

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

APECTAREA CARDIACĂ ÎN CIROZA HEPATICĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
CONF. UNIV. DR. ELENA LAURA ILIESCU**

**Student-doctorand:
DR. TOMA LETIȚIA MIHAELA**

2020

CUPRINS

LISTA CU LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE	pag 3
LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI	pag 7
INTRODUCERE	pag 10
I. PARTEA GENERALĂ	pag 15
1. Ciroza hepatică- aspecte generale	pag 15
1.1. Ciroza hepatică- mecanisme moleculare fiziopatologice	pag 15
1.1.1. Date etiologice	pag 15
1.1.2. Modificări celulare în ciroză	pag 16
1.1.3. Modificări la nivel molecular	pag 18
1.1.4. Modificări histologice	pag 21
1.2. Ciroza hepatică- aspecte clinice și paraclinice	pag 22
1.2.1. Examenul clinic în ciroză	pag 22
1.2.2. Date paraclinice în ciroză	pag 23
1.3. Complicațiile cirozei- corelații fiziopatologice și terapeutice	pag 25
1.3.1. Fiziopatologia cirozei decompensate	pag 26
1.3.2. Managementul cirozei decompensate	pag 27
2. Cardiomiopatia cirotică- epidemiologie și fiziopatologie	pag 46
2.1. Mecanisme patogenice implicate în CMC	pag 46
2.2. Disfuncția autonomă cardiacă	pag 47
2.3. Alterări membranare	pag 48
2.4. Factori cardiodepresanți umorali	pag 49
2.5. Disfuncția sistolică în cardiomiopatia cirotică	pag 50
2.6. Disfuncția diastolică în cardiomiopatia cirotică	pag 53
2.7. Anomalii electrofiziologice în cardiomiopatia cirotică	pag 54
3. Cardiomiopatia cirotică- ghidurile actuale	pag 57
3.1. Încadrarea CMC în spectrul insuficienței cardiace	pag 57
3.2. Redefinirea criteriilor CMC conform parametrilor actuali de evaluare a disfuncției cardiace - Funcția sistolică a ventriculului stâng	pag 58
3.3. Redefinirea criteriilor CMC conform parametrilor actuali de evaluare a disfuncției cardiace - Funcția diastolică a ventriculului stâng	pag 59
3.4. Markerii adiționali ai CMC	pag 62

3.4.1. Rezerva contractilă	pag 62
3.4.2. Modificări ale testelor de efort	pag 63
3.4.3. Dilatarea cavităților cardiace	pag 63
3.4.4. Disfuncția ventriculară dreaptă	pag 63
3.4.5. Biomarkeri	pag 64
3.4.6. Electrocardiografia	pag 65
3.4.7. Rezonanța magnetică cardiacă	pag 65
4. Cardiomiopatia cirotică - date clinice și paraclinice	pag 67
4.1. Date clinice	pag 67
4.2. Date paraclinice	pag 68
4.3. Hipertensiunea arterială în ciroză	pag 73
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	pag 75
5. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	pag 75
6. Pacienți și metode	pag 76
6.1. Selecția lotului	pag 76
6.2. Metodele folosite	pag 77
6.2.1. Colectarea datelor	pag 77
6.2.2. Instrumente de analiză statistică	pag 80
7. Rezultate obținute	pag 82
7.1. Analiza descriptivă a lotului de studiu și comparații cu lotul control	pag 82
7.2. Corelații clinice și paraclinice	pag 157
7.3. Corelații privind mortalitatea	pag 194
8. Discuții	pag 197
9. Concluzii și contribuții personale	pag 206
BIBLIOGRAFIE	pag 209
ANEXE	pag 244

INTRODUCERE

Deși reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, nu există date exacte despre mortalitatea și morbiditatea cirozei, atât la nivel național cât și la nivel regional și mondial, în special datorită lipsei studiilor de prevalență în zone cu prevalență ridicată, mai ales Africa [1]. La nivel mondial, cele mai frecvente etiologii ale cirozei sunt hepatitele cronice B și C, boala hepatică alcoolică (ASH) și steatohepatita non-alcoolică (NASH) [2] însă programele naționale de prevenție și tratament au condus în ultimul timp la modificarea prevalenței și incidenței acestor patologii și schimbarea paradigmei etiologiei cirozei.

Supraviețuirea pacienților cirofici depinde de gradul de compensare al hepatopatiei, prezența icterului, encefalopatiei, ascitei sau hemoragiei digestive impunând un prognostic mai rezervat. Cei mai importanți factori de prognostic sunt scorul Child-Pugh și vârsta [3]. Majoritatea pacienților cu ciroză decompensată prezintă semne de hipertensiune portală, însă aceasta poate să nu fie exprimată clinic [4]. Mulți pacienți cirofici decedază ca urmare a bolii hepatice de fond, însă determinarea exactă a cauzei decesului este o problemă complexă. Studiile efectuate pe pacienți cu insuficiență hepatică cronică acutizată au evidențiat importanța unui factor precipitant, care provoacă o cascadă a disfuncțiilor de organ și decesul pacientului [5].

Una din complicațiile cirozei este reprezentată de cardiomiopatia cirotica (CMC), descrisă pentru prima dată în urmă cu peste 60 ani [6]. Autorii descriau la acel moment asocierea cirozei cu circulația hiperdinamică, caracterizată prin debit cardiac crescut și scăderea rezistenței vasculare periferice. Ulterior s-a demonstrat faptul că disfuncția hepatică afectează nu doar circulația, ci și contractilitatea miocardului, ceea ce se manifestă printr-un răspuns hemodinamic insuficient la stres fizic (efort) sau farmacologic inițial atribuit efectului toxic direct al alcoolului [7], apoi însă descris și la pacienți cu ciroză non-alcoolică [8].

CMC se definește ca disfuncția cardiacă cronică ce asociază răspuns contractil insuficient la stres și alterarea relaxării diastolice, însoțite de anomalii electrofiziologice, la pacienți cirofici fără alte afecțiuni cardiace [9]. Datele privind prevalența CMC sunt limitate, mai ales datorită faptului că afectarea cardiacă se menține asimptomatică mult timp, cu funcție normală în repaus, și manifestări nespecifice aparute doar la stres. Se estimează că peste 50% din pacienții cu transplant hepatic au dezvoltat afectare cardiacă [10] și până la 21% din pacienți decedază din cauza afectării cardiace după transplantul hepatic [11]. La

momentul actual se consideră că toți pacienții cu ciroză Child B sau C asociază cel puțin un criteriu de CMC, în principal prelungirea intervalului QT și disfuncția diastolică, iar efectuarea ecocardiografiei sau a rezonanței magnetice cardiace sunt manevre de screening utile în decelarea afectării cardiace în ciroză [12].

Ultimele ghiduri, publicate în 2020, redefinesc CMC în contextul dezvoltării tehnicilor ecocardiografice noi (cum ar fi ecocardiografia de stres și determinarea tensiunii parietale prin tehnica speckle-tracking) și includ scăderea pragului fracției de ejeție la sub 50% precum și obligativitatea a 3 criterii de disfuncție diastolică [13]

Având în vedere aceste date, putem afirma că, deși este cunoscută de mai bine de 50 ani, definiția și semnificația prognostică a cardiomiopatiei cirotice sunt insuficient cunoscute, cu date noi ce apar în permanență în urma studiilor de monitorizare din viața reală dar și în urma tehnicilor noi folosite în evaluarea pacienților. Diagnosticul corect al CMC este esențial în monitorizarea pacienților cirolici, deoarece managementul acestor pacienți poate fi radical modificat în cazul existenței unei afectări cardiace, de la managementul medicamentos la listarea pacienților pentru transplant hepatic și evoluție ulterioară.

PARTEA GENERALĂ

Capitolul 1 al acestei lucrări are ca scop evidențierea mecanismelor fiziopatologice definitorii pentru ciroza hepatică și care integrează această patologie în spectrul bolilor cu afectare sistemică. De asemenea, sunt examinate principalele date de laborator din ciroza hepatică în scopul corelării lor ulterioare cu parametrii cardiovasculari.

Se consideră că prevalența cirozei hepatice la nivel mondial este subestimată, datorită diagnosticului complex și duratei variabile a perioadei de compensare, în care pacienții rămân asimptomatici, astfel încât probabil până la 1% din populația globală prezintă criterii histologice de ciroză [14]. Etiologia cirozei diferă în funcție de regiunea geografică. Astfel, în țările vestice predomină steatohepatita non-alcoolică și infecția cronică VHC, în timp ce în Asia și Africa predomină infecția cronică VHB [15]. De cele mai multe ori însă, este vorba despre o suprapunere de factori de risc pentru ciroză întâlniți la același pacient. Astfel, spre exemplu, consumul moderat de etanol, vârsta peste 50 ani, sexul masculin reprezintă factori de risc pentru infecția VHC, iar obezitatea, rezistența la insulină (asociată sau nu cu diabetul zaharat de tip 2), hipertensiunea arterială, dislipidemia, reprezintă factori de risc pentru apariția steatohepatitei non-alcoolice [16]. Pe lângă cele 3 cauze

frecvente ale cirozei (infecțiile cronice cu virusurile hepatitice, steatohepatita alcoolică și non-alcoolică), o serie de patologii cu componentă ereditară sau autoimună pot evolua către ciroza hepatică (boala Wilson, hemocromatoza, hepatopatiile autoimune) [17]. În condițiile unei diagnosticări eficiente a NASH și a infecției cronice VHC, puține cazuri de ciroză rămân criptogenice [15].

Deși termenul de “ciroză” definește mai degrabă un aspect histologic, diagnosticul este stabilit de cele mai multe ori pe baza datelor anamnestice, a examenului clinic și a datelor paraclinice (serologie și imagistică) [14]. Indiferent de etiologie, există anumite aspecte histologice și fiziopatologice comune tuturor cazurilor de ciroză, printre acestea numărându-se degenerarea și necroza hepatocitară, înlocuirea parenchimului hepatic normal cu țesut fibrotic și noduli de regenerare, și disfuncția hepatică [18]. Fibroza hepatică, ca precursor al cirozei, este procesul patologic definitoriu în evoluția bolilor hepatice cronice [19]. Atât celulele parenchimotoase (hepatocitele) cât și celulele non-parenchimotoase (celulele stelate, celulele epiteliale sinuoidale, celulele Kupffer) sunt implicate în patogeneza fibrozei și cirozei hepatice [17]. De asemenea, un rol deosebit de important în patogeneza cirozei îl are rețeaua complexă de citokine și căi de semnalizare care reglează activitatea celulelor stelate și fibrogenza [17].

În stadiile inițiale, ciroza este asimptomatică, iar diagnosticul este stabilit incidental pe baza datelor de laborator sau ecografice în examinările de screening pentru hepatopatii. În cazul cirozei decompensate, se poate vorbi despre semne și simptome sugestive, unele chiar cu prognostic vital, cum ar fi hemoragia variceală, ascita, peritonita bacteriană spontană, encefalopatia hepatică. Diversele mecanisme fiziopatologice implicate în apariția sindromului hepatopriv și a hipertensiunii portale stau la baza apariției manifestărilor clinice sugestive pentru ciroza hepatică și complicațiile sale.

Din punct de vedere al analizelor de laborator, anumiți parametri pot fi modificați în ciroză, exprimând atât disfuncția hepatocitară cât și hipersplenismul asociat hipertensiunii portale [14]. Evaluarea imagistică a cirozei se bazează pe ecografia abdominală, tomografia computerizată (CT) și imagistica magnetică nucleară (IRM), cu diverse tehnici de examinare. Histologia este rezervată cazurilor de etiologie incertă sau pentru diagnosticul de certitudine în cazurile controversate. Măsurarea elasticității la nivel hepatic prin Fibroscan este o tehnică non-invazivă de estimare a gradului de fibroză hepatică, ce se bazează pe viteza transmiterii unei unde elastice prin parenchimul hepatic, la nivelul a multiple puncte de acces inter și subcostale [20].

Tranziția dinspre ciroza compensată asimptomatică către ciroza decompensată are o rată de 5%-7% anual. După apariția decompensării, ciroza devine o patologie multisistemică, [3]. Manifestările clinice ale cirozei decompensate reprezintă consecința tulburărilor hemodinamice, a sindromului hiperdinamic secundar vasodilatației arteriale periferice în teritoriul splanhnic. Accentuarea acestei vasodilatații scade volemia efectivă și conduce la hipoperfuzie tisulară, rinichiul fiind cel mai afectat [21]. Scăderea volemiei stimulează mecanismele vasoconstrictoare și de retenție de sare și apă, cum ar fi sistemul renină-angiotensină-aldosteron, sistemul nervos simpatic și secreția de vasopresină. Se explică astfel manifestări cardinale ale decompensărilor, cum ar fi retenția renală de sare și apă, formarea ascitei și sindromul hepatorenal. Alte manifestări secundare anomaliilor hemodinamice sunt sindromul hepatopulmonar, creșterea riscului de șoc, scăderea răspunsului cardiovascular la stimuli vasoconstrictori fiziologici și farmacologici. În stadii avansate de decompensare, cardiomiopatia cirotică (CMC) este implicată în patogeneza hipovolemiei, debitul cardiac neputând crește suficient pentru a asigura necesarul din circulația sistemică [22].

Cunoașterea principalelor complicații ale cirozei (ascita, hidrotoraxul hepatic, hiponatremia, hemoragiile digestive, infecțiile, injuria renală, insuficiența hepatică cronică acutizată, insuficiența suprarenaliană relativă, sindromul hepatopulmonar, hipertensiunea portopulmonară), a mecanismelor lor fiziopatologice și principiilor terapeutice reprezintă un pas important în înțelegerea proceselor ce conduc la afectarea cardiovasculară din ciroză.

Capitolul 2 al lucrării se referă la mecanismele fiziopatologice specifice cardiomiopatiei cirotice (CMC). Astfel, datele din literatură sugerează că atât insuficiența hepatică cât și hipertensiunea portală reprezintă factori cauzali ai CMC. Odată cu progresia bolii hepatice, vasodilatația arterială splanhnică devine mai accentuată, până la scăderea marcată a volumului sanguin arterial efectiv, având ca efect activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a sistemului nervos simpatic [23]. Rezultatul acestor modificări este dilatarea cavităților cardiace stânga și apariția alterărilor funcționale la nivel cardiac [24]. Pe lângă factorii circulatori implicați, substanțe de tipul oxidului nitric, monoxidului de carbon și endocanabinoizilor participă la apariția disfuncției diastolice prin efectele lor inotrop negative [25]. De asemenea, inflamația asociată cirozei (asociată suprapopulării intestinale bacteriene și translocației bacteriene) exercită o stimulare constantă a sistemului imun, cu eliberare de mediatori inflamatori (citokine, specii reactive de oxigen și azot) cu efecte inhibitorii asupra funcției ventriculului stâng, atât asupra contractilității miocitelor cât

și asupra matrixului extracelular [26]. Alterări la nivelul metabolismului lipidic, cum ar fi creșterea conținutului membranar de colesterol, sunt și ele implicate în patogeneza CMC, alături de alterări ale proprietăților fizice ale membranei celulare și disfuncțiile canalelor ionice [27].

CMC prezintă atât o componentă sistolică cât și o componentă diastolică. Au fost propuse mai multe mecanisme implicate în scăderea performanței cardiace, printre care scăderea efectului cronotrop pozitiv al agenților stresori, afectarea contractilității cardiace și fenomenul de wasting al mușchilor scheletici [28]. Există însă și dovezi care sugerează că disfuncția sistolică din ciroză are o contribuție semnificativă la apariția sindromului hepatorenal [29]. Au fost elucidate mai multe mecanisme fiziopatologice implicate în apariția disfuncției sistolice. Primul este reprezentat de incompetența inotropă și cronotropă printr-un defect la nivelul căilor de semnalizare β -adrenergice cardiace. Un alt mecanism ce a suscitat un interes deosebit în studiile clinice recente are la bază efectul canabinoizilor endogeni, în special al anandamidei, asupra funcției cardiace. Nivelul seric de oxid nitric (NO) și monoxid de carbon (CO), ambele substanțe cu efecte cardiodeprimante sunt implicate în apariția CMC. Hiperactivitatea simpatică la pacienții cirofici se traduce printr-un nivel crescut al catecolaminelor. Recent s-au demonstrat corelații între această hiperactivitate simpatică și nivelurile crescute de citokine proinflamatorii, cum ar fi IL-8, IL-6, IL-1b, TNF- α și în special TGF- β .

Disfuncția diastolică se caracterizează prin alterări ale relaxării ventriculului stâng cu creșterea presiunii telediastolice ventriculare și creșterea presiunii atriale în timpul fazei de umplere tardivă [30]. Deși nu există o patogeneză clară a disfuncției diastolice în CMC, câteva mecanisme au fost propuse pentru a explica acest fenomen, printre care alterarea configurației colagenului, retenția de sodiu și activarea sistemului renină- angiotensină- aldosteron [31].

Primele anomalii electrofiziologice observate în CMC au fost prelungirea intervalului QT și alterarea cuplajului electromecanic miocardic, posibil asociate disfuncției autonome (defecte în transmiterea simpatică și inhibiție vagală) [10]. Defecte ale canalelor ionice secundare alterărilor membranare pot constitui cauza prelungirii potențialului de acțiune și respectiv a intervalului QT. Hiperactivitatea simpatică poate avea și ea rol în alungirea intervalului QT. S-a demonstrat că nivelul plasmatic de noradrenalină se corelează cu alungirea intervalului QT la pacienții cirofici iar administrarea de beta-blocant non-cardioselectiv poate scurta intervalul QT [32].

Ghidurile actuale (din 2020) și diferențele față de primele ghiduri referitoare de CMC (din 2005) sunt prezentate în capitolul 3 al lucrării. Ghidul actual recomandă evaluarea GLS („global longitudinal strain”) (cu valori normale între -18% și -22%) pentru diagnosticul disfuncției sistolice a ventriculului stâng la pacienți cirofici cu FEVS prezervată. Diagnosticul de CMC se stabilește pe baza scăderii FEVS sau a GLS în absența patologiei cardiace preexistente [13].

Criteriile de evaluare a funcției diastolice a VS au la baza detectarea presiunilor de umplere crescute ale VS, utilizând o combinație de 4 parametri:

- Viteza diastolică precoce a inelului mitral septal (e'septal), estimată prin Doppler tisular, cu o valoare patologică de sub 7cm/s sau viteza diastolică precoce a inelului mitral lateral, cu valoare patologică sub 10cm/s;
- Raportul E/e' peste 14 (dacă se folosește valoarea medie a e') sau peste 15 (dacă se folosește valoarea e' la nivel septal), unde E reprezintă viteza diastolică precoce transmitrală;
- Volumului indexat al atriului stâng peste 34ml/m²
- Viteza regurgitării tricuspidiene peste 2,8m/s, sugestivă pentru prezența hipertensiunii pulmonare.

Disfuncția diastolică este frecventă la pacienții vârstnici și la cei cu alte patologii, spre exemplu hipertensiune arterială, diabet zaharat sau boală cardiacă ischemică. Așadar, excluderea comorbidităților ce se pot manifesta cu disfuncție diastolică este esențială în diagnosticul CMC.

Totodată, recomandările ghidului fac referire la markeri adiționali pentru CMC, incluzând aici evaluarea rezervei contractile, modificări ale testelor de efort, evaluarea dilatării cavităților cardiace și a disfuncției ventriculare drepte, biomarkeri, modificări ECG, aspecte imagistice RM.

În practica curentă, datele clinice au utilitate limitată în diagnosticul CMC, datorită suprapunerii simptomatologiei de insuficiență cardiacă cu expresia clinică a cirozei, acesta fiind eminent stabil pe baza datelor paraclinice așa cum este dezvoltat pe larg în capitolul 4 al lucrării. Măsurarea tensiunii arteriale pe 24 ore la pacienții cirofici evidențiază o scădere a tensiunii diurne la acești pacienți comparativ cu pacienții non-cirofici, însă fără modificări semnificative ale tensiunii arteriale nocturne [33]. Alterarea relației dintre tensiunea arterială și frecvența cardiacă la acești pacienți sugerează anomalii în mecanismele reglatoare ale tensiunii arteriale, accentuate direct proporțional cu severitatea bolii hepatice

[34]. Se consideră chiar că variațiile diurne anormale ale tensiunii arteriale și activarea sistemelor neuromorale contribuie la retenția hidrică în ciroză.

Multipli biomarkeri s-au dovedit utili în demonstrarea afectării cardiace în practica clinică, în special troponina I, BNP și NTproBNP, care prezintă frecvent valori anormale la pacienții cirofici [22]. ECG poate ridica suspiciunea unei CMC în condițiile prelungirii intervalului QT (cea mai precoce și frecventă modificare) sau a variabilității sale diurne, apariției de extrasistole multiple și, în cazurile avansate, apariția blocurilor de ramură și a subdenivelării de segment ST [35]. Alungirea intervalului QT este mai pronunțată după inserția TIPS, mai ales în primele 3 luni postprocedural [36]. Acest fapt se datorează probabil translocării substanțelor cardiotoxice din circulația splanhnică în circulația sistemică prin shunt, afectând astfel repolarizarea ventriculară și implicit intervalul QT [39]. De asemenea, hipovoltajul poate fi un semnal de alarmă la pacienții cirofici, fiind dovedită asocierea cu riscul crescut de deces la pacienți fără antecedente cardiovasculare [40]. S-a demonstrat că pacienții cu ciroză decompensată (stadiile Child B și C) prezintă valori crescute ale QTc și valori mai scăzute ale Tpe comparativ cu pacienții cu hepatită cronică; aceste valori au putut fi asociate cu nivelul seric de albumină, de bilirubină și de amoniac (ca markeri pentru disfuncția hepatică) [37]. Ecocardiografia este principala metodă de diagnostic al CMC, iar rezultatele parametrilor mășurați se corelează cu severitatea disfuncției hepatice: creșterea diametrului telediastolic al VS, scăderea vitezei sistolice, scăderea ratei de deformare sistolică a VS evaluată prin Doppler tisular [38].

CONTRIBUȚII PERSONALE

Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Ipoteza de lucru se referă la posibilitatea predicției existenței cardiomiopatiei cirofice pe baza investigațiilor biologice și imagistice hepatice dar și pe baza unor criterii biologice, electrocardiografice și ecocardiografice care nu au fost incluse în indicațiile ghidului recent. Astfel, scopul studiului este de a analiza parametrii biologici, electrocardiografici și imagistici, fie că sunt sau nu încadrabili în definiția actuală a cardiomiopatiei cirofice, din perspectiva importanței diagnostice și prognostice, și a impactului lor asupra supraviețuirii pacienților cirofici.

Obiectivele secundare acestui scop, urmărite în cadrul studiului de față, sunt:

- Descrierea particularităților demografice și etiologice ale pacienților cu ciroză hepatică și cardiomiopatie cirotică (respectând definiția actuală);
- Evaluarea parametrilor biologici și imagistici (ecografie, elastografie) cu ajutorul cărora se caracterizează ciroza hepatică, precum și a scorurilor de gravitate utilizate frecvent în ciroză, în contextul prezenței cardiomiopatiei cirotice;
- Evaluarea parametrilor biologici sugestivi pentru afectarea cardiacă și corelarea lor cu diagnosticul CMC și cu gradul disfuncției hepatice;
- Evaluarea parametrilor electrocardiografici și ecocardiografici sugestivi pentru CMC și corelarea lor cu severitatea cirozei;
- Determinarea semnificației tratamentului cu principalele medicamente cardioprotectoare (beta-blocante, spironolactona, inhibitori ai sistemului renină- angiotensină- aldosteron) în diagnosticul CMC;
- Stabilirea riscului de deces în funcție de parametrii disfuncției cardiace (electrice, sistolice și diastolice) urmăriți la pacienții cu ciroză hepatică.

Pacienți și metode

Am realizat un studiu observațional, de cohortă, prospectiv, ce a inclus 345 pacienți diagnosticați cu infecție cronică VHB sau VHC, evaluați în Clinica de Medicină Internă a Institutului Clinic Fundeni în perioada septembrie 2016- septembrie 2018, și urmăriți apoi timp de un an. Lotul de studiu a fost constituit din 120 pacienți cu ciroză decompensată (clasa Child B sau C, conform ghidurilor internaționale). Lotul control a fost compus din 225 pacienți cu hepatită cronică sau ciroză compensată. Pacienții ce asociau infecție cu virusul hepatitei D nu au fost incluși, datorită absenței supresiei virale complete, ce reprezintă un stimul inflamator suplimentar care poate modifica eronat parametrii studiați. Totodată, pacienții incluși în studiu prezentau terapii medicamentoase stabile în ultimele 30 zile. Criteriile de excludere se referă la pacienți cu hepatopatii de alte etiologii, antecedente personale patologice cardiovasculare (cu excepția hipertensiunii arteriale esențiale), antecedente de malignitate, infecții acute, patologii autoimune.

S-au colectat date demografice, anamnestice (istoricul bolii hepatice, date referitoare la tratamentele curente ale pacienților), date de examen clinic (TA, ascita, encefalopatie), date de laborator (pentru evaluarea funcției hepatice, a diselectrolitemiilor, dar și NTproBNP,

noradrenalina serică și activitatea plasmatică a reninei pentru evaluarea disfuncției cardiovasculare), date ECG referitoare la prezența hipovoltajului, interval QT, interval Tpe. Au fost obținute date de imagistică hepatică: estimarea non-invazivă a fibrozei prin Fibroscan® și ecografie abdominală, alegând ca parametri diametrul venei porte și dimensiunea axului longitudinal al splinei. Datele ecocardiografice referitoare la funcția sistolică și diastolică a VS și VD au fost obținute prin Doppler 2D, precum și prin Doppler tisular. Pe baza datelor ecocardiografice obținute au fost înregistrate prezența și gradul disfuncției diastolice, precum și prezența cardiomiopatiei cirotice (folosind criteriile ghidului actual). De asemenea, am notat intervalul de timp scurs între evaluarea inițială a pacienților și momentul decesului, dacă acesta s-a petrecut în perioada de urmărire de un an.

Pentru fiecare pacient am constituit o fișă individuală, cuprinzând datele colectate. Acestea au fost ulterior introduse într-un fișier de tip Microsoft © Excel 2019, analiza statistică efectuându-se cu ajutorul programului SPSS Inc, Chicago, IL, USA, varianta 20 (Statistical Package for Social Sciences IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistical for Windows, version 20.0, Armonk, NY: IBM Corp).

Rezultate obținute

Pentru a evidenția aspectele tipice pentru ciroza decompensată, ce se pot asocia cu prezența cardiomiopatiei cirotice, am ales prezentarea datelor statistice descriptive prin comparația între lotul de studiu (pacienți cu ciroză Child B și C) notați în continuare CHILD 7-15 și lotul control (pacienți cu hepatită cronică și ciroză compensată), notați în continuare CHILD 0-6, ținând cont de scorul Child al fiecărui pacient la momentul includerii în studiu.

Vârsta pacienților cu ciroză decompensată a fost mai mare decât cea a pacienților cu hepatopatie compensată (60,44 ani versus 53,71 ani). În ambele loturi au predominant sexul feminin și etiologia VHC a cirozei. Toți pacienții din lotul de studiu prezentau insuficiență cardiacă încadrabilă în clasele NYHA I-IV, în timp ce 32,9% din pacienții din lotul control nu prezentau insuficiență cardiacă. Rezultatul testului chi-pătrat ($\chi^2=138,533$; $df=1$; $p<0,001$) ne confirmă că există o asociere semnificativă între clasa NYHA și prezența CMC, prezența CMC având o pondere din ce în ce mai mare pe măsura creșterii clasei NYHA (Figura 1, Tabel 1). Pe de altă parte prevalența HTA a fost mai mare în lotul control (48,4%) decât în lotul de studiu (30%).

Tabel 1. Frecvența CMC în funcție de clasa NYHA

<i>NYHA * Prezența cardiomiopatiei cirotice</i>						
			Prezența cardiomiopatiei cirotice		Total	
			Nu	Da		
NYHA	absența IC	Frecvența	74	0	74	
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
	clasa I NYHA	Frecvența	129	31	160	
		%	80,6%	19,4%	100,0%	
	clasa II NYHA	Frecvența	36	35	71	
		%	50,7%	49,3%	100,0%	
	clasa III NYHA	Frecvența	1	36	37	
		%	2,7%	97,3%	100,0%	
	clasa IV NYHA	Frecvența	0	3	3	
		%	0,0%	100,0%	100,0%	
	Total		Frecvența	240	105	345
			%	69,6%	30,4%	100,0%

$\chi^2=138,533$; $df=4$; $p<0,001$; Cramer's $V=0,634$

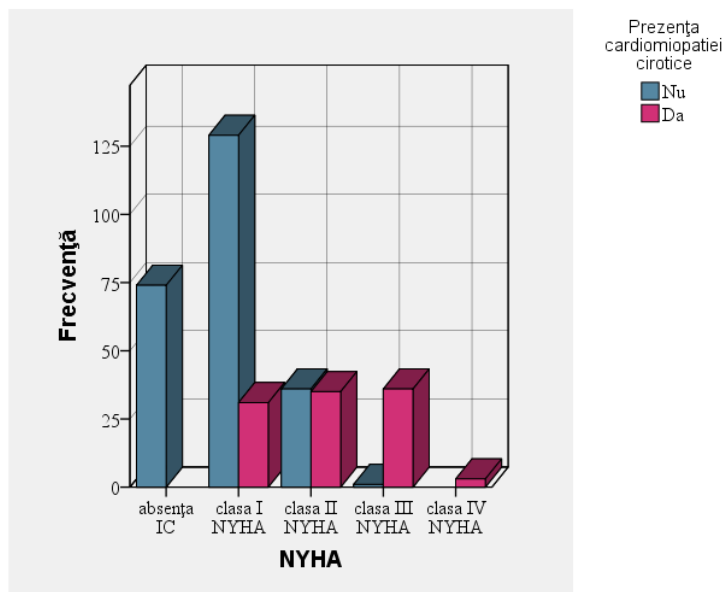


Figura 1. Distribuția pacienților cu CMC pe clase de insuficiență cardiacă

Din punct de vedere al managementului medicamentos curent al pacienților, am urmărit prezența tratamentelor cu furosemid, spironolactonă, beta-blocante precum și inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Am observat o prevalență mai mare a tratamentului diuretic și cu beta-blocant non cardio-selectiv în grupul de studiu față de grupul control.

Am evaluat de asemenea valorile parametrilor biologici ce caracterizează ciroza hepatică, sindromul hepatopriv, sindromul citolitic hepatic, sindromul colestatic, precum și tulburările de coagulare. Valorile hemoglobinei serice au fost utilizate atât pentru verificarea criteriilor de excludere cât și pentru a evidenția anemia secundară hipersplenismului. Se constată o diferență semnificativă în ceea ce privește sindromul colestatic și sindromul hepatopriv la pacienții cu ciroză decompensată față de pacienții cu boală hepatică compensată.

Pentru a exclude pacienții cu diselectrolitemii severe și tulburări ale echilibrului acido-bazic, ce ar putea influența parametrii electrocardiografici precum și funcția contractilă cardiacă, am evaluat funcția renală și ionogramele pacienților fără a se observa diferențe semnificative statistic între cele 2 loturi.

În pofida lipsei determinării la mai mulți pacienți, am constatat totuși valori crescute ale NTproBNP, noradrenalinei serice și activității plasmatice a reninei în lotul pacienților cu ciroză decompensată comparativ cu lotul control.

Hipertensiunea portală fost diagnosticată ecografic la 36% din pacienții cu boală hepatică compensată și, după cum era de așteptat, la toți pacienții cu ciroză decompensată.

Am constatat valori semnificativ crescute ale intervalului QTc la pacienții cu ciroză decompensată comparativ cu pacienții cu hepatopatii compensate (458,3ms vs 434,2ms). De asemenea, amplitudinea complexului QRS a fost mai scăzută în lotul de studiu comparativ cu lotul control, atât în derivațiile membrelor cât și în derivațiile precordiale, hipovoltajul fiind diagnosticat la 60% din pacienții din lotul de studiu și absent la toți pacienții din lotul control. Și intervalul Tpe și raportul Tpe/QTc au fost semnificativ mai scăzute la pacienții cu ciroză decompensată față de lotul control (46,03ms comparativ cu 62,8ms, respectiv 0,10 comparativ cu 0,14). 2,7% din pacienții cu hepatopatie compensată au prezentat aritmii (extrasistole ventriculare), în timp ce 33,3% din pacienții din lotul control au prezentat aritmii astfel: 10% cu extrasistole ventriculare, iar 23,3% cu extrasistole supraventriculare.

Analiza funcției sistolice ventriculare prin TAPSE nu a relevat diferențe cu semnificație statistică între cele 2 grupuri, însă FEVS a fost semnificativ mai scăzută în

grupul de studiu comparativ cu grupul control. În concordanță, valoarea undei S'septal a variat semnificativ între grupurile de studiu, în timp ce valoarea S'VD nu a prezentat diferențe semnificative. Evaluarea funcției sistolice prin indicele Tei nu a evidențiat diferențe semnificative între cele 2 grupuri, pentru VS sau pentru VD.

Funcția diastolică a ventriculului stâng a fost evaluată prin multipli parametri Doppler clasic și Doppler tisular. Dintre aceștia, raportul E/A a prezentat valori mai scăzute în grupul control față de lotul de studiu. Timpul de decelerare al undei E și timpul de relaxare izovolumetrică au fost semnificativ mai scăzuți în lotul control față de lotul de studiu (202ms față de 227ms, respectiv 78ms față de 89ms). Totodată, valorile e'septal, e'lateral și ale raportului E/e' au fost mai mari în lotul de studiu comparativ cu lotul control, semn al disfuncției diastolice ventriculare.

Determinările pentru estimarea presiunii sistolice în artera pulmonară au relevat faptul că pacienții cu ciroză decompensată prezintă valori crescute ale vitezei regurgitării tricuspidiene și ale PAPs, cu o prevalență mai mare a hipertensiunii pulmonare în lotul de studiu față de lotul control (viteze medii RT 2,83m/s față de 2,18m/s, PAPs 32,5mmHg față de 20,5mmHg, respectiv prevalența HTP de 66,7% față de 18,7%).

Atât volumul indexat al atrului stâng cât și cel al atrului drept au fost mai mari în lotul de studiu față de lotul control (34,63ml/m² față de 29,91ml/m², respectiv 48,71ml/m² față de 40,79ml/m²), în timp ce indexul de masă a ventriculului stâng nu a variat semnificativ între cele 2 loturi ale studiului.

Am constatat o prevalență mai mare a disfuncției diastolice în lotul de studiu față de lotul control. Astfel, dintre persoanele cu CHILD 0-6, 40% nu prezentau disfuncție diastolică, 42,2% aveau disfuncție diastolică gradul 1, în timp ce 17,8% se încadrau în gradul 2. În cazul persoanelor cu CHILD 7-15, 40% au fost încadrate în gradul 1 al disfuncției diastolice, iar 60% în gradul 2.

Conform definiției de ghid, prezența cardiomiopatiei cirotice s-a constatat doar la 2,7% dintre pacienții cu CHILD 0-6, în timp ce dintre pacienții cu CHILD 7-15 nu mai puțin de 82,5% prezentau cardiomiopatie cirotică. Decesul a survenit la 1,3% dintre pacienții cu CHILD 0-6 și la 8,3% dintre pacienții cu CHILD 7-15. Numărul mediu de luni de urmărire până la deces a fost în cazul pacienților din grupul cu CHILD 0-6 de 10,33 luni, în timp ce în cazul pacienților din grupul cu CHILD 7-15 a fost de 8,60 luni.

După analiza populației studiului, am evaluat corelațiile între parametrii clinici și paraclinici și prezența diagnosticului de CMC sau a anomaliilor sugestive pentru CMC.

Prezența cardiomiopatiei cirotice nu a fost asociată cu o anumită etiologie ($\chi^2=2,707$; $df=1$; $p=0,100$) (Figura 1)

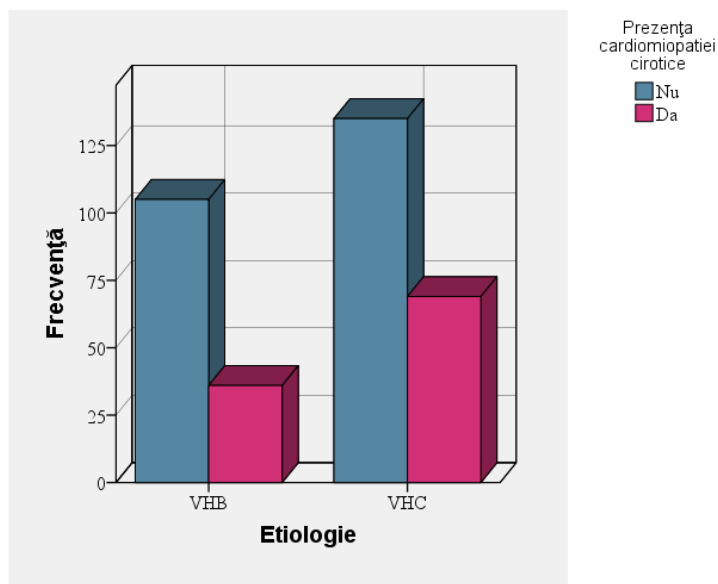


Figura 2. Prevalența CMC în funcție de etiologia hepatopatiei.

Am analizat corelațiile dintre principalele date electrocardiografice sugestive pentru cardiomiopatie și parametri biologici și imagistici ce caracterizează ciroza hepatică și indică gradul de decompensare al acesteia. Prin analiza de corelație bivariată, bazată pe coeficientul de corelație Spearman, s-a observat prezența unor corelații semnificative statistic între valoarea QTc, pe de o parte, și valorile albuminei, bilirubinei, INR, colesterolului, amoniacului, diametrului venei porte, lungimii splinei, testului FIBROSCAN, scorului CHILD și scorului MELD, pe de altă parte. În cazul corelațiilor dintre valorile QTc și valorile albuminei, precum și dintre valorile QTc și ale colesterolului, acestea sunt negative, adică o scădere a nivelului albuminei și colesterolului este însoțită de o creștere a valorii QTc și invers, o creștere a albuminei sau colesterolului este însoțită de o scădere a valorilor QTc. Celelalte corelații sunt pozitive, adică o creștere a valorilor indicatorilor menționați este însoțită de o creștere a valorilor QTc.

Aceste observații au fost evidențiate și în cazul asocierii valorii Tpe cu parametrii biologici și imagistici ai cirozei, astfel, am notat o creștere a valorii Tpe pe măsura creșterii valorilor albuminei și colesterolului și o scădere a valorii Tpe pe măsura creșterii valorilor bilirubinei, INR, amoniacului, diametrului venei porte, lungimii splinei, testului

FIBROSCAN, scorului CHILD și scorului MELD. Analiza de corelație bivariată arată prezența unor corelații semnificative statistic între raportul Tpe/QTc, pe de o parte, și valorile albuminei, bilirubinei, INR, colesterolului, amoniacului, diametrului venei porte, lungimii splinei, testului FIBROSCAN, scorului CHILD și scorului MELD, pe de altă parte. În cazul corelațiilor dintre valorile raportului Tpe/QTc și valorile albuminei, precum și dintre valorile raportului Tpe/QTc și ale colesterolului, acestea sunt negative, în timp ce celelalte corelații sunt pozitive. Intensitățile asocierii dintre variabile au un nivel ridicat.

Rezultatele analizei statistice demonstrează o diferențiere semnificativă statistic între prezența și absența hipovoltajului în ceea ce privește valorilor albuminei, bilirubinei, INR, colesterolului, amoniacului, diametrului venei porte, lungimii splinei, testului FIBROSCAN, scorului CHILD și scorului MELD, pragurile de semnificație fiind în toate cazurile mai mici de 0,001. Prin urmare, putem afirma că valorile albuminei și colesterolului sunt semnificativ mai mici în cazul prezenței hipovoltajului, în timp ce valorile bilirubinei, INR, amoniacului, diametrului venei porte, lungimii splinei, testului FIBROSCAN, scorului CHILD și scorului MELD sunt semnificativ mai mari în cazul prezenței hipovoltajului.

Analizând corelațiile dintre valoarea NTproBNP, pe de o parte, și valorile albuminei, bilirubinei, INR, colesterolului, amoniacului, diametrului venei porte, lungimii splinei, testului FIBROSCAN, scorului CHILD și scorului MELD, pe de altă parte, putem spune că între acestea există relații semnificative statistic. Intensitățile relațiilor dintre variabile sunt puternice. O scădere a nivelului albuminei sau colesterolului este însoțită de o creștere a valorii NTproBNP, în timp ce o creștere a valorilor bilirubinei, INR, amoniacului, diametrului venei porte, lungimii splinei, testului FIBROSCAN, scorului CHILD și scorului MELD este însoțită de o creștere a valorii NTproBNP.

Pe de altă parte, am constatat că valorile albuminei, colesterolului, bilirubinei, amoniacului și stiffness-ului hepatic nu influențează semnificativ valorile noradrenalinei serice. Nici scorul Child și MELD nu au un impact semnificativ asupra noradrenalinei serice. În schimb, factorii ce caracterizează hipertensiunea portală (diametrul venei porte și lungimea splinei) prezintă o relație direct proporțională cu valoarea noradrenalinei, cu intensitate statistică ridicată. Am evaluat corelațiile între activitatea plasmatică a reninei și albumina, bilirubina, INR, colesterol, amoniac, diametrul venei porte, lungimea splinei, stiffness-ul hepatic, scorurile Child și MELD, evidențiind rezultate similare cu analiza noradrenalinei, respectiv corelarea de intensitate mare dintre activitatea reninei și parametrii hipertensiunii portale (diametrul venei porte și lungimea splinei).

Parametrii ecocardiografici analizați în asocieri cu determinanții cirozei hepatice sunt reprezentați atât de măsurătorile necesare stabilirii diagnosticului de CMC (conform criteriilor vechi și ghidurilor actuale) cât și de elemente clasice în evaluarea cardiacă (FEVS, TAPSE, volumele atriale) și elemente de noutate în ecocardiografie (indice Tei).

Astfel, în ceea ce privește FEVS, analiza statistică nu a aratat corelații semnificative cu valorile albuminei serice ($p=0.560$), INR ($p=0.10$), colesterolului ($p=0.130$), diametrului venei porte ($p=0.300$), lungimii splinei ($p=0.200$), stiffness-ului hepatic ($p=0.100$). Am demonstrat corelații de intensitate mică între FEVS și valorile bilirubinei ($p=0.040$, coeficient de corelație $\rho=0.567$), amoniacului ($p=0.050$, coeficient de corelație $\rho=0.598$), precum și corelații cu scorul Child ($p=0.040$, coeficient de corelație $\rho=0.604$) și MELD ($p=0.030$, coeficient de corelație $\rho=0.793$).

De asemenea, analiza funcției sistolice a ventriculului drept prin TAPSE a arătat că această valoare se corelează cu bilirubina serică ($p=0.050$, coeficient de corelație $\rho=0.437$), amoniac ($p=0.030$, coeficient de corelație $\rho=0.867$), scorurile Child ($p=0.050$, coeficient de corelație $\rho=0.453$) și MELD ($p=0.040$, coeficient de corelație $\rho=0.518$). Nu s-au evidențiat relații semnificative statistic cu valorile albuminei serice, INR, colesterolului, dimensiunile venei porte și splinei, și stiffness-ului hepatic.

Rezultatul analizei de corelație dintre raportul E/A, pe de o parte, și valorile albuminei, bilirubinei, INR, colesterolului, amoniacului, diametrului venei porte, lungimii splinei, testului FIBROSCAN, scorului CHILD și scorului MELD, pe de altă parte, arată relații semnificative statistic, de intensitate mică sau moderată.

Analizând corelațiile dintre valoarea TDE, pe de o parte, și valorile albuminei, bilirubinei, INR, colesterolului, amoniacului, diametrului venei porte, lungimii splinei, testului FIBROSCAN, scorului CHILD și scorului MELD, pe de altă parte, putem spune că între acestea există relații semnificative statistic. Intensitățile relațiilor dintre variabile sunt puternice. O scădere a nivelului albuminei sau colesterolului este însoțită de o creștere a valorii TDE, în timp ce o creștere a valorilor bilirubinei, INR, amoniacului, diametrului venei porte, lungimii splinei, testului FIBROSCAN, scorului CHILD sau scorului MELD este însoțită de o creștere a valorii TDE.

Analiza de corelație bivariată arată prezența unor corelații semnificative statistic între valoarea TRIV, pe de o parte, și valorile albuminei, bilirubinei, INR, colesterolului, amoniacului, diametrului venei porte, lungimii splinei, testului FIBROSCAN, scorului CHILD și scorului MELD, pe de altă parte. În cazul corelațiilor dintre valorile TRIV și

valorile albuminei, precum și dintre valorile raportului TRIV și ale colesterolului, acestea sunt negative, în timp ce restul corelațiilor sunt pozitive. Intensitățile asocierii dintre variabile au un nivel ridicat.

Estimarea funcției ventriculare s-a realizat și cu ajutorul indicelui Tei pentru VS și pentru VD. Nu au fost evidențiate corelații semnificative statistic între indicele Tei pentru VS sau a indicelui Tei pentru VD și valorile albuminei serice, bilirubinei, INR, colesterolului, amoniacului, diametrului venei porte, lungimii splinei, stiffness-ului hepatic, scorului Child, și scorului MELD.

Rezultatul analizei de corelație dintre valoarea e'septal, pe de o parte, și valorile albuminei, bilirubinei, INR, colesterolului, amoniacului, diametrului venei porte, lungimii splinei, testului FIBROSCAN, scorului CHILD și scorului MELD, pe de altă parte, arată relații semnificative statistic, de intensitate ridicată. Și în cazul corelațiilor dintre valoarea e'lateral, și a raportului E/e' pe de o parte, și valorile albuminei, bilirubinei, INR, colesterolului, amoniacului, diametrului venei porte, lungimii splinei, testului FIBROSCAN, scorului CHILD și scorului MELD, pe de altă parte, se constată relații semnificative statistic, de intensitate ridicată.

Aceleași corelații semnificative statistic, de intensitate ridicată, sunt prezente și între valoarea S'septal, pe de o parte, și valorile albuminei, bilirubinei, INR, colesterolului, amoniacului, diametrului venei porte, lungimii splinei, testului FIBROSCAN, scorului CHILD și scorului MELD, pe de altă parte.

Privitor la funcția sistolică și diastolică a ventriculului drept, analiza undelor e'VD și s'VD a demonstrat corelații de intensitate mică și medie cu funcția de sinteză hepatică, parametrii hipertensiunii portale și scorurile de severitate ale cirozei.

Analiza volumelor atriale a evidențiat corelații între volumul indexat al atrului stâng și parametrii biologici și imagistici ai disfuncției hepatice, de intensitate mare. Corelațiile cu volumul indexat al atrului drept au avut semnificație statistică de intensitate mică și medie.

Pentru a verifica dacă valorile amplitudinii QRS în derivațiile membrelor și în derivațiile precordiale, ale QTc, intervalului Tpe, raportului Tpe/QTc, FEVS, TAPSE, E/A, TDE, TRIV, Tei VS, Tei VD, E'SEPT, E'LAT, E'VD, S'SEPT, S'VD, E/E'SEPT, PAPS, volumului AS, volumului AD, indexului de masă a ventriculului stâng, NTproBNP, noradrenalinei și activității plasmatice a reninei, sunt diferite sau similare la cele două grupuri (cu CHILD 0-6 și cu CHILD 7-15), am aplicat testul U a lui Mann-Whitney.

Cu excepția raportului E/A, a Tei VS, a Tei VD și a indexului de masă a ventriculului stâng, toți ceilalți indicatori se diferențiază semnificativ statistic între pacienții cu CHILD 0-6 și pacienții cu CHILD 7-15. În cazul QTC TDE, TRIV, E/E'SEPT, PAPS, volumului AS, volumului AD, NTproBNP, noradrenalinei și activității plasmatice a reninei, valorile aferente pacienților cu CHILD 0-6 sunt semnificativ mai mici decât valorile aferente pacienților cu CHILD 7-15. În cazul celorlalți indicatori (AmpQRS-D, AmpQRS-V, Interval Tpe, Tpe/QTc, FEVS, TAPSE, E/A, E'SEPT, E'LAT, E'VD, S'SEPT și S'VD), valorile aferente pacienților cu CHILD 0-6 sunt semnificativ mai mari decât în cazul pacienților cu CHILD 7-15.

Tabel 3. Corelații între scorul Child și parametrii disfuncției cardiace

<i>Statistici descriptive</i>				
	scor CHILD	N	Media	Abaterea standard
AmpQRS-D (mV)	CHILD 0-6	225	1,412	,3955
	CHILD 7-15	120	,637	,4311
AmpQRS-V (mV)	CHILD 0-6	225	2,4668	,77280
	CHILD 7-15	120	1,2425	,78330
QTC (ms)	CHILD 0-6	225	434,23	14,801
	CHILD 7-15	120	458,43	9,541
Interval Tpe (ms)	CHILD 0-6	225	62,80	12,427
	CHILD 7-15	120	46,03	2,672
Tpe/QTc	CHILD 0-6	225	,1455	,03243
	CHILD 7-15	120	,1005	,00690
FEVS (%)	CHILD 0-6	225	57,01	4,881
	CHILD 7-15	120	48,81	2,796
TAPSE (mm)	CHILD 0-6	225	20,28	1,608
	CHILD 7-15	120	17,83	1,218
E/A	CHILD 0-6	225	,9217	,29357
	CHILD 7-15	120	,7973	,07228
TDE (ms)	CHILD 0-6	225	202,22	22,252
	CHILD 7-15	120	227,75	8,060
TRIV (ms)	CHILD 0-6	225	78,33	8,242

	CHILD 7-15	120	89,16	5,069
Tei VS	CHILD 0-6	225	,4813	,09923
	CHILD 7-15	120	,4691	,09332
Tei VD	CHILD 0-6	225	,3448	,07033
	CHILD 7-15	120	,3426	,07466
E'SEPT (cm/s)	CHILD 0-6	225	9,471	2,4362
	CHILD 7-15	120	6,752	,4950
E'LAT (cm/s)	CHILD 0-6	225	11,013	2,6555
	CHILD 7-15	120	8,842	,4893
E'VD (cm/s)	CHILD 0-6	225	11,016	2,1567
	CHILD 7-15	120	8,714	,4867
S'SEPT (cm/s)	CHILD 0-6	225	7,870	1,3113
	CHILD 7-15	120	6,602	,4747
S'VD (cm/s)	CHILD 0-6	225	11,670	1,5772
	CHILD 7-15	120	9,923	,6396
E/E'SEPT	CHILD 0-6	225	7,0774	1,18359
	CHILD 7-15	120	9,8140	1,28026
PAPS (mmHG)	CHILD 0-6	225	20,5301	9,64822
	CHILD 7-15	120	32,5503	7,50574
volumul AS (ml/m2)	CHILD 0-6	225	29,91	5,780
	CHILD 7-15	120	34,63	2,583
volumul AD (ml/m2)	CHILD 0-6	225	40,79	8,078
	CHILD 7-15	120	48,71	3,520
Index de masă a ventriculului stâng (g/m2)	CHILD 0-6	225	90,47	22,011
	CHILD 7-15	120	85,59	18,926
NTPROBNP (pg/mL)	CHILD 0-6	225	565,11	389,160
	CHILD 7-15	120	3861,34	2953,924
Noradrenalina (pg/mL)	CHILD 0-6	225	1432,19	354,375
	CHILD 7-15	120	2224,42	357,477
Activitatea plasmatică a reninei (ng/mL/h)	CHILD 0-6	225	13,500	9,4549
	CHILD 7-15	120	30,900	5,0980
<i>Rezultate test^a</i>				

	Mann-Whitney U	p
AmpQRS-D (mV)	2533,000	,000
AmpQRS-V (mV)	3476,000	,000
QTC (ms)	2616,000	,000
Interval Tpe (ms)	1124,500	,000
Tpe/QTc	1025,500	,000
FEVS (%)	1629,000	,000
TAPSE (mm)	3081,500	,000
E/A	12035,000	,097
TDE (ms)	4046,000	,000
TRIV (ms)	3351,000	,000
Tei VS	12621,000	,319
Tei VD	13045,500	,606
E'SEPT (cm/s)	2785,000	,000
E'LAT (cm/s)	6914,000	,000
E'VD (cm/s)	3057,500	,000
S'SEPT (cm/s)	3407,500	,000
S'VD (cm/s)	3626,500	,000
E/E'SEPT	1944,500	,000
PAPS (mmHG)	4458,000	,000
volumul AS (ml/m2)	6815,500	,000
volumul AD (ml/m2)	4955,500	,000
Index de masă a ventriculului stâng (g/m2)	11793,500	,053
NTPROBNP (pg/mL)	452,000	,000
Noradrenalina (pg/mL)	977,000	,000
Activitatea plasmatică a reninei (ng/mL/h)	969,000	,000
a. Variabila de grupare: scor CHILD		

În cazul relației dintre scorul CHILD și prezența hipovoltajului se constată o asociere semnificativă statistic ($\chi^2=170,604$; $df=1$, $p<0.001$), de intensitate ridicată (Cramer's $V=0,703$). 60% dintre pacienții cu CHILD 7-15 au prezentat hipovoltaj, în timp ce niciunul

dintre pacienții cu CHILD 0-6 nu a prezentat hipovoltaj. Prin urmare, putem spune că prezența hipovoltajului este asociată unui scor CHILD ridicat, între 7 și 15.

Rezultatul obținut în urma aplicării testului chi-pătrat ne arată prezența unei asocieri semnificative statistic ($\chi^2=78,886$; $df=1$, $p<0.001$) între scorul CHILD și prezența hipertensiunii pulmonare. 66,7% dintre pacienții cu CHILD 7-15 au prezentat hipertensiune pulmonară, în timp ce dintre pacienții cu CHILD 0-6 doar 18,7% au prezentat hipertensiune pulmonară.

Testul Chi pătrat bivariat (χ^2) a indicat prezența unei asocieri semnificative și între scorul CHILD și prezența cardiomiopatiei cirotice ($\chi^2=235,587$; $df=1$; $p<0.001$). Astfel, am observat că 82,5% dintre pacienții cu CHILD 7-15 au prezentat cardiomiopatie cirotică, în timp ce dintre cei cu CHILD 0-6 doar 2,7% au prezentat CMC.

Ca metodologie, pentru determinarea riscului de deces a pacienților din baza de date studiată, risc estimat în funcție de variabilele independente Tpe, QTc, raport Tpe/QTc, A-QRS-D, A-QRS-V, E/e', TDE, TRIV, NTproBNP, Nora, Activ ren, IECA/BRAT= da, FEVS, Vol AS, Vol AD, masa VS, CMC=da, am folosit regresia logistică. Astfel, am evidențiat următorii factori ca având un impact semnificativ asupra creșterii mortalității pacienților:

- Scăderea valorilor Tpe
- Scăderea valorilor raportului Tpe/QTc
- Creșterea valorilor QTc
- Scăderea amplitudinii QRS în derivațiile membrelor
- Creșterea raportului E/e'
- Creșterea valorilor noradrenalinei serice și a activității plasmatice a reninei

Discuții

Definiția și impactul prognostic al cardiomiopatiei cirotice reprezintă teme de dezbateri de actualitate în domeniul hepatologiei și mai ales al transplantului hepatic. Având în vedere faptul că mai multe studii au evidențiat riscul crescut de mortalitate pre și post-transplant hepatic la pacienții ce prezintă disfuncție cardiovasculară, elaborarea unor ghiduri exacte de urmărire și management ale acestor pacienți este esențială [41, 42]. De asemenea, găsirea de noi markeri non-invazivi ce evidențiază disfuncțiile electrofiziologice, sistolică și diastolică cardiace, are o importanță deosebită în diagnosticul cardiomiopatiei cirotice, categorie aparte în spectrul insuficienței cardiace [43].

Lucrarea de față își propune o analiză a parametrilor biologici, electrocardiografici și ecocardiografici ai disfuncției cardiovasculare și raportarea lor la parametrii disfuncției hepatice (parametri de gravitate în ciroza hepatică), cu scopul de a evidenția pe de o parte categoriile de pacienți cirofici cu risc crescut de a dezvolta cardiomiopatie cirofică, și pe de altă parte, semnalele de alarmă ce pot fi exprimate cu ajutorul investigațiilor paraclinice și care pot sugera prezența unei afectări cardiace subiacente alterărilor fiziopatologice comune cirozei.

Astfel, am constatat că pacienții cu ciroză hepatică decompensată (deci susceptibili la a dezvolta CMC) au o vârstă mai avansată decât pacienții cu boală hepatică compensată, semn posibil al evoluției îndelungate a bolii hepatice [44]. Pacienții de sex feminin predomină în ambele loturi de studiu. Incidența infecției VHC a fost crescută atât la pacienții cu hepatopatie compensată cât și la cei cu boală hepatică decompensată, subliniind astfel impactul epidemiologic al VHC în România [45]. Nu s-a evidențiat un risc crescut de CMC la pacienții cu VHC comparativ cu pacienții VHB. Acest lucru dovedește încă o dată faptul că apariția CMC este legată strict de agravarea bolii hepatice, indiferent de fondul acesteia [28].

Toti pacienții cu ciroză hepatică decompensată prezentau criteriile clinice de insuficiență cardiacă, conform clasificării NYHA, în timp ce o treime din pacienții cu boală hepatică compensată nu descriau fenomene de insuficiență cardiacă. Acest lucru se poate datora faptului că simptomatologia cirozei hepatice este similară cu cea a insuficienței cardiace, ceea ce ridică probleme de diagnostic diferențial din punct de vedere clinic [12].

Având în vedere absența unei strategii specifice de tratament al CMC, am urmărit terapiile pacienților din studiu pe baza premiselor referitoare la prevalența acestor tratamente atât la pacienții cirofici cât și la pacienții cu insuficiență cardiacă (diuretice, beta-blocante și inhibitori ai sistemului renina- angiotensina- aldosteron). Analiza statistică a arătat o prevalență ridicată a CMC la pacienții ce urmează tratament diuretic ($p < 0,001$) însă aceasta poate fi pusă pe seama frecvenței ridicate a acestor tratamente în lotul de studiu (majoritatea pacienților prezentând ascită de diverse grade), fără a reprezenta un factor de risc pentru apariția CMC. Cu alte cuvinte, pacienții cu ciroză decompensată, cu necesar de tratament diuretic, asociază frecvent și CMC. Aceleași rezultate au fost obținute și în cazul pacienților tratați cu beta-blocant non-cardioselectiv; aceștia sunt pacienți cu hipertensiune portală semnificativă, ce necesită prevenția primară sau secundară a hemoragiilor digestive conform ghidurilor [44]. În schimb, tratamentul cu beta-blocante cardioselective precum și cel cu

IECA/sartani nu se asociază cu prezența CMC. Lipsa asocierii lor cu apariția CMC precum și eficiența lor dovedită în ale cardiomiopatii [13] poate sugera ipoteza că doze mici de IECA sau sartani pot preveni într-o oarecare măsură dezvoltarea CMC, însă în limitele menținerii unei tensiunii arteriale adecvate perfuziei sistemice.

După cum am menționat anterior, valorile serice ale BNP și NTproBNP s-au corelat cu prognosticul pacienților, într-o relație directă cu severitatea bolii hepatice [335]. Totuși, ghidul actual consideră ca acești parametri necesită validări ulterioare pentru a putea fi incluși în criteriile de diagnostic al CMC [13]. În analiza de față, am constatat o valoare semnificativ mai mare a NTproBNP în lotul de studiu față de lotul control. De asemenea, valorile crescute ale NTproBNP s-au corelat cu valori scăzute ale albuminei și colesterolului seric (ca markeri ai insuficienței hepatice), dar și cu valori crescute ale INR, bilirubinei și amoniacului. Interesant este faptul că și valorile crescute ale stiffness-ului hepatic, diametrului venei porte și lungimii splinei au o relație direct proporțională cu valoarea NTproBNP, cu semnificație statistică de intensitate mare. Aceste constatări sunt în concordanță cu datele din literatură [46], susținând importanța NTproBNP în predicția afectării cardiace în ciroză.

Analiza valorilor serice ale noradrenalinei și activității plasmatice a reninei, deși s-au determinat la un număr mai mic de pacienți, au evidențiat diferențe semnificative între loturile de studiu. Studii anterioare [47] au arătat că nivelurile serice ale noradrenalinei se corelează cu gradul disfuncției hepatice, însă în analiza prezentată am găsit corelații mai puternice între cele două variabile și determinanți ai hipertensiunii portale (mai degrabă decât ai insuficienței hepatocitare), respectiv lungimea splinei și diametrul venei porte. Așadar, se poate presupune că atât noradrenalina cât și activitatea plasmatică a reninei sunt influențate de alterările hemodinamice ce însoțesc ciroza hepatică, respectiv vasodilatația splahnică și vasoconstricția renală [21].

Din punct de vedere electrocardiografic, am analizat atât parametri cunoscuți a se asocia cu CMC (alungirea intervalului QTc, prezența hipovoltajului și a aritmiilor) precum și parametri recent descriși (intervalul Tpe și raportul Tpe/QTc). Am observat o valoare crescută a QTc la pacienții din lotul de studiu versus cei din lotul control și o pondere mai mare a hipovoltajului. Analiza statistică bazată pe coeficientul de corelație Spearman a evidențiat o relație negativă între valorile albuminei serice și colesterolului și alungirea intervalului QTc și prezența hipovoltajului; pe de altă parte, valori crescute ale bilirubinei, INR, amoniacului, stiffness-ului hepatic, diametrului venei porte și splinei se asociază cu

intervale QTc mai lungi și cu prezența hipovoltajului. Corelații pozitive au fost demonstrate și în asocierea cu scorurile Child și MELD. Se confirmă astfel datele din literatură, care descriu alungirea intervalului QTc și scăderea amplitudinii complexului QRS în evoluția hepatopatiilor [35, 40].

Diferențe semnificative au fost înregistrate și în cazul intervalului Tpe iar analiza bivariată a demonstrat scăderea valorii Tpe și a Tpe/QT în relație cu scăderea valorilor albuminei și colesterolului și cu creșterea valorilor bilirubinei, INR, amoniacului, stiffness-ului hepatic, diametrului venei porte, lungimii splinei, scorurilor Child și MELD. Datele din literatură de până acum au evidențiat doar modificarea Tpe și Tpe/QTc în raport cu valorile serice ale albuminei, bilirubinei și amoniacului [37]. Totodată, studiul nostru confirmă datele existente referitoare la apariția aritmiilor la pacienții cu boală hepatică în stadiu final [48].

Evaluarea ecocardiografică a cohorței de studiu a urmărit parametri sistolici și diastolici, precum și prezența hipertensiunii pulmonare și prezența și severitatea disfuncției diastolice. Valorile FEVS și TAPSE s-au corelat negativ cu valorile bilirubinei și amoniacului, precum și cu scorurile Child și MELD, fără a se evidenția corelații cu markerii de sinteză hepatică sau cu markerii hipertensiunii portale. Acest rezultat vine în completarea unui studiu din 2013, efectuat pe 109 pacienți cirofici, care nu a evidențiat diferențe ale FEVS comparativ cu un lot de subiecți sănătoși [38].

Evaluarea funcției diastolice nu a evidențiat deosebiri semnificative ale valorilor undelor E și A între cele 2 loturi. S-a evidențiat însă corelații de intensitate mică între raportul E/A și albumină, bilirubină, INR, colesterol, scor Child și MELD. Corelațiile între raportul E/A și amoniac, stiffness hepatic, lungimea splinei, diametrul venei porte sunt de intensitate medie, ceea ce presupune ca acești factori se asociază cu o frecvență mai ridicată a disfuncției diastolice de tip relaxare întârziată (cu raport E/A scăzut).

Tot din punct de vedere al funcției diastolice, o evaluare a parametrilor TDE și TRIV a demonstrat ca scăderea nivelului albuminei sau colesterolului este însoțită de o creștere a valorii TDE și TRIV, în timp ce o creștere a valorilor bilirubinei, INR, amoniacului, diametrului venei porte, lungimii splinei, testului FIBROSCAN, scorului Child și scorului MELD este însoțită de o creștere a valorii TDE sau TRIV. Toate aceste corelații au intensități ridicate, ceea ce susține conceptele ghidului din 2005 [10].

Parametri recent stabiliți pentru disfuncția cardiacă- indicii Tei pentru VS și VD nu s-au corelat cu valorile variabilelor de insuficiență hepatică și hipertensiune portală. De asemenea, nu s-au demonstrat deosebiri semnificative la pacienții cu boală hepatică

compensată comparativ cu pacienții cu ciroză decompensată, ceea ce ar sugera necesitatea unor studii populaționale care să evalueze valorile normale și patologice în contextul unei insuficiențe cardiace de tip hiperdinamic, cum este CMC. În schimb, evaluarea prin Doppler tisular a undei S' septal (marker al funcției sistolice a VS) a evidențiat diferențe semnificative statistic între lotul control și lotul de studiu, precum și corelații de intensitate ridicată cu parametrii disfuncției hepatice și scorurile de severitate. Pe de altă parte, valoarea S'VD nu a variat semnificativ între cele două loturi, ceea ce, alături de evaluarea prin TAPSE, conduce la concluzia că ventriculul drept este afectat mai puțin și mai tardiv decât ventriculul stâng în cadrul cirozei hepatice, după apariția hipertensiunii pulmonare, fiind protejat prin scăderea presarcinii sale [49].

Evaluarea undelor e' septal și e' lateral a demonstrat diferențe semnificative între lotul control și lotul pacienților cu ciroză decompensată. Criteriu de bază în paradigma noilor ghiduri pentru CMC [13], raportul E/e' septal a avut valori semnificativ mai mici în grupul control față de grupul pacienților cu ciroză decompensată, corelându-se atât cu markerii insuficienței hepatocitare cât și cu stiffness-ul hepatic, markerii ai hipertensiunii portale și scorurile de severitate a cirozei.

Considerând criteriile Mayo [13], 40% din pacienții din grupul de control nu prezentau disfuncție diastolică, în timp ce toți pacienții cu ciroză decompensată prezentau un grad de disfuncție diastolică, mai frecvent de grad 2. Excluzând pacienții cu hipertensiune arterială, prevalența disfuncției diastolice a fost de 13,33% în lotul control și 100% în lotul pacienților cu ciroză decompensată. Deși metoda diagnostică folosită se bazează pe Doppler tisular și nu pe evaluarea deformării miocardice, rezultatele sunt concordante cu cele din literatură și cu conceptul actual al CMC pentru disfuncție diastolică [38].

Așadar, conform definiției de ghid, 2,7% din pacienții cu hepatopatii compensate prezentau CMC, în timp ce 82,5% din pacienții cu ciroză decompensată îndeplineau criteriile diagnostice ale CMC. Un studiu din 2010 a situat prevalența CMC la peste 50% dintre pacienții transplantați hepatic [10] însă alți autori consideră că majoritatea pacienților cu ciroză decompensată prezintă unul sau mai multe semne de CMC (fie electrocardiografice sau ecocardiografice), date concordante cu rezultatele studiului nostru [11].

Rata de mortalitate a pacienților cu ciroză Child B sau C (8,3% la un an) este similară cu cea descrisă în literatură [50]. Studiarea parametrilor funcției cardiace și a asocierii lor cu mortalitatea a dovedit că o scădere a valorilor Tpe și raportului Tpe/QTc conduc la un risc crescut de deces. De asemenea, factori de prognostic negativ sunt scăderea amplitudinii QRS

în derivațiile membrelor (paradoxal, nu și în derivațiile precordiale), creșterea valorilor noradrenalinei serice și a activității plasmatice a reninei, precum și creșterea valorilor raportului E/e'.

Concluzii

Această lucrare pornește de la premiza că există modificări clinice, biologice, și imagistice cardiace care se asociază cu ciroza hepatică, adiacent definiției stricte a cardiomiopatiei cirotice, și își propune să evidențieze aceste criterii, conducând în final la un profil al pacientului cirotic cu afectare cardiacă. Am demonstrat astfel că:

- ✓ Agravarea hepatopatiei conduce la scăderea valorilor tensiunii arteriale, chiar și la pacienții anterior hipertensivi, și la oprirea medicației cu efecte cardioprotectoare, ceea ce poate avea impact asupra prognosticului pacienților;
- ✓ Markerii biologici ai disfuncției cardiace (NTproBNP) și circulatorii (noradrenalina serică, activitatea plasmatică a reninei) se corelează cu severitatea hepatopatiei și markerii ei specifici (de disfuncție hepatocitară și hipertensiune portală), precum și cu mortalitatea pacienților cirolici;
- ✓ Există parametri ECG ce caracterizează tulburările electrofiziologice la pacienții cirolici: intervalul QTc, hipovoltajul, intervalul Tpe și raportul Tpe/QTc. Cu excepția intervalului QTc, acești factori au un impact semnificativ asupra mortalității pacienților și pot constitui markeri diagnostici și prognostici utili;
- ✓ Funcția sistolică ventriculară în repaus nu este semnificativ afectată la pacienții cu ciroză hepatică decompensată;
- ✓ Disfuncția diastolică în ciroză poate fi evaluată atât prin flux Doppler transmitral (folosind inclusiv parametrii TRIV și TDE, actualmente excluși din ghiduri), cât și prin Doppler tisular. Raportul E/e'septal este unul din factorii determinanți pentru mortalitate.
- ✓ Volumele cavitațiilor cardiace sunt modificate la pacienții cirolici, fără a reprezenta însă factori de risc pentru mortalitate.

Profilul pacientului cirotic la care există o probabilitate mare de afectare cardiacă conține alterări ale funcției hepatocitare (scăderea valorilor albuminei, colesterolului, creșterea valorilor INR, bilirubinei, amoniacului), modificări cauzate de hipertensiunea portală (creșterea diametrului venei porte și a lungimii splinei) precum și scoruri mari de

severitate a hepatopatiei (Child și MELD). La acest tip de pacient considerăm necesară includerea în monitorizarea periodică, recomandată de ghiduri, a evaluărilor prin electrocardiografie și ecocardiografie, pentru diagnosticul precoce al modificărilor specifice afectării cardiace.

Direcția principală de continuare a acestei cercetări o reprezintă prelungirea urmăririi pacienților cu hepatopatii compensate pe durată îndelungată și evidențierea evoluției parametrilor electrocardiografici și ecocardiografici. De asemenea, utilizarea de tehnici noi pentru evaluarea funcției cardiace ar reprezenta un avantaj în înțelegerea parametrilor cu importanță crescută la acești pacienți. Scopul acestei evaluări exhaustive ar fi de elaborare a unui scor de probabilitate și de severitate a afectării cardiace în ciroză, cu impact asupra strategiei de management a acestor pacienți.

În concluzie, cardiomiopatia cirotică depășește definițiile clasice ale insuficienței cardiace, având la bază factori etio-patogenici fundamental diferiți. Elaborarea de strategii diagnostice și terapeutice pentru afectarea cardiacă în ciroza hepatică reprezintă un deziderat important în hepatologie, cu impact prognostic semnificativ, atât din punct de vedere al calității vieții pacienților, al prelungirii duratei de supraviețuire până la transplantul hepatic și prioritizării pacienților, cât și din punctul de vedere al urmăririi post-transplant și al managementului ulterior.

BIBLIOGRAFIE

1. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 70: 151–71; 2019
2. Ge PS, Runyon BA. Treatment of patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 375: 767–77; 2016
3. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology*. 44(1):217–31; 2006
4. Haukeland JW, Småstuen MC, Pålssdatter PP, Ismail M, Konopski Z, Jørgensen KK, et al. Effect of gender on mortality and causes of death in cirrhotic patients with gastroesophageal varices. A retrospective study in Norway. *PLoS ONE* 15(3): e0230263; 2020
5. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Gines P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *Journal of hepatology*. 62(1 Suppl):S131-43; 2015.
6. Kowalski H, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest*. 32:1025–1033; 1953
7. Kelbaek H, Eriksen J, Brynjolf I, Raboel A, Lund JO, Munck O, et al. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol*. 54: 852–855; 1984
8. Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, Hannan WJ, Bou-chier IA, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 22:326–332; 1995
9. Moller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut*. 57:268–278; 2008
10. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassell BW, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 56:539–549; 2010
11. Myers RP, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl*. :S44–S52; 2000
12. Baik SK, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis*. 2:15; 2007
13. Izzy M, VanWagner LB, Lin G, et al. Redefining Cirrhotic Cardiomyopathy for the Modern Era. *Hepatology*. 71(1):334-345. doi:10.1002/hep.30875; 2020
14. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 371(9615):838-851. doi:10.1016/S0140-6736(08)60383-9; 2008

15. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol.* 40(3 Suppl 1):S5–10; 2006
16. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut.* 44:874–80; 1999
17. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 20(23):7312-7324. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7312; 2014
18. Wanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med.* 124:1599–1607; 2000
19. Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepatol.* 1:1; 2002
20. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut.* 55(3):403-408. 2006
21. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 8:1151–1157;1988
22. Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Moller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11:177–186; 2014
23. Arroyo V, Terra C, Ruiz-del-Arbol L. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Ascites in Cirrhosis. Rodés J, Benhamou JP, Blei AT, Reichen J, Rizzetto M, editors. *Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice.* 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; pp. 666–710; 2008
24. Lewis FW, Adair O, Rector WG. Arterial vasodilation is not the cause of increased cardiac output in cirrhosis. *Gastroenterology.* 102:1024–1029; 1992
25. De BK, Majumdar D, Das D, Biswas PK, Mandal SK, Ray S, et al. Cardiac dysfunction in portal hypertension among patients with cirrhosis and non-cirrhotic portal fibrosis. *J Hepatol* 39:315–319; 2003
26. Prabhu SD. Cytokine-induced modulation of cardiac function. *Circ Res.* 95:1140–1153; 2004
27. Ma Z, Meddings JB, Lee SS. Membrane physical properties determine cardiac beta-adrenergic receptor function in cirrhotic rats. *Am J Physiol.* 267:G87–G93; 1994

28. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 87:9–15; 2002
29. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 42:439–447; 2005
30. Chayanupatkul M, Liangpunsakul S. Cirrhotic cardiomyopathy: review of pathophysiology and treatment. *Hepatol Int.* 8(3):308-315. doi:10.1007/s12072-014-9531-y; 2014
31. Wong F. Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatol Int.* 3:294–304; 2009
32. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Møller S. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 36:513–520; 2002
33. Møller S, Wiinberg N, Henriksen JH. Noninvasive 24-hour ambulatory arterial blood pressure monitoring in cirrhosis. *Hepatology.* 22:88–95; 1995
34. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Møller S. Arterial compliance in patients with cirrhosis: stroke volume-pulse pressure ratio as simplified index. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 280:G584–G594; 2001
35. Mocarzel LOC, Rossi MM, Miliosse BM, Lanzieri PG, Gismondi RA. Cirrhotic Cardiomyopathy: A New Clinical Phenotype. *Arq Bras Cardiol.* 108(6):564-568. doi:10.5935/abc.20170066; 2017
36. Trevisani F, Merli M, Savelli F, Valeriano V, Zambruni A, Riggio O, et al. QT interval in patients with non-cirrhotic portal hypertension and in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic porto-systemic shunt. *J Hepatol.* 38:461–46; 2003
37. Toma L, Stanciu AM, Zgura A, Bacalbasa N, Diaconu C, Iliescu L. Electrocardiographic Changes in Liver Cirrhosis-Clues for Cirrhotic Cardiomyopathy. *Medicina (Kaunas);*56(2):68. Published 2020 Feb 10. doi:10.3390/medicina56020068; 2020
38. Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, et al. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: a tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int.* 33:1158–1165; 2013
39. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut.* 56(6):869-875. doi:10.1136/gut.2006.102467; 2007
40. Pietrasik G, Zareba W. QRS fragmentation: diagnostic and prognostic significance. *Cardiol J* 19:114–121; 2012

41. Ruiz-del-Arbol L, Achecar L, Serradilla R, Rodriguez-Gandia MA, Rivero M, Garrido E, et al. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. *Hepatology* 58:1732–1741; 2013
42. Saner FH, Neumann T, Canbay A, Treckmann JW, Hartmann M, Goerlinger K, et al. High brain-natriuretic peptide level predicts cirrhotic cardiomyopathy in liver transplant patients. *Transpl Int* 24:425–432; 2011
43. Shah AM, Claggett B, Loehr LR, Chang PP, Matsushita K, Kitzman D, et al. Heart failure stages among older adults in the community: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 135: 224- 240; 2017
44. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>; 2018
45. Iliescu L., Mercan-Stanciu A., Toma L., Dodot M., Isac T., Grumeza M. All Oral Antiviral Treatment with Paritaprevir/Ombitasvir/Ritonavir and Dasabuvir in Chronic HCV Infection—Real Life Experience. *Proc. 35th Balk. Med. Week.* 138–143; 2018
46. Grewal J, McKelvie RS, Persson H, Tait P, Carlsson J, Swedberg K, et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide to predict cardiovascular outcomes in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 102: 733- 737; 2008
47. Ruiz-del-Árbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol.* 21(41):11502-11521; 2015
48. VanWagner LB, Serper M, Kang R, Levitsky J, Hohmann S, Abecassis M, et al. Factors associated with major adverse cardiovascular events after liver transplantation among a national sample. *Am J Transplant* 16: 2684- 2694; 2016
49. Reddy YNV, Melenovsky V, Redfield MM, Nishimura RA, Borlaug BA. High-output heart failure: a 15-year experience. *J Am Coll Cardiol* 68: 473- 482; 2016
50. de Franchis R, Primignani M. Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am.* 21:85–101; 1992

LISTA CU LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. **Toma L.**, Stanciu AM, Zgura A, Bacalbasa N, Diaconu C, Iliescu L. Electrocardiographic Changes in Liver Cirrhosis-Clues for Cirrhotic Cardiomyopathy. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(2):68. Published 2020 Feb 10. doi:10.3390/medicina56020068; IF: 1,205
<https://www.mdpi.com/1010-660X/56/2/68>
2. **Toma, L.**, Mercan-Stanciu, A., Zgura, A., Bacalbasa, N., Diaconu, C., & Iliescu, L. (2020). Evolution of arterial hypertension in patients with hepatitis C virus cirrhosis after antiviral treatment. *International Journal of Advances in Medicine*, 7(9), 1302-1306. doi:<http://dx.doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20203592>
<https://www.ijmedicine.com/index.php/ijam/article/view/2453>
3. Iliescu L, Mercan-Stanciu A, Ioanițescu E.S, **Toma L.** Hepatitis C–Associated B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Pictorial Review. *Ultrasound Quarterly*: September 2018 - Volume 34 -Issue 3 -p 156–166 IF: 1,021
https://journals.lww.com/ultrasound-quarterly/Abstract/2018/09000/Hepatitis_C_Associated_B_cell_Non_Hodgkin.9.aspx
4. Iliescu L, **Toma L**, Mercan-Stanciu A, Grumeza M, Dodot M, Isac T, Ioanițescu S. Budd-Chiari syndrome - various etiologies and imagistic findings. A pictorial review. *Med Ultrason* 2019;0, 1-5. DOI: 10.11152/mu-1921 IF= 1,674
<https://www.medultrason.ro/medultrason/index.php/medultrason/article/view/1921>
5. Iliescu L, **Toma L**, Mercan-Stanciu A, Grumeza M, Ioanițescu S. Contrast-Enhanced Ultrasonography in the Diagnosis of Portal Vein Thrombosis: A Pictorial Review. *Ultrasound Q*. 2019 May 9. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000451 IF: 1.021
https://journals.lww.com/ultrasound-quarterly/Abstract/2019/12000/Contrast_Enhanced_Ultrasonography_in_the_Diagnosis.1.aspx

6. Iliescu, E.L., Mercan-Stanciu, A. **Toma L.** Safety and efficacy of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C in patients with chronic kidney disease. BMC Nephrol 21, 21 (2020). IF- 2.088
<https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-020-1687-1>
7. Iliescu L., Mercan-Stanciu A., **Toma L.**, Dodot M., Isac T., Grumeza M. All Oral Antiviral Treatment with Paritaprevir/Ombitasvir/Ritonavir and Dasabuvir in Chronic HCV Infection—Real Life Experience. Proc. 35th Balk. Med. Week. 138–143; 2018 ISBN 978-88-85813-23-6
8. Iliescu EL, Grumeza M, Mercan A, **Toma L.**, Dodot M, Isac T, The Impact Of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir With Dasabuvir In Patients With HCV Associated Cryoglobulinemia- Experience Of A Single Center. Gastroenterology, Vol. 156, Issue 6, S-1232. IF: 20,773 Digestive Disease Week, May 2019, San Diego, USA
9. Iliescu L, Dodot M, **Toma L.**, Mercan A, Grumeza M, Toma M, Dumitru R, Grasu M, Conventional versus drug eluting beads chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma-short term impact on liver function and chemoembolization related-symptoms. Proceedings of The 12th ILCA Conference, pag 94, P202 ILCA Londra, UK, septembrie 2018
10. L. Iliescu, S. Ioanițescu, **L. Toma**, M. Baciu Ureche, A. Mercan, C. Iancu, M. Dodot. Management of patients with kidney disease in the setting of interferon-free treatment for chronic HCV infection. Journal of Hepatology 2018 vol. 68 | S260-S261 IF: IF 18.946. Poster-The International Liver Congress 2018, 15 aprilie 2018, Paris, France
11. L. Iliescu, S. Ioanițescu, **L. Toma**, M. Baciu Ureche, A. Mercan, C. Iancu, M. Dodot, R. Dumitru. Particularities of hepatocellular carcinoma on chronic hepatitis C in the era of all-oral antiviral treatment. Journal of Hepatology 2018 vol. 68 | S365–S604 IF: 18.946 The International Liver Congress 2018, 15 Aprilie 2018, Paris, France