Țesut conjunctiv activ cu șiraguri de limfocite și macrofage de-a lungul sinusoidelor
- Afectarea canaliculelor biliare, proliferarea și scleroza lor

*Figura 6 reprezintă hepatita cronică C severă cu coleastă centrolobulară: săgeata lungă – degenerescența hepatocitului, săgeata scurtă – corpi acidofilici și focare de necroză parchimatoasă.*

## MONITORINGUL TABLOULUI HISTOLOGIC LA PACIENȚII CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV:

### Gradul inflamației

- Severitatea și activitatea procesului
- 0-4 (METAVIR)
- Inflamație trece în scări/fibroză (*anexe, figura 4*)

### Stadiu de fibroză

- Cantitatea țesutului fibrotic
- 0-4 (METAVIR)
- Stadiu 4 = ciroza
- Indică la progresarea bolii "long-term"

# DIAGNOSTICUL FIBROZEI

**Metodele nu sunt aprobate pe plan mondial, dar sunt pe larg aplicate.**

Metodele noninvazive indirecte:

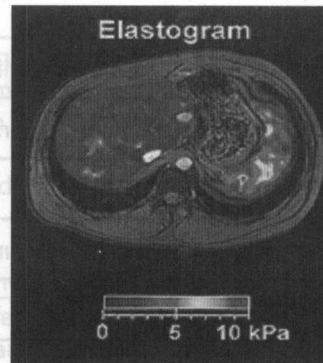
- Timpul protrombinc, trombocitele, ALAT, ASAT, bilirubina, GGTP,  $\alpha$ 2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteina- a1;
- Colagenii: procolagen tip I, III, colagenul IV;
- Colagenaze: metaloproteaze matriceale (MMP1, MMP2, MMP3, MMP9)
- Inhibitorii tisulari de metaloproteaze (TIMP 1, 2, 3)
- Glicoproteine și polizaharide: acidul hialuronic, laminina, tenascina, chondrex

**Fibroteste biochimice și moleculare:**

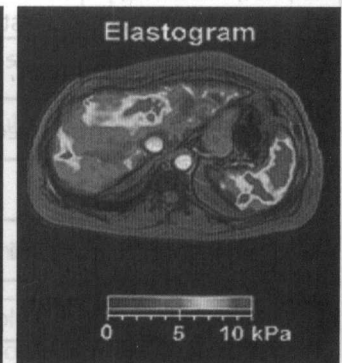
- Există teste speciale pentru aprecierea expresivității fibrozei în ficat:
- Fibrometr, Fibrotest
- FibroTest-ActiTest-FibroSure™
- Hepascore

**Datele instrumentale pentru aprecierea fibrozei:**

- Pentru diagnosticul expresivității procesului fibrotic în ficat se folosește utilaj contemporan – fibroscan și RMN elastografie



Ficat normal



Fibroza hepatică



# INTERVENȚII ȘI PROCEDURI DE DIAGNOSTICARE DE BAZĂ, ÎN CAZ DE HEPATITĂ CRONICĂ C

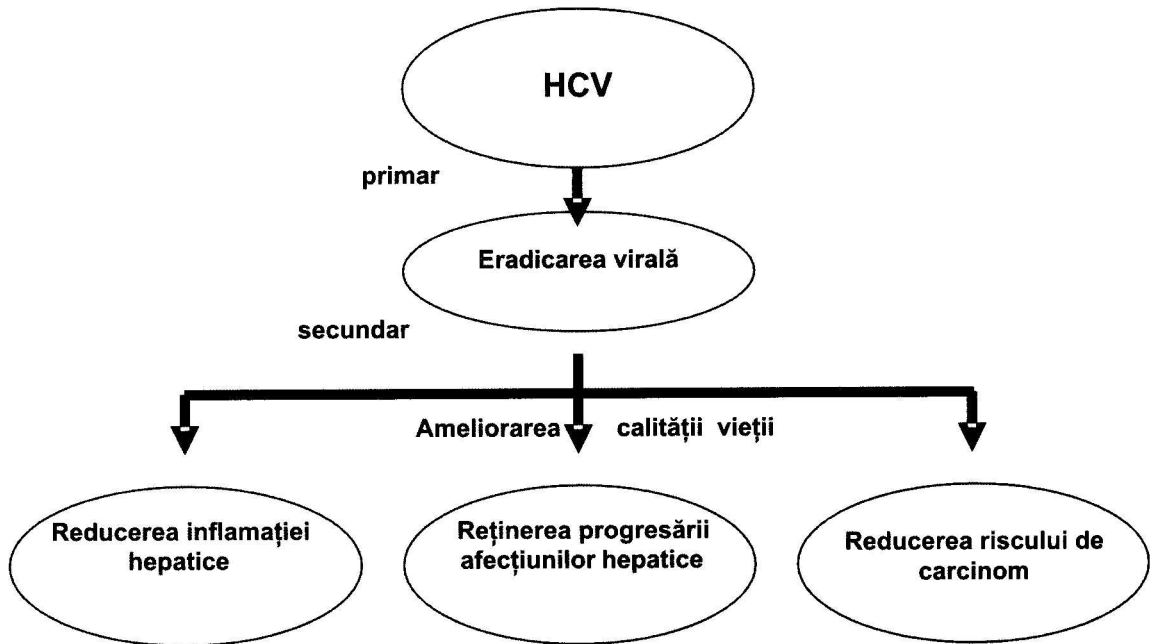
<b>Intervenții și proceduri diagnostice</b>	<b>Frecvența</b>
Control la medicul de familie	2 ori/an
Hemoleucograma, trombocite	2 ori/an
ALT, AST, bilirubina, protrombina, albumina, GGTP, fosfataza alcalină (pentru evaluarea gradului de activitate), uree, glucoza serică, colesterol, b-lipoproteide	2 ori/an
Screening serologic (antiHCV, antiHCV IgM etc. după indicații)	1/ an
Alfa-fetoproteină (pentru screeningul cancerului hepatic primar)	1/an
USG organelor abdominale	1/an
FGDS sau R-scopia esofagului și stomacului (pentru determinarea semnelor de hipertensie portală)	1/an
Fluorografie, ECG	1/an

# INTERVENȚII ȘI PROCEDURI DE DIAGNOSTICARE SUPLIMENTARE, ÎN CAZ DE HEPATITĂ CRONICĂ C

Intervenții și proceduri diagnostice	Indicații	Frecvența
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Markeri virali: antiHCV, antiHCV IgM, ARN-HCV calitativ</li> <li>· Autoanticorpi: ANA, AMA, anti-SMA, anti-LKM, anti tireoglobulină, antiperoxidază, crioglobulinele, etc.</li> <li>· Marcherii indirecti ai fibrozei hepatice (procolagen I,III, IL1,10, TNF etc.)</li> <li>· T și B limfocite, IgA, IgM, IgG, CIC,</li> <li>· Genotipul viral</li> <li>· ARN HCV cantitativ</li> <li>· Marcherii pentru HIV/SIDA, HSV1+2, CMV, EBV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Evaluarea fazei VHC (latentă sau reactivare)</li> <li>· Determinarea manifestărilor autoimune și extrahepatice</li> <li>· Stabilirea gradului de fibroza hepatica si stabilirea tratamentului antifibrotic</li> <li>· Aprecierea statutului imun umoral și celular</li> <li>· Evaluarea duratei tratamentului antiviral</li> <li>· Aprecierea coinfecției cu HIV/SIDA și a infecțiilor facultativ hepatotrope</li> </ul>	<p>1/ an</p> <p>1/ an</p> <p>1/ an</p> <p>Până la inițierea tratamentului antiviral</p> <p>1/ an</p>
<p>Scintigramă hepatosplenică cu izotopi de Tc 99</p>	<p>Diagnostic diferențial al hepatomegaliei și splenomegaliei, sau dintre un proces difuz și de focar în ficat</p>	<p>1/ an</p>

Endoscopie digestivă superioară	Evaluarea hipertensiunii portale	1/ an
Biopsia ficatului transcutanată „oarbă” sau sub controlul USG	„Standard de aur” pentru evaluarea histologică, stadiului fibrozei. Nu se recomandă în HCV genotip 2.	După indicații (până la inițierea terapiei antivirale)
Tomografie computerizată	1. Diagnostic diferențial al hepatomegaliei, splenomegaliei, icterului, colestazei, de geneză neclară 2. Confirmarea sau excluderea proceselor de focar (cancer etc.)	

# OBIECTIVELE TRATAMENTULUI ÎN HCV



# MANAGEMENTUL HEPATITEI C: NIH CONSENSUS STATUTUL CONFERENȚEI

- Toți pacienții cu hepatită cronică C sunt candidați potențiali pentru terapia antivirală
- Tratamentul se recomandă pacienților cu risc înalt de dezvoltare a cirozei hepatice.

Terapia HCV a fost de succes și în cazurile când pacienții nu renunțau la utilizarea continuă a drogurilor și alcoolului. . . . Astfel este recomandat ca tratamentul utilizatorilor activi ai drogurilor să fie considerat în mod individual, de la caz la caz (“case-by-case”), iar utilizarea injectabilă a drogurilor să nu constituie cauza care va determina excluderea pacienților din tratamentul antiviral.

## INDICAȚII PENTRU TERAPIA CU INTERFERONE LA PACIENȚII CU HCV:

- Vârsta mai mare de 18 ani
- Biopsie hepatică ce indică prezența hepatitei cronice, cu fibroza Metavir >2 sau Ishak >3
- Afecțiune hepatică compensată (bilirubina < 1.5 g/dl, albumina > 3.4 g/dl, trombocitele > 75 10, lipsa encefalopatiei și ascitei)
- Indici hematologici și biochimici acceptabili (Hb > 12 g/dl, neutrofile > 1.5 k/mm, creatinina < 1.5 mg/dl),
- Anamnezic de depresie controlabilă
- Tratamentul eventualelor părinți se anulează cu 6 luni înainte de concepție (dacă unul dintre ei are infecția HCV)
- Mamei poate fi indicat după naștere și după întreruperea alăptării.

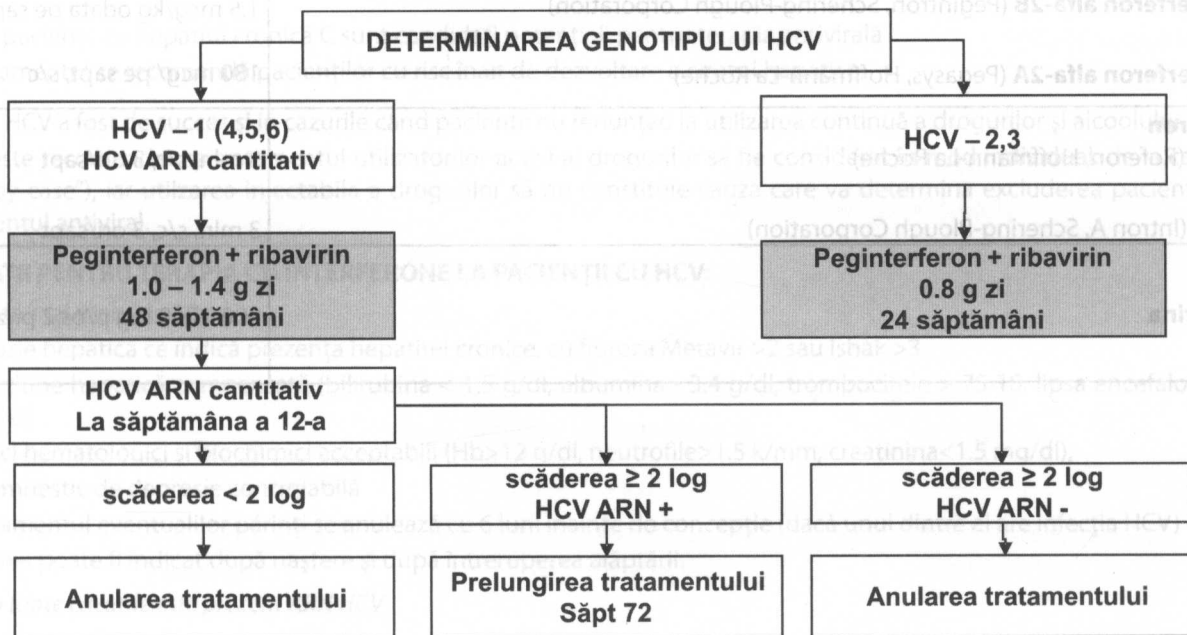
*Nota: În toate cazurile este prezent ARN HCV*

*NIH Management of Hepatitis C Consensus Conference Statement. June 10-12, 2002. Available at: <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116.html>. Accessed April 10, 2007.*

## TRATAMENTUL HCV CURENT APROBAT

<b>PegInterferon alfa-2B</b> (PegIntron, Schering-Plough Corporation)	1.5 mcg/kg odata pe sapt, s/c
<b>PegInterferon alfa-2A</b> (Pegasys, Hoffmann-La Roche)	180 mcg/ pe sapt, s/c
<b>Interferon</b> alfa-2A (Roferon, Hoffmann-La Roche)	3 mln, s/c, 3 ori/sapt
alfa-2B (Intron A, Schering-Plough Corporation)	3 mln, s/c, 3 ori/sapt
<b>Ribavirina</b>	800-1200 mg p/os,2 prize

# ALGORITMUL TRATAMENTULUI HEPATITEI CRONICE HCV



# CUM STABILIM EFICACITATEA TRATAMENTULUI INFECȚIEI HCV

- **Eficacitatea tratamentului** hepatitei cronice HCV la momentul finisării se apreciază după răspunsul virologic susținut (RVS), care se definește după **ARN HCV nedetectabilă în ser** cu teste sensitive (limita inferioară de detectare – 50 UI/ml sau mai joasă) la **24 săptămâni după finisarea tratamentului**.

## FACTORI DE RISC PENTRU RĂSPUNSUL NEGATIV LA TRATAMENT ÎN MONOINFECȚIA HCV

Factori virali	Factori vizând tratamentul	Factorii pacientului
Genotip 1	Tipul	Ciroză
Viremie înaltă (>400 000 UI/l)	Doza Durata Sensibilitatea la terapia antivirală	Obezitate (IR) Steatoză hepatică Genetici (etnie, vârstă înaintată, polimorfism genetic care participă în imunoreglarea infecției virale)

Jenny Heathcote. Retreatment of chronic hepatitis C: who and how? *Liver International* 2009; 29(s1): 49-56



## CLASIFICAREA NON-RESPONDERILOR

<p><b>Null</b> Răspuns negativ</p>	<p>10%</p>	<p>&lt;2log ↓ HCV ARN la 12 săptăm</p>
<p><b>“Slow”</b> Răspuns lent</p>		<p>&gt;2log ↓ HCV ARN la 12 săptăm (detectabilă)</p>
<p><b>“Breakthrough”</b> “Izbucnire”</p>		<p>ARN detectabilă în timpul tratamentului, dar ARN + la finisarea tratamentului</p>
<p><b>“Relapser”</b> Relaps</p>		<p>ARN nedetectabilă în timpul tratamentului – detectabilă după finisarea tratamentului</p>

# DE CE NU TRATĂM CU INTERFERONE ȘI RIBAVIRINĂ TOȚI PACIENȚII CU HCV ?

## La o parte dintre pacienți:

- IFN sau RBV sunt contraindicate
- HCV infecția se poate rezolva spontan
- Fibroza poate fi absentă sau nonprogresivă
- Injecțiile pot fi intolerabile
- Condiții autoimune sau bolile mentale pot fi prevalente
- Evaluarea cost/beneficiu

## Peg-IFN toxicitatea (categoria C)

- Simptome Flu-like și GI
- Citopenii (trombocitopenie, neutropenie)
- Depresie (inclusiv intenții suicidale), somnolență
- Maladii autoimune
- Alopecie

## RBV toxicitatea (categoria X)

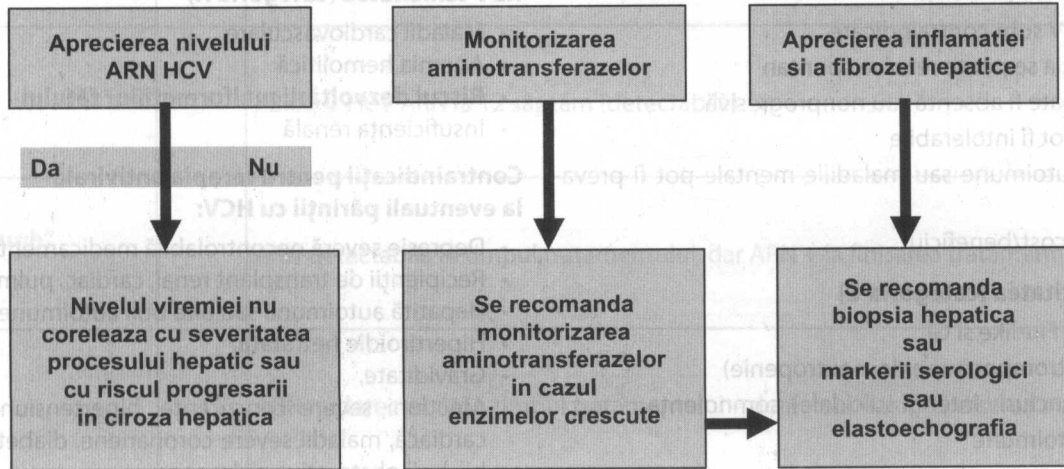
- Maladii cardiovasculare
- Anemia hemolitică
- **Riscul dezvoltării malformațiilor fătului**
- Insuficiența renală

## Contraindicații pentru terapia antivirală la eventuali părinții cu HCV:

- Depresie severă necontrolabilă medicamentos,
- Recipienții de transplant renal, cardiac, pulmonar,
- Hepatită autoimună sau alte boli autoimune,
- Hipertiroidie netratată,
- Gravidge,itate,
- Afecțiuni severe concurente: hipertensiune, patologie cardiacă, maladii severe coronariene, diabet necontrolabil, boli obstructive pulmonare,
- Vârsta sub 3 ani,
- Hipersensibilitate la antivirale.

Maddrey WC. *Semin Liver Dis.* 1999;19(suppl 1):67-75; Harlez H., Shaw D. *Australian Familz Phzsician*, 32 (10): 820-825;  
Giles M., Sasadeusz J., *Medical J of Australia*, April 180: 328-332; WHO/CDS/CSRL/LYO/2003, *Hepaitis C; Pregnancy*, 2008, 13

# PACIENȚII CARE NU SE TRATEAZĂ: TACTICA EVALUĂRII



Stephane Chevaliez and Jean-Michel Pawlotsky. How to use virological tools for optimal management of chronic hepatitis C. *Liver International* 2009; 29 (s1): 9-14

# UTILIZAREA HEPATOPROTECTOARELOR ÎN HEPATITA CRONICĂ HCV

Categoria  
B

SILIMARINA

- În prezent nu există trialuri mari care ar demonstra inofensivitatea Silimarinei în timpul sarcinii și în perioada alăptării.
- Totuși Silimarina, după datele științifice dovedite, se referă la categoria B și poate fi utilizată pentru tratamentul femeilor gravide cu hepatita HCV, sub monitoringul hepatologului
- Există date recente care demonstrează acțiunea antivirală a Silimarinei (Silibinin intravenos 15-20mg/kg masă corporală pe zi 14 zile) cu micșorarea ARN HCV înainte de inițierea tratamentului antiviral combinat IFN/RBV.

## Mecanismele de acțiune a Silimarinei:

Eficacitatea terapeutică a Silimarinei se bazează pe 2 mecanisme de acțiune:

- Silimarina protejează structura externă a membranei celulei hepatice, astfel substanțele hepatotoxice nu pătrund în celulă;
- Silimarina stimulează activitatea polimerazei A cu efect în creșterea sintezei proteice ribozomale, determinând creșterea capacității de regenerare hepatică și stimularea neogenezei hepatocitelor.

Assunta Hunter, Australian Center for Complementary Medicine, Pharmacist, V 25, N 6, June 2006; <http://www.MayoClinic.com>, June 2008; Melhem A., Ster M., et al., J Clin Gastroenter 2005, Sep; 39(8):737-42);

Rambaldi A., Jacobs BP, et al., Am J Gastroenterol 2005, Nov; 100 (11):2583-91;

Rambaldi A., Jacobs BP, et al., Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17; (4): CD003620

# UTILIZAREA HEPATOPROTECTOARELOR ÎN HEPATITA CRONICĂ HCV

**Categoria  
B**

**Acidul ursodeoxicolic**

- Hepatoprotectiv (stabilizează membrana celulară hepatică și mărește stabilitatea la factorii toxici)
- Anticolestatic și choleretic (facilitează pasajul bilei și excreția acizilor biliari toxici prin intestin)
- Imunomodulator (micșorează producerea de autoanticorpi și suprimă reacțiile imunopatologice)
- Litolic (dizolvă petrele colestेरice și previne formarea lor)
- Hipocolesterinemic (diminuează concentrația colesterolului în bilă)
- Antiapoptozic (micșorează apoptoza programată a celulelor hepatice)
- Antifibrotic (diminuează sinteza țesutului conjunctiv în ficat)

*Kathleen Bruce, from Journal of Midwifery & Women's Health, 02. 14. 2007; Tadataka Yamada, Willemijntje A. Hoogerwerf, Principles of Clinical Gastroenterology, 2008, 534-556*

# URSOFALK

## Categoria B

- Se recomandă gravidelor cu sindrom colestatic evident în doza de 900mg – 2g x zi
- Sub acțiunea preparatului se ameliorează semnele clinice și biochimice



Înainte și după 4 săptămâni de tratament cu Ursofalk



Kathleen Bruce, from *Journal of Midwifery & Women's Health*, 02. 14. 2007; Tadataka Yamada, Willemijntje A. Hoogerwerf, *Principles of Clinical Gastroenterology*, 2008, 534-556

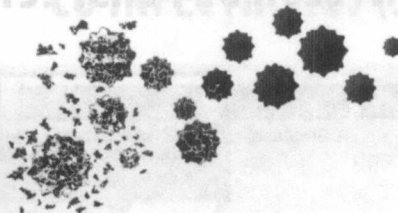
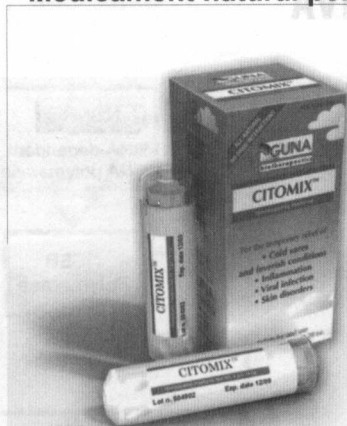
# URSOSAN

1. **Inhibă activitatea citokinelor proinflamatorii.**
2. Are **acțiune imunomodulatoare.**
3. Posedă **acțiune antiolestatică**, condiționată de stimularea exocitozei pe calea activării L-proteinkinazei dependente de calciu și de scăderea concentrației acizilor biliari toxici pentru hepatocit (colic, litocolic, dioxicolic).
4. **Reduce oxidarea peroxidică a lipidelor și stabilizează membranele mitochondriale.**
5. **Ameliorează fluxul sanguin.**



# CITOMIX per. № 11716

Medicament natural pentru tratamentul infecțiilor acute și cronice.



*Preparat combinat pentru tratamentul  
bolilor infecțioase, de etiologie  
bacteriană sau virală.  
Granule sublinguale în tuburi de 4g.*

Posedă acțiune antibacteriană și antiinflamatorie. Activează sistemul imun, provocând formarea rapidă a celulelor imunocompetente și imunoglobulinei, precum și interleukinei 1, activează răspunsul imun în infecțiile provocate de virusuri, bacterii, paraziți.

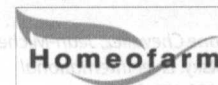
Sporește activitatea proceselor catabolice.

Contribuie la proliferarea limfocitelor, stimulează sistemul reticuloendotelial.

Efecte adverse nu au fost înregistrate.

De a se administra cu atenție în cazul bolilor reumatoide.

**Distribuitor exclusiv: "HOMEOFARM" SRL, tel.: 22 24 11**



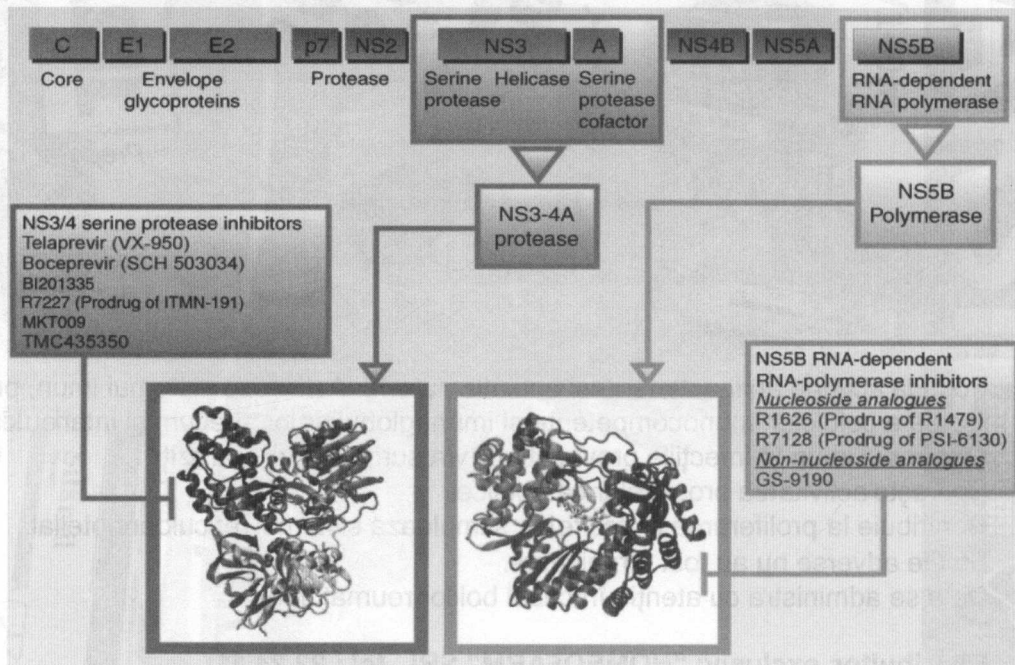


# GENOMUL HCV ȘI REGIUNILE-ȚINTĂ ALE TRATAMENTELOR DE PERSPECTIVĂ

În replicarea virusului C următoarele enzime sunt esențiale:

- proteaze NS2 - 3, NS3,4-A și
- helicaze: NS3 și NS5B RdRp.

Aceste enzime prezintă regiunile-țintă în acțiunea medicamentelor de perspectivă.



Stephane Chevaliez, Jean-Michel Pawlotsky. *Liver international* 2009; 29(s1):9-14

# PROTOCOLUL TESTĂRII PACIENȚILOR CU INFECȚIA HCV (SIMPLU)

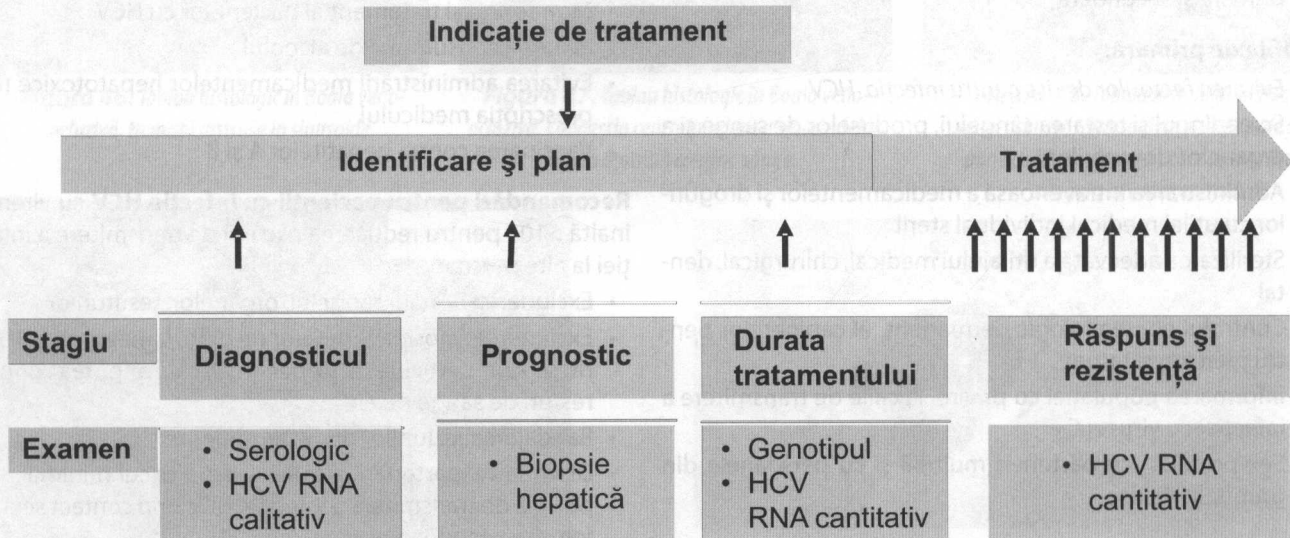


Figura 49. Modelul de testare multiplă pentru

# PROFILAXIA INFECȚIEI HCV

- Nu există profilaxie activă cu vaccin sau cu imunoglobuline specifice
- Pentru prevenirea infecției HCV se recurge la profilaxia primară și secundară

## Profilaxia primară:

- *Evitarea factorilor de risc pentru infecția HCV*
- Screeningul și testarea sângelui, produselor de sânge și a organelor donatorilor
- Administrarea intravenoasă a medicamentelor și drogurilor cu utilaj medical individual steril
- Sterilizarea adecvată a utilajului medical, chirurgical, dental
- Controlul epidemiologic permanent al cabinetelor pentru piercing și tatuaj
- Informarea populației cu privire la căile de transmitere a infecției cu virusul C
- Sex protejat cu parteneri multipli și cu persoanele din grupurile de risc.

## Profilaxia secundară:

- *Prevede măsuri de încetinire a progresării maladiei*
- Diagnostic precoce al infecției cu HCV
- Monitoring și tratament al pacienților cu HCV
- Evitarea consumului de alcoolul
- Evitarea administrării medicamentelor hepatotoxice fără prescripția medicului
- Vaccinarea contra hepatitelor A și B

**Recomandări pentru pacienții cu infecție HCV** cu viremie înaltă >106 pentru reducerea riscului de transmitere a infecției la alte persoane:

- Excluderea donării sângelui, organelor, țesuturilor
- Excluderea folosirii periutelelor de dinți, lamelor de bărbierit, sau altor articole de uz personal, care ar putea conține resturi de sânge pe ele
- Bandajarea leziunilor de pe tegumente
- Discuția cu partenerii sexuali despre riscul minimal, dar posibil, de transmitere a infecției HCV prin contact sexual, folosirea condoamelor.

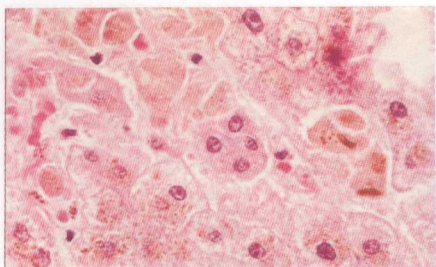
*Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of hepatitis C. 2006, Dec. 49 p.*

*WHOCDS/CSRL/LYO/2003, Hepatitis C; Pregnancy, 2008, 13; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of hepatitis C. 2006, Dec. 49 p.*

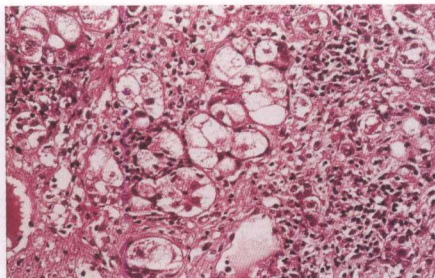
# BIBLIOGRAFIE:

1. Ana Portelinha, Ana Sofia Cerdeira, Luis Bela, Eduardo Tejera, Fatima Pinto et al. Altered alanine aminotransferase and gamma-glutamyltranspeptidase in women with history of preeclampsia association with waist-to hip ratio and body mass index. *European Journal of Gastroenterology*, 2009, Vol.21 (2): 196-200, 1-5.
2. Bedoss Pierre. Assessment of hepatitis C: non-invasive fibrosis markers and/or liver biopsy. *Liver international* 2009; 29 (s.1): 19-22.
3. Besky McCall. EASL, 2009: Vaccination against chronic HCV promises Sweeping Changes to HCV management. <http://www.medscape.com/view/article/701922>. print.
4. Deutsch M., Hadziyannis S.J. Old and emerging therapies in chronic hepatitis C: An Update. *J. Viral Hepatology*, 2008; 15 (1): 2-11.
5. Diago M., Crespo J., Olveira A., Petre R., Barcena R., et al. Clinical trial pharmacodynamics and pharmacokinetics of retreatment with fixed-dose induction of peginterferon  $\alpha$ -2a in hepatitis C virus genotype 1 true non-responder patients. *Aliment Pharmacology Ther.* 2007; 26(8): 1131-1138.
6. Dong Hyun Sinn, Seung Woon Paik, Pung Kang Jae Sook Kil, Sang Un Park et al. Disease progression and the risk factor analysis for chronic hepatitis C. *liver International*, 2008: 1478-3231, 1361-1369.
7. Dumbrava V.-T. Hepatita cronică C. *Hepatology bazata pe dovezi (Ghid practice national)*. Chisinau, 2005, p.109-129.
8. Eiichi Ogawa, Norihiro Furusya Kazuhiro Toyoda, Hiroaki Takeoka, Shiregu Otoguro et al. Transient elastography for patients with chronic hepatitis B and C virus infection: Non-invasive, quantitative assessment of liver fibrosis. *Hepatology Research*, 2007; 37: 1002-1010.
9. Esteban J.J., Silvia Sauleda, Josep Quer. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J. of Hepatology*, 2008; 48: 148-162.
10. Evangelas Cholongitas, George V. Papatheodoridis. Review Article: Novel Therapeutic Options for Chronic Hepatitis C. *Aliment Pharmacology Therapy*, 2008; 27 (10): 866-884.
11. Faisal M. Sanai, Aii Benmoussa, Hussa Al-Hussaini, Suhail Ashraf, Osama Alhaji et al. Is serum alanin transaminase level a reliable marker of histological disease in chronic hepatitis C infection. *Liver International*, 2008; ISSN: 1478-3223, 1011-1018.
12. Harald Farnik, Ulrike Mihm and Stefan Zeuzem. Optimal therapy in genotype 1 patients. *Liver International*, 2009; 29 (s1): 23-30.
13. Hitomi Sezaki, Fumitaka Suzuki, Susuke Kawamura, Hiromi Satsuji, Tetsuya Hosaka et al. Evaluation of long-term biochemical responses to combination therapy of interferon plus ribavirin in those infected with hepatitis C virus genotype 1b and high baseline viral load. *Hepatology Research*, 2007; 37: 787-792.
14. Jenny Heathcote. Retreatment of chronic hepatitis C: who and how. *Liver International* 2009; 29 (s1) 49-56
15. Jérôme Boursier, Sannick Bacq, Phillippl Halfen, Vincent Leroy, Victor de Ledingher et al. Improved diagnostic accuracy of blood tests for severe fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2009, Vol. 21(1), p.28-38, p.1-8.
16. John Dillon, Phillip Newsome, Jeremy Bugg, Peter Bramley, Sandy Elder et. al. Management of hepatitis C. A national clinical guideline. Scottish Executive Health Department. Scottish Inter collegiate Guidelines Net Work (SIGN) Web site, 2008.
17. Kyong Michang Regulatory T cells in hepatitis C virus infection. *Hepatology Research* 2007; 37: 327-330.
18. Lauril Bouck. AASLD 2008: Triple therapies offer promising results for hepatitis C. The liver Meeting 2008: 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD): Abstracts, LB16 and 243.
19. Li-Wei Chen, Rong-Nan Chien, Cho-Li Sen, Jia-Jang Chang, Ching-Jung Liu et al. therapeutic effects of Pegylated Interferon plus Ribavirin in Chronic Hepatitis C patients with occult hepatitis B virus Dual infection. *J. Gastroenterology, Hepatology*, 2010;25 (2): 259-263.
20. Maria Pina Dore, Giavanna Fattovich, Antonia R., Sepulveda, Guiseppe Realdi. Cryoglobulinemia Related to Hepatitis B C virus infection. *Dig.Dis. Sci*, 2007; 52, 897-907.

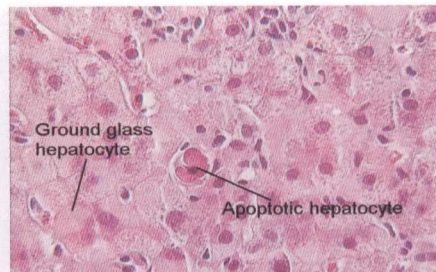
**ANEXE**



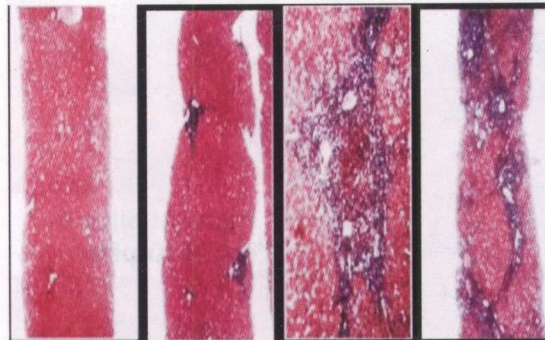
**Figura 1.** Modificări necroinflamatorii ale țesutului hepatic în HC HBV.



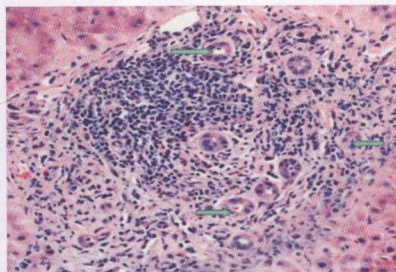
**Figura 2.** Tabloul morfologic în hepatita virală B severă: focare de necroze citolitice multilobare și fibroza inițială cu insule mici de hepatocite supraviețuite, balonate, palide, unite în rozete tubulare.



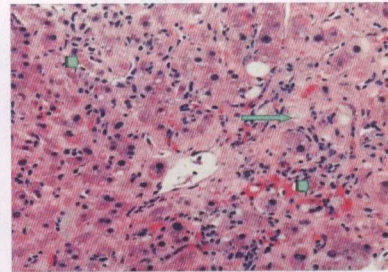
**Figura 3.** Marca histologică a infecției cronice HBV este prezența hepatocitelor "în sticla mată" ("ground glass").



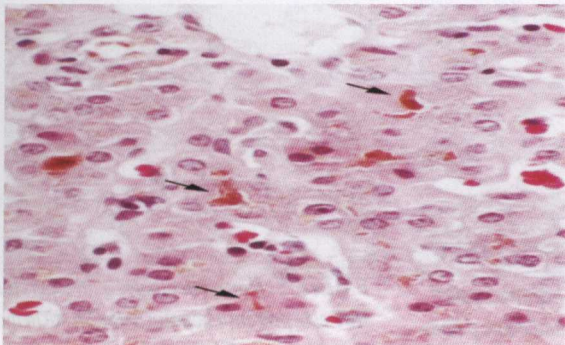
**Figura 4.** Evoluția fibrozei până la ciroză în infecția cronică HCV.



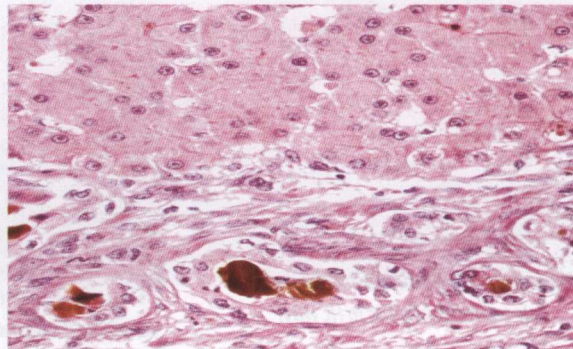
**Figura 5.** Folicul limfoid în area portală în HC HCV.



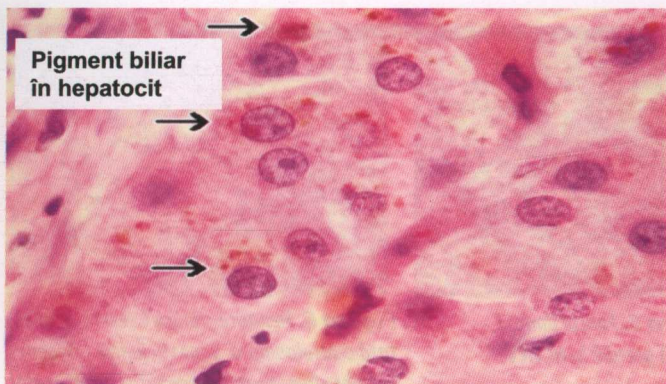
**Figura 6.** Hepatita cronică C severă cu colestată centrolobulară. Săgeata lungă – degenerescența hepatocitelui, săgeata scurtă – corpi acidofilici și focare de necroză parenchimoasă.



**Figura 7.** Colestaza intrahepatică.

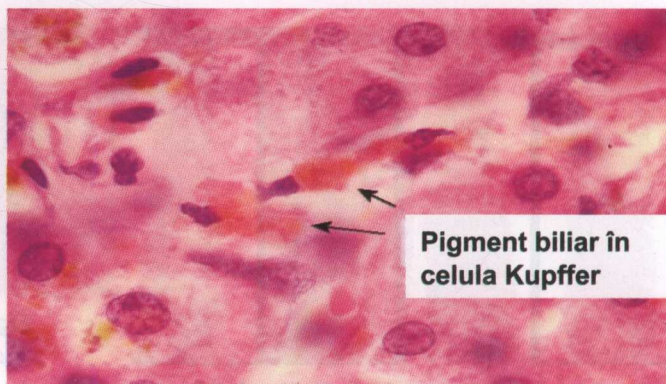


**Figura 8.** Colestaza extrahepatică.



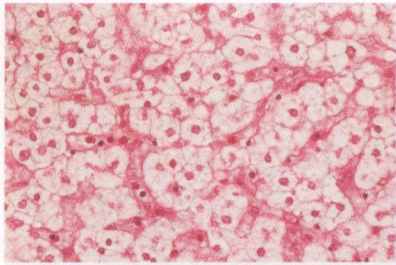
**Pigment biliar  
în hepatocit**

**Figura 9.** Colestază hepatocitară. Pigment biliar în hepatocit.

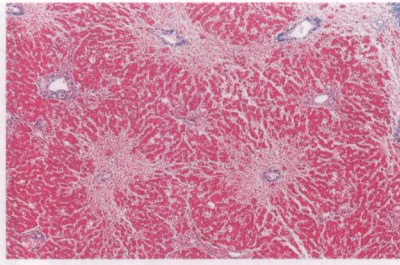


**Pigment biliar în  
celula Kupffer**

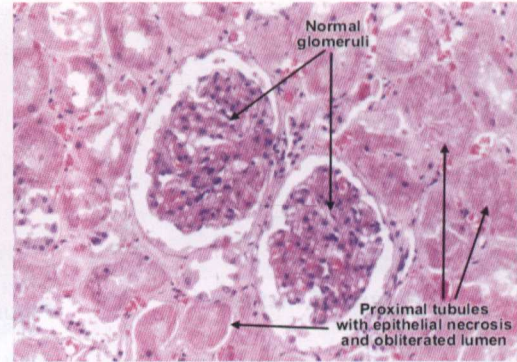
**Figura 10.** Colestază hepatocitară. Pigment biliar în celula Kupffer.



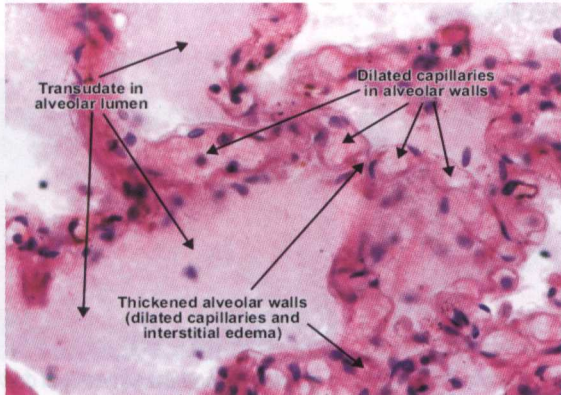
**Figura 11.** Biopsia hepatică la pacientul cu IH acută pe fundal de aspirină.



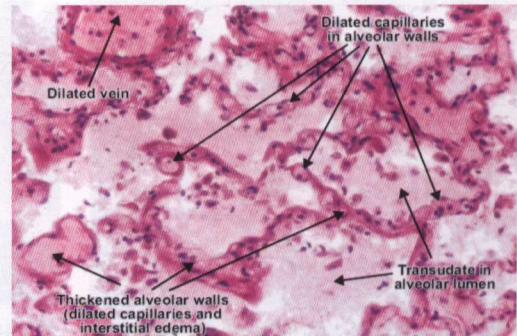
**Figura 12.** Biopsia hepatică la pacientul cu IH acută pe fundal de acetaminofen.



**Figura 13.** Tubuli proximali cu necroză epitelială și obliterarea lumenului

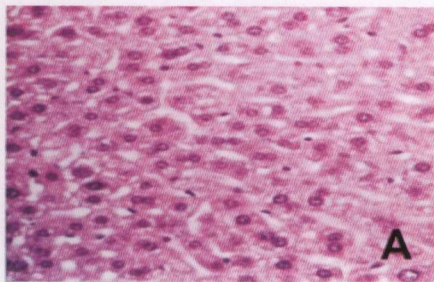


**Figura 15.** Edem pulmonar. Membrane alveolare îngroșate cu capilare dilatate. Transudat în lumenul alveolelor.

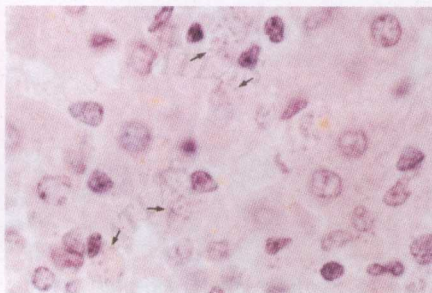


**Figura 14.** Edem pulmonar. Membrane alveolare îngroșate cu capilare dilatate.

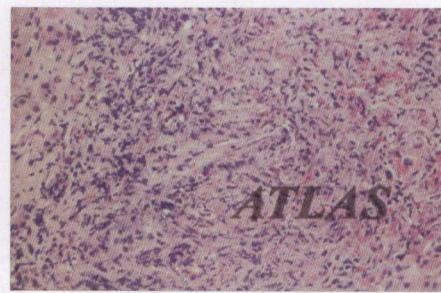




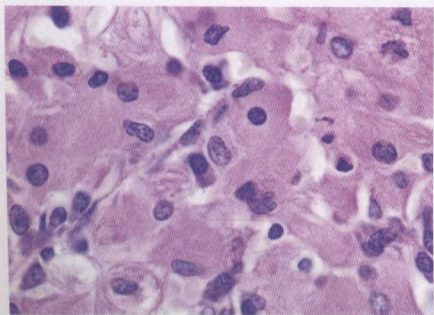
**Figura 16.** Ficat normal.



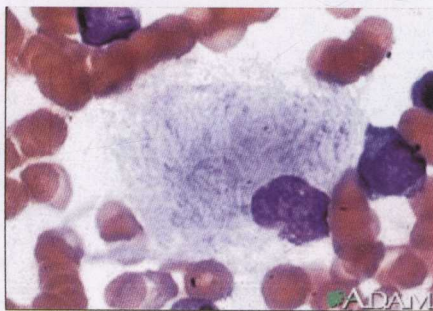
**Figura 17.** Microscopia ficatului. Celule Kupffer cu incluziuni de amastigote.



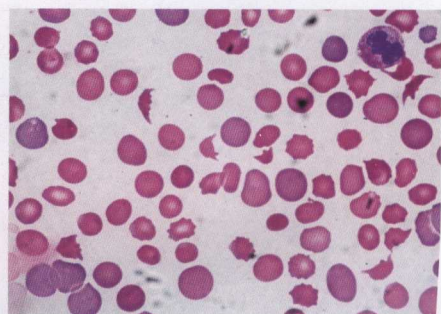
**Figura 18.** Hepatocite normale rare, predomină celule care conțin amastigote și fibroblaste.



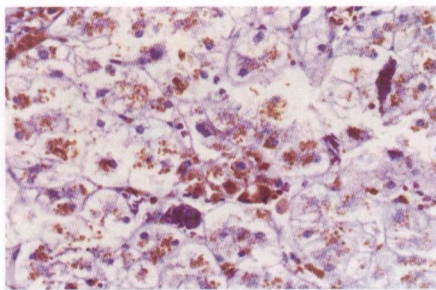
**Figura 19.** Microscopia ficatului. Boala Gaucher. Hepatocite cu exces de glucocerebrozide.



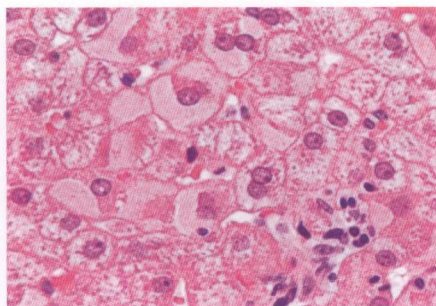
**Figura 20.** Boala Gaucher. Hepatocit balonat, nucleul deplasat spre membrană, citoplasma cu aspect de "hârtie ratatinată".



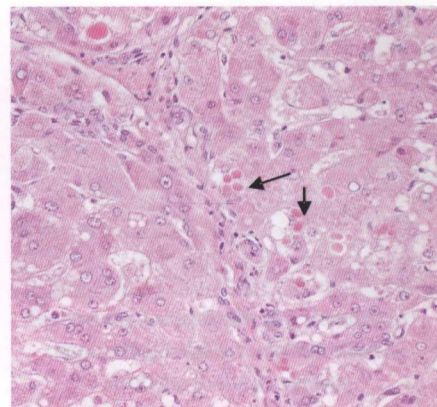
**Figura 21.** anemie hemolitică drepanocitară. Hematii galciforme.



**Figura 22.** Celule Kupffer cu acumulare de Fe



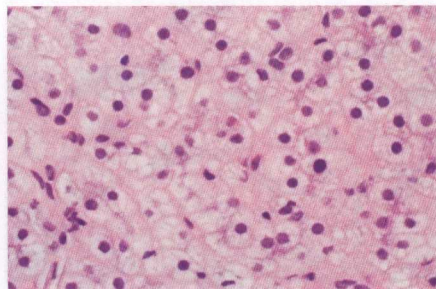
**Figura 23.** Proliferarea reticulului endoplasmatic. Tabloul histologic al pacientului care a fost mușcat de Cobră (șarpe veninos).



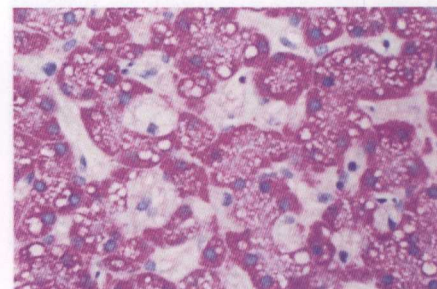
**Figura 24.** Globulele A1-antitripsină în ficat.



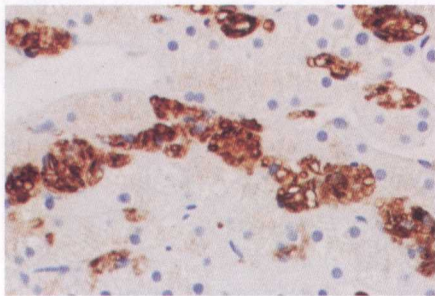
**Figura 25.** Macropreparat. Ficatul în Boala Wolman (hiperlipoproteinemie, xantomatoză ereditară).



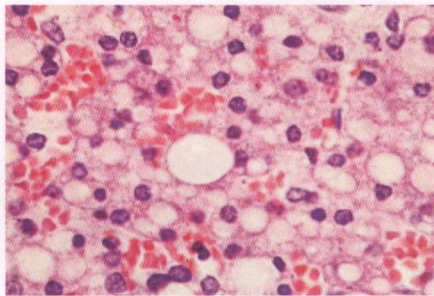
**Figura 26.** Microscopia ficatului în Boala Wolman. Secțiuni cu patern mozaic.



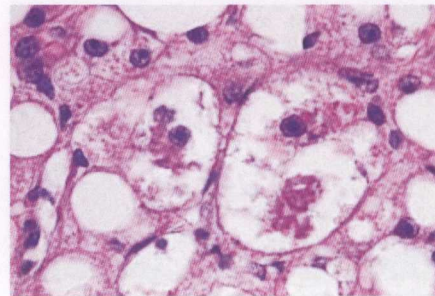
**Figura 27.** Microscopia ficatului în Boala Wolman. Celule Kupffer mărite în volum.



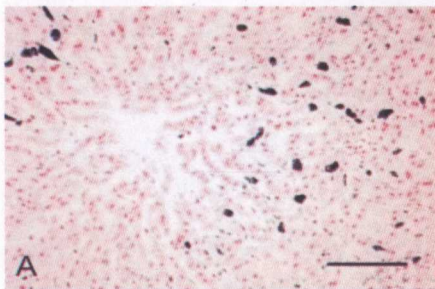
**Figura 28.** Microscopia ficatului în Boala Wolman. Celulele Kupffer conțin multiple cristale de colesterol.



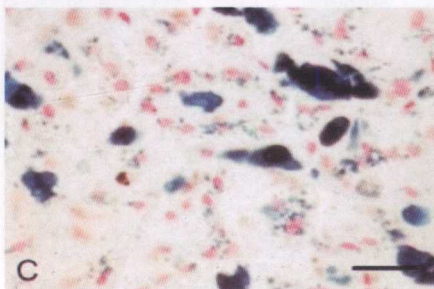
**Figura 29.** Steatoză hepatică nonalcoolică. Acumulări de picături de grăsime în hepatocite (micro-, macrovezicule).



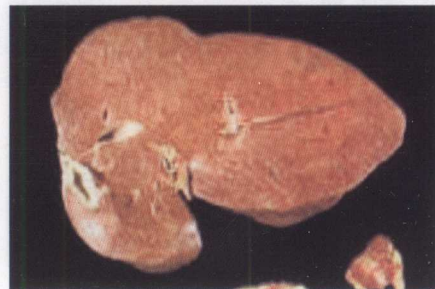
**Figura 30.** Tablu histologic în ficatul alcoolic: hepatocite balonizate, acumularea hialinului Mallori.



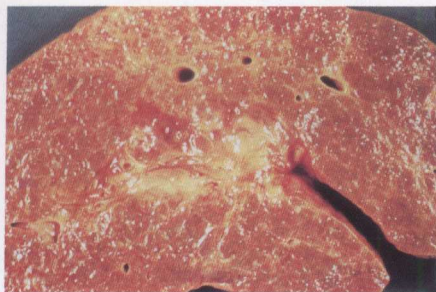
**Figura 31.** Ficat în hemocromatoză. Hemosiderina în macrofații sinusoidelor.



**Figura 32.** Ficat în hemocromatoză. Depozite granulare de hemosiderină în hepatocite.



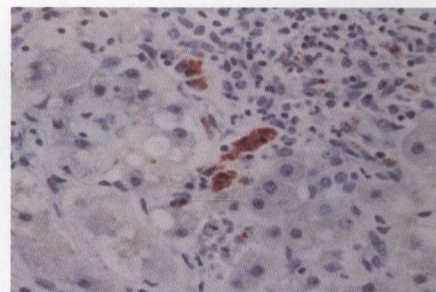
**Figura 33.** Macropreparat. Ficatul în hemocromatoză.



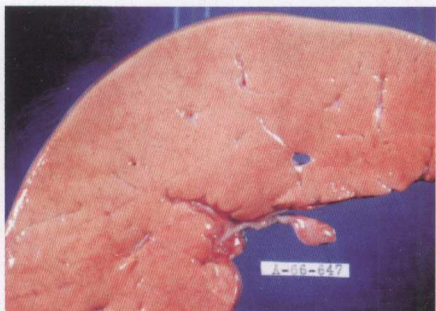
**Figura 34.** Macropreparat. Ficatul în Boala Wilson, aspect roșietic-gălbui.



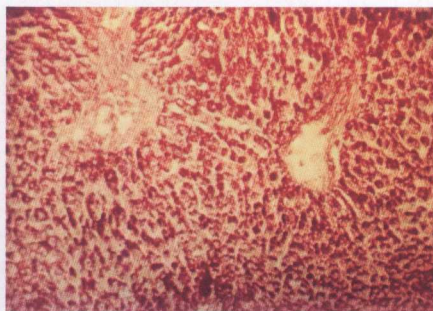
**Figura 35.** Depozite de Cu în corneea: inel Kayser-Fleisher în Boala Wilson.



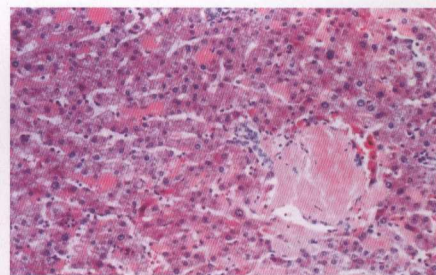
**Figura 36.** Tablou histologic în Boala Wilson, acumulare de Cu în ficat.



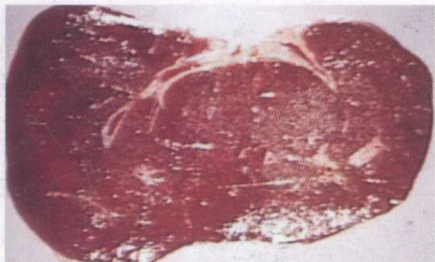
**Figura 37.** Macropreparat. Ficatul în Boala Gierke de culoare palidă, suprafață neregulată.



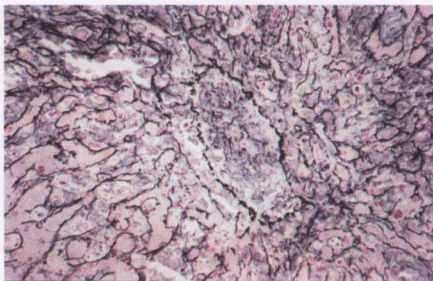
**Figura 38.** Tablou histologic în Boala Gierke. Acumulări de glicogen și trigliceride în hepatocite.



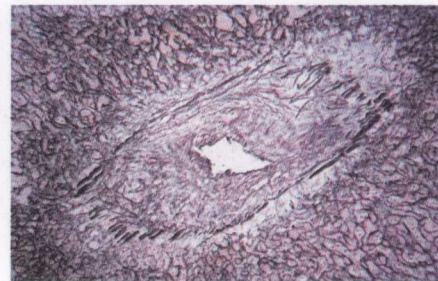
**Figura 39.** Micropreparat. Ficat cu depuneri de amiloid, acumulate între sinusoid și hepatocit, cu comprimarea canaliculelor și ducturilor biliare.



**Figura 40.** Ficat de stază (congestiv), cauzat de tromboza v.hepatice majore.



**Figura 41.** Tablou histologic în Boala veno-ocluzivă. Ocluzia venelor intrahepatice cu fibroză.



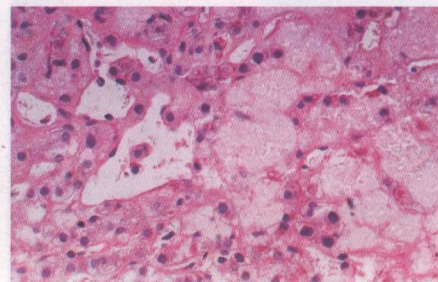
**Figura 42.** Tablou histologic în Boala veno-ocluzivă. Ocluzia venelor intrahepatice cu fibroză.



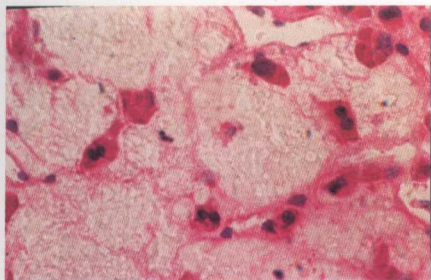
**Figura 43.** Macropreparat.  
Vene hepatice normale.



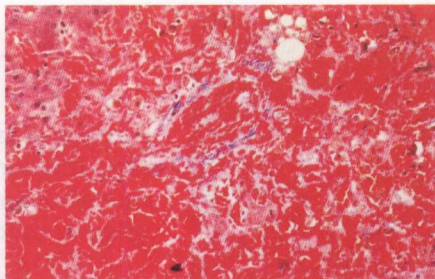
**Figura 44.** Macropreparat.  
Vene hepatice ocluzive.



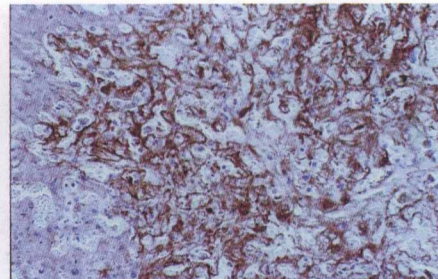
**Figura 45.** Tablou histologic în Boala veno-ocluzivă. Sinusoide congestive.



**Figura 46.** Tablou histologic în Boala veno-ocluzivă. Hematiile distruse în sinusoidale.



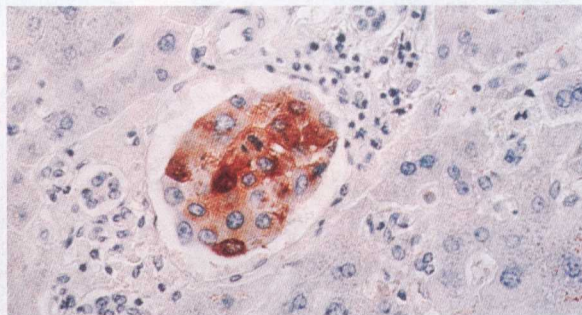
**Figura 47.** Tablou histologic în Boala veno-ocluzivă. Congestia centrolobulară a sinusoidelor. Vena centrală conține sânge.



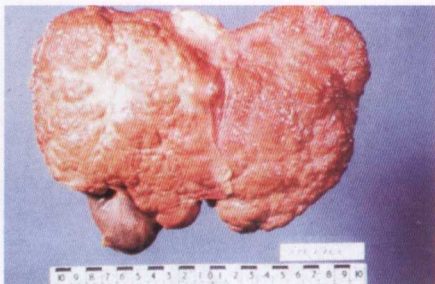
**Figura 48.** Tablou histologic în Boala veno-ocluzivă. Sinusoidale pericentrale sunt pline cu fibrină în exces, care reduce fluxul sanguin în vena centrală.



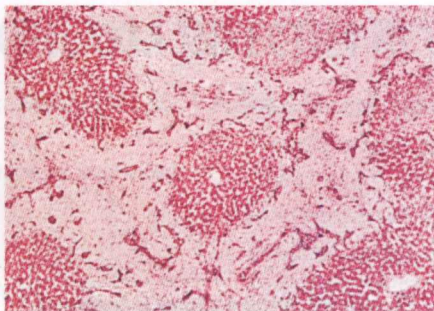
**Figura 49.** Macropreparat. Metastaze multiple hepatice, cu focar primar în regiunea corpului pancreatic.



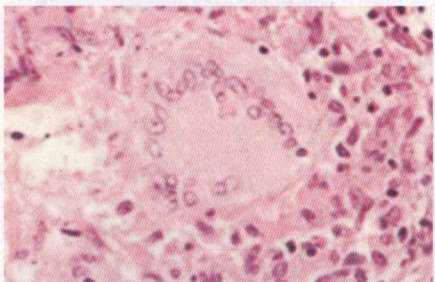
**Figura 50.** Tablou histologic. Metastaze ale cancerului mamar în ficat. Conglomerat de celule canceromatoase în tractul portal hepatic (săgeata).



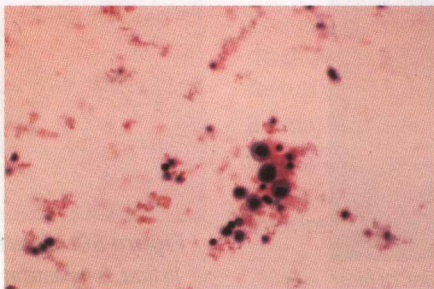
**Figura 51.** Macropreparat. *Ciroza hepatică. Arhitectonica ficatului dereglată, suprafața neregulată, cu noduli de regenerare de diferite dimensiuni*



**Figura 52.** *Ciroza hepatică. Microscopic pseudolobuli, septuri late de țesut conjunctiv, celule hepatice necrotizate perilobular, cu păstrarea celor centrolobulare.*



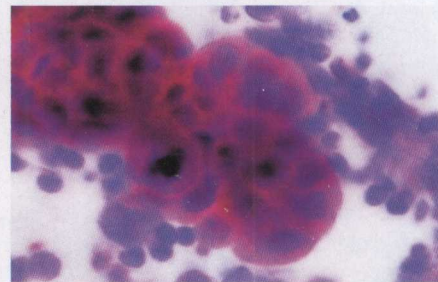
**Figura 54.** *Tablou histologic. Histiocitoza X (maladia Hand-Schuller-Christian). Celule mari histiocitare, cu citoplasmă eozinofilică, pe alocuri se determină celule multinucleare, celule gigante inflamatorii, eozinofile.*



**Figura 55.** *Microscopia lichidului ascitic.*



**Figura 53.** *Tablou histologic. Histiocitoza X (maladia Hand-Schuller-Christian).*



**Figura 56.** *Adenocarcinom ovarian. Celule atipice prezentate în clastere cu nuclee hiperchrome, neregulate în lichidul ascitic.*

Regenerarea ficatului este extraordinară.  
După legendă vulturul în fiecare zi distrugea  
ficatul titanului Prometeu, dar spre următoarea  
zi ficatul se restabiea complet.

După distrugerea hepatocitelor,  
dar cu păstrarea arhitectonicii lobulilor hepatici,  
hepatocitele rămase regenerează complet.

În cazul distrugerii lobulilor întregi, lobulii hepatici  
rămăși cresc în dimensiuni. Ei vor funcționa normal,  
numai drenajul biliar va fi afectat parțial.

Sperăm că în viitor vor apărea metode  
noi pentru regenerarea completă  
a ficatului afectat.

