



ŞCOALA DOCTORALĂ INTERDISCIPLINARĂ

Facultatea de Medicină

Dragoş LUPU

Afectarea cardiovasculară în ciroza hepatică

Cardiovascular impairment in hepatic cirrhosis

REZUMAT

Conducător științific

Prof.dr. Laurențiu Nedelcu

BRAȘOV, 2024



CUPRINS

LISTĂ ABREVIERI.....	4
REZUMAT.....	7
1. INTRODUCERE. MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI.....	9
2. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	10
2.1.CIROZA HEPATICĂ.....	10
2.1.1. ASPECTE GENERALE.....	10
2.1.2. ASPECTE MORFOPATOLOGICE.....	10
2.1.3. ASPECTE CLINICE.....	10
2.1.4. ASPECTE PARACLINICE.....	10
2.1.5. STADIALIZARE ȘI PROGNOȘTIC.....	11
2.1.6. TRATAMENT.....	11
2.1.7. AFECTAREA EXTRAHEPATICĂ ȘI COMPLICAȚII.....	11
2.2. CARDIOMIOPATIA CIROTICĂ.....	12
2.2.1. DATE GENERALE.....	12
2.2.2. MECANISME FIZIOPATOLOGICE.....	12
2.2.3. DIAGNOSTIC	12
2.2.3.1.DISFUNȚIA SISTOLICĂ.....	13
2.2.3.2.DISFUNȚIA DIAȘTOLICĂ.....	13
2.2.3.3.MODIFICĂRI ELECTROFIZIOLOGICE.....	14
2.2.3.4. BIOMARKERI.....	14



2.2.4. ANOMALIILE VASCULARE DIN CIROZA HEPATICĂ.....	14
2.2.5. TRATAMENT.....	15
3. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	16
3.1. STUDIUL 1 - Afectarea cardiacă la pacienții cu ciroză hepatică estimată prin parametri ecocardiografici de disfuncție sistolică și diastolică. O comparație între parametri clasici și noi.....	16
3.2. STUDIUL 2 - Evaluarea disfuncției autonome la pacienții cirofici prin diverși parametrii electrofiziologici.....	20
3.3. STUDIUL 3 - Disfuncția endotelială vasculară evaluată prin ecografie doppler vascular: o comparație între pacienții cu ciroză hepatică și un lot martor.....	24
4. CONCLUZII FINALE.....	28
5. ELEMENTE DE ORIGINALITATE.....	30
6. LIMITE.....	31
7. DIRECȚII VIITOARE.....	32
BIBLIOGRAFIE.....	33
LISTA DE PUBLICAȚII.....	39
DECLARAȚIE DE AUTENTICITATE.....	40

LISTA CU ABREVIERI ŞI SIMBOLURI

A – VELOCITATEA DIASTOLICĂ A CONTRACŢIEI ATRIALE

AST – ASPARTAT AMINO TRANSFERAZA

ALT – ALANIN AMINO TRANSFERAZA

ATP – ADENOZIN TRIFOSFAT

ASE – SOCIETATEA AMERICANĂ DE ECOCARDIOGRAFIE

AS – ATRIUL STÂNG

AVC – ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL

BNP – PEPTID NATRIURETIC DE TIP B

CMC – CARDIOMIOPATIA CIROTICĂ

CH – CIROZA HEPATICĂ

CES – CELULELE ENDOTELIALE SINUSOIDALE

cGMP – CICLIC GUANOZIN MONOFOSFAT

CK – CELULELE KUPFFER

CHS – CELULELE STELATE HEPATICE

CT – TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ

cAMP – CICLIC ADENOZIN MONO FOSFAT

CO – MONOXID DE CARBON

EACVI – ASOCIATIA EUROPEANĂ DE IMAGISTICĂ CARDIOVASCULARĂ

e¹ - VELOCITATEA PROTODIASTOLICA A INELULUI MITRAL

E – VELOCITATEA DIASTOLICĂ PRECOCE A INFLUXULUI MITRAL

ECG - ELECTROCARDIOGRAMA

EDS – ENDOSCOPIE DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ

EH – ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

eNOS – NO SINTETAZĂ ENDOTELIALĂ

ET1 – ENDOTELINA 1

E/A – RAPORTUL DINTRE VELOCITATEA MAXIMĂ A UMPLERII DIASTOLICE PRECOCE ŞI CEA A CONTRACŢIEI ATRIALE

FA – FOSFATAZA ALCALINĂ

FE – FRACTIA DE EJECTIE A VENTRICULULUI STÂNG

FGNA – FICAT GRAS NON-ALCOOLIC

GGT – GAMA GLUTAMIL TRANSFERAZA

GLS – STRAIN GLOBAL LONGITUDINAL

HPP – HIPERTENSIUNE PORTOPULMONARĂ

iNOS – NO SINTETAZĂ INDUCTIBILĂ

LBF – FLUXUL SANGUIN UNUI MEMBRU INFERIOR

LVC – CONDUCTANŢA VASCULARĂ LA NIVELUL MEMBRULUI INFERIOR

L-NMMA – N OMEGA MONOMETIL L ARGININĂ

mmHG – MILIMETRI COLOANĂ DE MERCUR

MAPK – PROTEIN KINAZELE MITOGEN ACTIVATE

NOS – NO SINTETAZA

nNOS – NO SINTETAZĂ NEURONALĂ

NO – OXID NITRIC

PBS – PERITONITĂ BACTERIALĂ SPONTANĂ

PMVH – PRESIUNEA MEDIE ÎN VENA HEPATICĂ

PT – TIMP DE PROTROMBINĂ

RyR2 – RECEPTOR DE RIANODINĂ DE TIP 2

RR – DISTANȚA DINTRE DOUA UNDE R MĂSURATA ECG

RMN – REZONANȚA MAGNETICĂ NUCLEARĂ

RT – REGURGITAREA TRICUSPIDIANĂ

SPTI – ȘUNT PORTOSISTEMIC TRANSJUGULAR INTRAHEPATIC

SHR – SINDROMUL HEPATORENAL

SHP – SINDROMUL HEPATOPULMONAR

SRAA – SISTEMUL RENINĂ ANGIOTENSINĂ ALDOSTERON

sPLM – MIȘCAREA PASIVĂ A UNUI MEMBRU INFERIOR

TDI – ECOGRAFIE DOPPLER TISULAR

TNF α - FACTORUL DE NECROZA TUMORALĂ ALPHA

VS – VENTRICULUL STANG

VIAS – VOLUMUL INDEXAT AL ATRIULUI STÂNG

VFC – VARIABILITATEA FRECVENȚEI CARDIACE

REZUMAT

Introducere: Datorită prevalenței în creștere a cirozei hepatice la nivel global, se remarcă nevoia de o mai bună cunoaștere a repercursiunilor acesteia asupra sistemului cardiovascular. Deși există numeroase studii în literatură care abordează acest subiect, este nevoie de o mai bună înțelegere în ceea ce privește afectarea cordului dar și în ceea ce privește afectarea sistemului vascular periferic la pacienții cu boală hepatică terminală. Cardiomiopatia cirotică este definită cel mai recent prin prezența disfuncției sistolice la efort, a disfuncției diastolice și a modificărilor electrofiziologice. Impactul acestor afecțiuni este unul nefavorabil pentru pacient, în special în perioada post transplant hepatic. Astfel, o diagnosticare mai precisă și mai precoce a cardiomiopatiei cirotice precum și a disfuncției endoteliale vasculare ar putea juca un rol important în evaluarea cirotici cu potențiale implicații prognostice pentru pacienți și posibile implicații la nivelul politicilor de sănătate publică.

Obiective: Lucrarea de doctorat are ca scop o mai bună înțelegere a cardiomiopatiei cirotice prin definirea și compararea diferiților parametri de disfuncție sistolică și diastolică și evaluarea disfuncției autonome prin diverși parametri. De asemenea își propune și studierea în profunzime a disfuncției endoteliale vasculare periferice prin utilizarea unor elemente cu acuratețe crescută în estimarea acesteia

Materiale și metode: Lucrarea de doctorat a cuprins trei studii de cercetare separate. Colectarea datelor a avut avizul comisiei de etică și a fost efectuată în perioada noiembrie 2019-martie 2024. Primul studiu a evaluat diverși parametri de disfuncție sistolică și diastolică la efort pe un lot de 70 pacienți cu ciroză hepatică. S-au comparat parametrii utilizați și s-a analizat din punct de vedere statistic acuratețea lor dar și corelarea acestora cu severitatea bolii hepatice. În al doilea studiu, accentul a fost pus pe evaluarea alterărilor electrofiziologice pe un eșantion de 60 pacienți cu ciroză hepatică și compararea cu un lot martor de 50 de pacienți fără nici o patologie cunoscută. Pentru o mai bună înțelegere, s-au utilizat diverse variabile pentru urmărirea pacienților în diverse situații (repauș, manevre de stimulare parasimpatică, în timpul efortului fizic și post efort dar și cu ajutorul monitorizării pe 24 de ore). Al treilea studiu a evaluat disfuncția endotelială vasculară prin diverse metode (LBF – fluxul sanguin la nivelul membrului inferior și LVC – conductanța vasculară la nivelul membrului inferior), la repauș și la efort, pe un lot de 78 de pacienți cu ciroză hepatică și s-a efectuat compararea lor cu un lot martor de 30 de pacienți precum și comparații între subgrupuri în funcție de etiologia cirozei și scorul APRI. Rezultatele studiilor au fost analizate statistic prin diverse metode specifice.

Rezultate: Rezultatele primului studiu au arătat că indicele TEI este o metodă sensibilă și specifică în detectarea disfuncției sistolice comparativ cu fracția de ejeție a ventriculului stâng și că acesta se corelează cu gradul de afectare hepatică. De asemenea E/Vp e un parametru superior comparativ cu E/A în diagnosticul disfuncției diastolice și că și acest parametru se corelează cu gradul de afectare hepatică. Studiul al doilea a evidențiat valori scăzute ale indicelui Valsalva, ale variabilității frecvenței cardiace pe 24 de ore, exprimate prin SDNN (deviația standard a intervalelor N-N) și a frecvenței cardiace post efort la pacienții cu ciroză comparativ cu pacienții sănătoși. Nu s-au remarcat diferențe semnificative statistice între intervalele QTc la cele două grupuri. De asemenea, nu s-au evidențiat diferențe semnificative statistice la analiza comparativă a subgrupurilor cu etiologie toxică și non toxică. Rezultatele celui de-al treilea studiu au arătat la repauș valori mai mari ale LBF și LVC doar la compararea subgrupului etiologiei etanolice cu grupul martor, fără a se constata nici o diferență semnificativă la compararea celor două grupuri principale. La efort, semnificația statistică a fost constatată și la compararea grupului principal cu grupul control precum și la compararea tuturor subgrupurilor de pacienți cirotici cu grupul de control. Pacienții cu scorul APRI peste 1.5 au avut valori mai mari ale LBF și LVC comparativ cu grupul de control și de asemenea la comparația cu cei cu scor APRI sub 1.5. Rezultatele LVC au fost în concordanță cu cele LBF.

Discuții: Lucrarea de față oferă o investigație cuprinzătoare privind diagnosticul cardiomiopatiei cirotice și al disfuncției endoteliale vasculare prin metode multiple. Primul studiu a arătat că ambii parametri de disfuncție sistolică (FE și indicele TEI) au avut valori normale la repaus. Este o descoperire concordantă cu datele existente în literatură și poate fi explicată parțial prin vasodilatația sistemică omniprezentă în ciroza hepatică, aceasta generând o postsarcină scăzută. Acest lucru constituie o dovadă în plus că diagnosticul cardiomiopatiei cirotice este unul extrem de dificil bazându-ne strict pe determinări ecografice la repaus. La analiza statistică a indicelui TEI, s-a remarcat o corelație pozitivă între disfuncția sistolică și severitatea bolii hepatice, descoperire susținută de semnificația statistică întrunită. Acest rezultat este concordant cu datele din studiile precedente care au evaluat funcția sistolică prin GLS. E/Vp unde s-a demonstrat o corelație direct proporțională între gradul de afectare hepatică și severitatea disfuncției diastolice evaluată prin acest parametru cu specificitate înaltă. Aceste date confirmă încă o dată, la fel ca și datele preexistente în literatură că acest parametru este un indicator fidel al funcției diastolice, corelarea lui cu gradul de severitate al CH având explicații fiziopatologice clare prin agravarea modificărilor biomorale și agravarea funcției receptorilor cardiaci odată cu agravarea bolii hepatice. S-a demonstrat că indicele TEI este un parametru mult mai sensibil decât FE în detecția disfuncției sistolice. Bazându-ne pe aceste rezultate, se recomandă utilizarea acestuia la pacienții suspecți de CMC cu FE prezervată. Utilizarea pe scară largă a acestui parametru ar putea duce la o creștere a sensibilității diagnosticului de cardiomiopatie cirotică cu îmbunătățirea prognosticului acestor pacienți în diverse condiții, fie fără transplant hepatic, fie post transplant hepatic, fie post implantare de SPTI. În cel de-al doilea studiu Indicele Valsalva s-a dovedit a fi un foarte bun indicator al stării sistemului nervos autonom. În cazul studiului de față, semnificația statistică a fost îndeplinită, confirmând încă o dată afectarea predominantă a sistemului nervos parasimpatic la pacienții cu ciroză hepatică, indiferent de etiologie, neconfirmându-se o afectare suplimentară la pacienții cu etiologia etanolică. Variabilitatea frecvenței cardiace este un marker dovedit al disfuncției autonome iar evaluarea acesteia prin parametrul SDNN s-a dovedit a avea o specificitate și o sensibilitate înaltă. Prezența disfuncției autonome a fost prezentă în acest studiu prin valorile reduse, semnificative statistic întâlnite la pacienții cirolici, fără a se constata diferențe notabile între diferitele etiologii ale cirozei. S-a evidențiat deasemenea persistența tahicardiei post efort la pacienții cirolici, semn al alterării sistemului nervos parasimpatic, fără a exista o diferențiere statistică a frecvenței cardiace maxime în timpul efortului. În cel de-al treilea studiu, la repaus singura diferență semnificativ statistic a fost observată la compararea subgrupului de pacienții cu ciroză hepatică de etiologie etanolică cu lotul martor. Mecanismele care stau la baza acestei descoperiri sunt necunoscute dar pot fi parțial explicate prin vasodilatația directă dată de alcool la nivelul endoteliului vascular. La efort fizic, comparația directă între cele două grupuri principale s-a dovedit a fi semnificativă statistic confirmând ipoteza că pacienții cu ciroză hepatică manifestă vasodilatație sistemică crescută indusă prin oxidul nitric în contrast cu disfuncția endotelială la nivelul vaselor porto hepatice manifestată prin vasoconstricție. În cazul nostru stresorul fizic folosit – mișcarea pasivă a unui membru inferior (sPLM) - a condus la o creștere a producției oxidului nitric având ca efect direct o vasodilatație mai mare decât a pacienților din lotul martor, cea mai mare creștere a vasodilatației fiind remarcată și de această dată în subgrupul etanolic. În ceea ce privește subgrupurile în funcție de scorul APRI, doar cei din subgrupul cu APRI peste 1.5 au manifestat o creștere semnificativă statistic a parametrilor de vasodilatație masurați, descoperire care sugerează corelarea gradului de fibroză cu gradul de vasodilatație sistemică, conform datelor din literatură.

Concluzii: Rezultatele combinate din toate cele trei studii ale tezei de doctorat arată că aplicarea pe scară celor doi parametri propuși (indicele TEI și raportul E/Vp) ar putea conduce la o mai bună diagnosticare a disfuncției sistolice, respectiv diastolice la pacienții cirolici, având efecte pozitive asupra prognosticului acestor pacienți, că sPLM s-a dovedit a fi un parametru fidel în estimarea vasodilatației sistemice din ciroza hepatică, dovedind creșteri suplimentare la pacienții cu etiologia etanolică dar și că indicele Valsalva, și SDNN și AV la 2 minute post efort au fost indicatori sensibili ai disfuncției autonome la pacienții cirolici și indicele Valsalva a demonstrat în mod particular alterarea răspunsului parasimpatic. Rezultatele de cercetare au fost diseminate prin intermediul a două articole ISI și două articole BDI.

1. INTRODUCERE. MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI

Prevalența aproximativă a cirozei hepatice cu manifestare clinică la adulți este de 1 la 1000, însă prevalența strict histologic, fara manifestare clinică este aproape de 1 la 100 de adulti. Potrivit datelor publicate de OMS sunt raportate anual un milion de decese datorita acestei boli la nivel mondial. În țara noastră sunt estimate in jur de 70.000 de cazuri noi anual dintre care o treime sunt în stadiul sever al bolii. Vârta medie de diagnostic este 50 de ani Supraviețuirea medie la pacienti cu boală compensată este de 12 ani însă la pacienții cu decompensări repetate scade dramatic la mai puțin de 2 ani. caracterizate de un debit cardiac crescut asociat cu o scădere a rezistenței vasculare sistemice dar și prezența unei disfuncții sistolice și diastolice de diferite grade.

Afectarea cardiovasculară este împărțită în :

- cardiomiopatia cirotică cu simptome specifice și reducerea funcției sistolice precum și diastolice
- alterarea parametrilor electrofiziologici (disfuncția autonomica și prelungirea intervalului QT corectat)
- modificarea funcționării normale a endoteliului vascular (mediată in principal de oxidul nitric însă și de alti parametrii)
- pericardita fibrinoasă (acumularea de fibrină in spațiul pericardic)

Afectarea cardiovasculară este prezentă la aproximativ jumătate din pacienții cirofici , indiferent de etiologie. Diverse articole au raportat faptul că CMC ar fi mai frecventă la pacienții de sex masculin, la cei peste 50 de ani și la cei cu ciroză hepatică de etiologie etanolică, însă fără dovezi clare în acest sens.

Lucrarea de față își propune evaluarea disfuncției sistolice si diastolice la pacienții cirofici prin utilizarea unor parametrii mai fideli in depistarea precoce a reducerii performantei sistolice si diastolice comparativ cu parametrii clasici utilizati în practica zilnică.

În acest context, am studiat diverși parametrii de afectare cardiovasculară pe un lot format din 70 de pacienți cu diferite stadii și etiologii de ciroză hepatică.

Teza este alcătuită din două părți : partea generală, care realizează un sumar al cunoștințelor actuale ale cirozei hepatice si al alterărilor funcției cardiovasculare la acești pacienți, și partea specială, reprezentată de cercetarea personală.

Partea speciala este împărțită in 3 subcategorii :

- Determinarea prezenței cardiomiopatiei cirofice și evaluarea acesteia prin parametrii ecografici fideli în măsurarea funcției sistolice și diastolice cardiace
- Evaluarea alterării diversilor parametrii electrofiziologici la pacienții cirofici
- Disfuncția endoteliului vascular evaluată prin ecografie doppler și comparația cu un lot martor de pacienți fara afecțiuni existente

Rezultatele celor trei studii contribuie la o mai bună înțelegere a afectării cardiovasculare in ciroza hepatică, o diagnosticare mai precisă si mai precoce a CCM și a modificărilor vasculare periferice la acesti pacienți.

2.STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

2.1.CIROZA HEPATICĂ

2.1.1. ASPECTE GENERALE

Ciroza hepatică este definită de alterarea organizării lobulare a ficatului datorată fibrozei țesutului hepatic și formării de noduli, modificări datorate unei injurii cronice .(1)

Cauzele principale sunt reprezentate de infecții virale, toxine, boli autoimune, boli congenitale dar și cauze idiopatice. În urma acestor injurii, țesutul hepatic formează țesut fibrotic, inițial fără repercursiuni asupra funcției hepatice, apoi, cu accentuarea gradului de fibroză, evoluând cu pierderea funcției hepatice și instalarea cirozei hepatice.

Incidența exactă la nivel mondial nu este cunoscută, însă se estimează o prevalență în creștere comparativ cu anii 90 cu aproximativ 5.2 milioane de cazuri noi pe an. (2)

2.1.2. ASPECTE MORFOPATOLOGICE

Fibroza țesutului hepatic conduce la apariția hipertensiunii portale, a circulației hiperdinamice și a apariției circulației colaterale, acestea reprezentând cauze majore de morbiditate și mortalitate la pacienții cirofici. Intrahepatic, la nivel sinusoidal, se constată o creștere a vasoconstricției și a rezistenței vasculare datorate creșterii secreției de endotelina 1 (ET 1) și scăderea secreției de oxid nitric (NO). Ulterior acestor modificări, are loc un proces de remodelare vasculară și creșterea suplimentară a presiunii vasculare la acest nivel

Ca și consecință a acestor presiuni crescute se formează circulația colaterală. (3)

La nivel sistemic există însă modificări opuse, cu creșterea secreției de NO și vasodilatație sistemică și splahnică, conducând la scăderea rezistenței vasculare sistemice. Consecutiv se produce activarea sistemului renina-angiotensină-aldosteron cu retenția de apă și sodiu. (4,5)

2.1.3 ASPECTE CLINICE

Ciroza hepatică este de multe ori complet asimptomatică iar diagnosticul este pus la apariția unei complicații sau intimplător în urma unor analize de laborator sau a unei ecografii abdominale care ridică această suspiciune. Cunoșcându-se faptul că pacienții cu hepatita cronică virală C precum și cei cu FGNA au o predispoziție de aproximativ 20% , respectiv 10% de a dezvolta ciroză hepatică, biopsiile hepatice sunt mai des indicate la aceste subgrupuri, crescând acuratețea diagnostică. (6,7)

Semnele clinice caracteristice sunt : Icterul (apare când bilirubina serică este peste 2 mg/dl) ,ascita (clinic manifestă la acumulări mai mari de 1,5 litri), circulația colaterală în “cap de meduză” , angioame stelate (în special pe față și trunchi) și eritemul palmar – ambele datorate degradării reduse a estradiolului în ficat și implicit creșterea estradiolului seric, splenomegalia, ficat mic și noduli hepatici la palparea ficatului , flapping tremor (semn de encefalopatie hepatică), echimoze, ginecomastie, hipogonadism. (8,9)

2.1.4. ASPECTE PARACLINICE

Biopsia hepatică este investigația paraclinică definite ca și standardul de aur în diagnosticul CH însă aceasta are dezavantajul de a necesita o manevră invazivă, dureroasă și cu potențiale complicații cum ar fi sângerarea sau infecțiile.

Ecografia abdominală, tomografia computerizată(CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN), deși nu au valoare diagnostică certă, ele au o valoare importantă în diagnostic și pot ridica suspiciunea de CH. (10,11).

În ceea ce privește analizele de laborator, aspartat aminotransferaza(AST) și alanin aminotransferaza (ALT) sunt de obicei ușor crescute însă pot fi și încadrate în limite normale în pofida unei CH avansate.

Gamma glutamil transferaza (GGT), fosfataza alcalină (FA) și bilirubina sunt crescute în CH, în special în prezența colestazei. Timpul de protrombină (PT) este crescut datorită deficitului factorilor de coagulare.

Albumina serică este scăzută datorită sintezei deficitare în ficat. Anemia usoară normocromă, normocitară este prezentă, iar anemia macrocitară este întâlnită des în ciroza cu etiologie etanolică. Leucopenia și trombocitopenia sunt datorate sechestrării în splina mărită dar și efectului supresor al alcoolului la nivelul maduvei hematogene.

Imunoglobulinele, în special fracțiunea gamma sunt crescute datorită scăderii eliminării hepatice. (12)

2.1.4. STADIALIZARE ȘI PROGNOSTIC

Supraviețuirea pacienților cu CH compensată la 10 ani este raportată la 47% dar aceasta scade la 10% odată cu apariția primei decompensări.

Stadializarea CH este realizată de cele mai multe ori în practica cu ajutorul sistemului de scor Child-Pugh și se împarte în trei categorii (A,B și C).

2.1.5. TRATAMENT

Măsurile generale sunt evitarea consumului de alcool și medicamente hepatotoxice, regimul hiposodat, suplimentarea cu vitamine și minerale și vaccinurile antipneumonice și antihepatitice virale B și C

Măsurile specifice vizează în special etiologia CH. Astfel, la pacienții cu CH post virală se recomandă terapia antivirală, la CH cu mecanism autoimun se recomandă medicația imunosupresoare, la CH post colangită biliară primară acidul ursodeoxicolic și acidul obeticolic, la boala Wilson medicamente chelatoare de cupru, iar la hemocromatoza chelarea fierului și flebotomiile.

La pacienții cu FGNA s-a dovedit faptul că scăderea în greutate cu minim 7% aduce beneficii clinice și de prognostic (13)

Singurul tratament dovedit ca eficient în CH este transplantul hepatic. Acesta este indicat în CH care nu răspunde la tratamentul medicamentos. Supraviețuirea la un an după transplant este de 85% iar la 5 ani de 72%.

2.1.6. AFECTARE EXTRAHEPATICĂ ȘI COMPLICAȚII

CH poate rămâne compensată pentru o perioadă lungă de timp până la apariția complicațiilor, însă odată cu acestea prognosticul pacienților scade dramatic. Complicațiile CH sunt icterul, ascita, hiponatremia, encefalopatia hepatică, peritonita bacteriană spontană, sindromul hepatorenal și hemoragia din varicele esofagiene.

2.2. CARDIOMIOPATIA CIROTICĂ

2.2.1. DATE GENERALE

Încă de acum 70 de ani au fost descrise primele modificări ale aparatului cardiovascular survenite la pacienți cu boală hepatică terminală. Morfopatologic, s-au descris dilatarea cavităților cardiace, edemul cardiomiocitelor, prezența fibrozei miocardice, totul în absența bolii coronariene ischemice sau a bolii valvulare sau a hipertensiunii arteriale.

S-a constatat că pacienții cu CH au un debit cardiac crescut, o rezistență vasculară periferică și implicit o presiune arterială scăzută. În pofida unui debit cardiac crescut, răspunsul cardiac la stimuli fiziologici și farmacologici este unul anormal. Aceste modificări cardiace au fost numite încă de acum trei decenii - cardiomiopatie cirotică (CMC) . (14,15).

În absența unui consens de protocol diagnostic clar, termenul “cardiomiopatie cirotică” este definit în prezent de :

- Creșterea debitului cardiac în condiții de repaus cu raspuns contractil ventricular alterat la diverși stimuli
- Disfuncție sistolică și diastolică
- Absența disfuncției ventriculare de sine stătătoare la repaus
- Modificări electrofiziologice (incompetența cronotropică și prelungirea intervalului QT corectat) (16,17)

Fără existența unui ghid sau a unui protocol clar de diagnostic, prevalența exactă a CMC rămâne necunoscută. Chiar și estimarea acesteia este dificil de realizat pentru că în general aceasta boală este latentă și devine simptomatică doar când pacientul este supus unui stimul extern, cum ar fi efortul fizic, schimbarea poziției corpului, anumite medicamente, sau evenimente precum o hemoragie sau o intervenție chirurgicală. (18)

2.2.2. MECANISME FIZIOPATOLOGICE

Mecanismele responsabile de apariția CMC sunt doar parțial elucidate, în pofida numeroaselor studii efectuate pe animale și oameni. Aceste mecanisme sunt diverse și complexe, incluzând tulburări neurologice, umorale și vasculare.

2.2.3 DIAGNOSTIC

În momentul de față nu există un singur test diagnostic care să confirme prezența CMC la pacienții cu CH.

Deși mecanismele fiziopatologice care stau la baza dezvoltării CMC au fost elucidate prin studii efectuate pe animale, nu există la nivel mondial un protocol de diagnostic universal acceptat. La congresul mondial de Gastroenterologie de la Montreal din anul 2005, un panel de experți a propus niște criterii preliminare pentru diagnosticul CMC.

Având în vedere progresele din ultima decadă în determinarea funcțiilor sistolică și diastolică, precum și în ceea ce privește electrofiziologia și analizele de laborator, s-a constatat nevoia de a îmbunătăți aceste criterii.

Asftel, prin adunarea mai multor specialiști interniști, hepatologi, cardiologi și anesteziști s-a format în 2019, Consorțiul de Cardiomiopatie Cirotică, cu scopul de a propune criterii îmbunătățite pentru diagnosticul CMC bazate pe ultimele descoperiri.

2.2.3.1 DISFUNCTIA SISTOLICĂ

Deși FE a fost considerată parametrul clasic în estimarea funcției sistolice, aceasta are destule limitări, fiind dependentă de pre și post sarcină, . Starea vasodilatatorie din CH generează o postsarcină scăzută ceea ce ar trebui să realizeze o creștere a FE. Astfel, deși FE rămâne o măsurătoare importantă a funcției sistolice globale, sunt necesari și alți parametri suplimentari în acest scop.

Tehnica ecografică de strain, cunoscută ca și imagistică de deformare miocardică, a câștigat teren în ultimii ani ca și o metodă utilă și fidelă pentru cuantificarea funcției contractile miocardice. Strain-ul este împărțit în mai multe categorii (circumferențial, longitudinal, radial și transvers), permițând o evaluare mai comprehensivă a funcției sistolice, mai performantă decât FE care practic măsoară în principal funcția constrictivă radială.

Datele clinice în ceea ce privește utilizarea GLS în detecția CMC la pacienții cu FE normală sunt limitate și contradictorii, trei studii arătând GLS-uri normale(19-21) și un al 4-lea studiu unde GLS a reieșit diminuat. (22)

În alt studiu, indicele TEI (suma timpului de contracție izovolumetrică și a timpului de relaxare izovolumetrică împărțit la timpul de ejeție) a fost utilizat la estimarea funcției sistolice la pacienții cirofici și a dovedit a avea un impact semnificativ pe prognosticul pacienților.(23)

RMN-ul cardiac este e metodă noninvazivă pentru estimarea funcției VS și precizarea strain-ului miocardic. Imaginile T1 obținute oferă valoare diagnostică precum și prognostică a gradului de fibroză miocardică și are un rol extrem de util în precizarea disfuncției diastolice. Imaginile T2 sunt un marker al inflamației acute a miocardului, iar utilizarea substanței de contrast are rolul de a depista edemul cardiac și disfuncția VS subclinică.

Consortiul de CMC din 2019 recomandă folosirea GLS pentru detectarea disfuncției sistolice la pacienții cu CH care au FE prezervată(>50%) . FE scăzută sau GLS diminuat (> -18), în absența oricărei boli cardiace preexistente sunt diagnostice pentru CMC.

2.2.3.2. DISFUNCTIA DIASTOLICĂ

În anul 2016 ASE a publicat noi ghiduri pentru evaluarea disfuncției diastolice a VS, examinare care face parte din rutina oricărei evaluări ecocardiografice. Aceste ghiduri recomandă screeningul pentru depistarea presiunilor crescute de umplere a VS utilizând 4 criterii :

- Velocitatea protodiastolică a părții septale a inelului mitral (e') < 7 cm/s, respectiv <10 cm/s pentru partea laterală a inelului mitral
- Raportul dintre velocitatea diastolică precoce a influxului mitral (E) și e' (măsurat cu dopplerul tisural) > 14
- Volumul indexat al atriului stâng > 34 ml/m²
- Velocitatea regurgitării tricuspidiene > 2,8 m/s

Disfuncția diastolică e relativ des întâlnită la vârstnici, la hipertensivi, la coronarieni sau la diabetici. Astfel, la diagnosticul CMC este extrem de important să se excludă comorbiditățile existente care ar putea explica disfuncția diastolică.

În concluzie, implementarea ghidurilor ASE și EACVI pentru determinarea funcției diastolice a pacienților cu CH este recomandată.

2.2.3.3. MODIFICĂRI ELECTROFIZIOLOGICE

Modificările electrofiziologice din CMC sunt împărțite în două mari categorii : disfuncția autonomă și modificările repolarizării ventriculare (prelungirea intervalului QT corectat) .

Disfuncția autonomă e considerată un dezechilibru autonom secundar unui tonus parasimpatic relativ scăzut și un tonus simpatic crescut. (24,25)

Fleisher et al au demonstrat că pacienții cirofici care au neuropatie vagală au un risc de deces crescut de 5 ori față de pacienții care nu au această tulburare. (26)

Deasemenea, prelungirea intervalului QTc a fost descris ca făcând parte din constelația de modificări din CMC, reprezentând o manifestare a tulburărilor electrofiziologice și a disfuncției autonome. Din păcate, doar puține studii au reușit să demonstreze relația dintre aceste modificări electrocardiografice și prognosticul pacienților cu CH. (27)

Una din metodele de evaluare a funcției autonome cardiace este măsurarea variabilității frecvenței cardiace (VFC). Aceasta presupune analiza intervalelor R-R consecutive pe o durată de timp. VFC reflectă abilitatea inimii să adapteze frecvența cardiacă la diverse circumstanțe prin detectarea și răspunsul rapid la variații stimuli.(28)

2.2.3.4. BIOMARKERI

În momentul de față, există un interes deosebit în cercetarea unor biomarkeri determinați noninvazivi care să prezinte acuratețe diagnostică și prognostică la pacienții cu insuficiență cardiacă. Dacă aceste cercetări se vor aplica și pacienților cu CMC, rămâne de determinat prin cercetări specifice pe acest lot.

Inima produce și eliberează hormoni peptidici cunoscuți sub numele de peptide natriuretice, iar în condiții patologice de stress cardiac nivelul acestor hormoni crește. De exemplu nivelurile de peptid natriuretic de tip B (BNP) cresc în disfuncția sistolică și cea diastolică, în hipertrofia ventriculară și ischemia miocardică.(29,30)

Deasemenea, troponina I, o isoformă a troponinei care este crescută în lezarea miocardului a fost crescută în diferite cercetări la pacienții cu CH etanolică. (198). Niveluri crescute ale troponinei I au fost asociate cu evenimente cardiovasculare și cu semnificație în precizarea mortalității de cauza cardiovasculară la pacienții cu CH și la cei cu CH în perioada post transplant hepatic.(31-33)

2.2.4. ANOMALIILE VASCULARE DIN CIROZA HEPATICĂ

Este cunoscut că pacienții cu CH dezvoltă o circulație hiperdinamică, o creștere a frecvenței cardiace și o scădere a volumului central sanguin prin mecanisme descrise în detaliu în capitolele de mai sus. În afară de modificările de la nivelul vaselor intrahepatice , precum și cele din circulația portală , modificări discutate mai sus, mai sunt descrise alterări vasculare la 2 niveluri : circulația splahnică și circulația sistemică

În concluzie, se constată că la pacienții cu CH mecanismele potente vasoconstrictive sunt mai puțin eficiente în creșterea presiunii sistemice conducând la creșterea volumului sanguin, retenție de sodiu cu exacerbară ascitei și în același timp se constată o vasodilatație arterială sistemică potentă însă cu perfuzie deficitară a organelor vitale. (34)

Pronunțata vasodilatație splahnică duce la o reducere progresivă a rezistenței vasculare sistemice care nu poate fi contrabalansată de creșterea debitului cardiac. Astfel se dezvoltă o hipovolemie arterială efectivă, cu efecte de reducere a fluxului sanguin la nivelul rinichilor, creierului și muschilor (35-37)

Cu atât progresează boala hepatică, cu atât mai mult se exacerbează vasodilatația splahnică și sistemică cu reducerea progresivă a fluxului sanguin către organe cu efecte negative.

2.1.4. TRATAMENT

CMC este de multe ori asimptomatică și trece astfel neobservată până la manifestarea insuficienței cardiace acute, de obicei servenită pe o decompensare a CH, după transplant hepatic sau după implantarea unui SPTI. Mai mult decât atât, o terapie farmacologică specifică pentru CMC nu există la momentul actual și singurul tratament dovedit ca eficiență rămâne transplantul hepatic. (38-39)

Cu toate acestea, s-au făcut recomandări pentru contracararea diverselor mecanisme implicate. Astfel, odată cu apariția simptomelor de insuficiență cardiacă, se recomandă tratamentul specific al acesteia conform recomandărilor societăților europene și americane de cardiologie.

Se recomandă restricția de sodiu precum și eliminarea acestuia prin diuretice. Antagoniștii andosteronici, de exemplu spironolactona este de asemenea indicată, având în vedere că pe lângă efectul diuretic, aceasta inhibă fibroza miocardică și activarea sistemului nervos simpatic. Un studiu efectuat de Pozzi et al în anul 2005 a determinat efectul tratamentului pe termen lung cu antagoniști aldosteronici pe 22 de pacienți și a concluzionat reducerea semnificativă a grosimii pereților ventriculari, a diametrului telediastolic al VS precum și al gradientului venos hepatic. De asemenea, ei au descoperit că există un posibil rol adițional al folosirii betablocantelor pe lângă inhibitorii de aldosteron în ameliorarea disfuncției cardiace la pacienții cirofici. (40)

Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei sunt în principiu limitați ca și utilizarea datorită posibilei exacerbări a vasodilatației sistemice într-un pat vascular deja vasodilatată, și deși promovează excreția sodiului, nu au demonstrat efecte benefice pe termen lung. (41)

Betablocantele neselective sunt una din variantele primordiale în tratamentul hipertensiunii portale și în prevenirea hemoragiilor variceale. Aceste medicamente au dovedit însă și capacitatea de a corecta prelungirea intervalului QTc și ameliorarea disincronismului electromecanic. (42)

Transplantul hepatic corectează disfuncția metabolică și crește rezistența vasculară sistemică. Aceste efecte au condus la o scădere inițială a FE, probabil datorită unei disfuncții cardiace exacerbate de creșterea bruscă a postsarcinii, cu recuperare completă ulterioară. (43)

Transplantul hepatic este singurul tratament eficient cu dovezi clare în ameliorarea disfuncției sistolice și diastolice precum și normalizarea intervalului QTc (la aproximativ jumătate din pacienți). (44)

3. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

3.1.1. STUDIUL 1 - AFECTAREA CARDIACĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ ESTIMATĂ PRIN PARAMETRI ECOCARDIOGRAFICI DE DISFUNȚIE SISTOLICĂ ȘI DIASTOLICĂ. O COMPARAȚIE ÎNTRE PARAMETRI CLASICI ȘI NOI.

3.1.1.1. INTRODUCERE ȘI IPOTEZĂ DE LUCRU

Cardiomiopatia cirotică este definită clasic prin răspunsul sistolic alterat la stress, fie fizic sau farmacologic , prezența disfuncției diastolice precum și prezența alterărilor electrofiziologice .(45)

Tradițional, parametrul folosit pentru evaluarea disfuncției sistolice a fost fracția de ejecție (FE), cu valori normale între 50% și 60% , scăderea sub 50% indicând prezența disfuncției sistolice.

Disfuncția diastolică e un proces complex și multifactorial care combină gradientul presional între atriumul stâng și ventriculul stâng, relaxarea pasivă și activă a ventriculelor precum și complianța telediastolică a ventriculului stâng. Pentru evaluarea disfuncției diastolice s-a folosit clasic raportul E/A și timpul de decelerare a undei E.

Există însă limitări ale acestor parametri ecografici folosiți , atât pentru parametrii de disfuncție sistolică , cât și pentru cei de disfuncție diastolică.

Nedepistarea corespunzătoare a disfuncției sistolice și diastolice la acești pacienți poate avea consecințe clinice nefaste, de aceea o detecție precoce a acestora poate ajuta la un prognostic mai bun al pacienților.(46)

Lucrarea de față își propune evaluarea disfuncției sistolice la pacienții cirofici prin estimarea indicelui TEI post efort, un parametru mai fidel în depistarea precoce a reducerii performanței sistolice comparativ cu parametrul clasic folosit și anume FE. Pentru detecția disfuncției diastolice cu o acuratețe crescută față de parametrul clasic E/A, s-a folosit raportul E/Vp.

3.1.1.2. OBIECTIVELE STUDIULUI :

- Comparația între FE și indicele TEI în estimarea prezenței disfuncției sistolice la repaus apoi la efort
- dacă indicele TEI poate sau nu depista prezența disfuncției sistolice la pacienții cu FE prezervată
- comparația între E/a și E/Vp în estimarea prezenței disfuncției diastolice la repaus apoi la efort
- corelarea pozitivă sau nu a valorilor indicelui TEI și ale E/Vp în relație cu severitatea bolii hepatice
- evaluarea diferențelor între valorile obținute raportat la vârsta și sexul pacienților
- evaluarea corelării între indicele TEI și raportul E/Vp ca și markeri ai cardiomiopatiei cirotice

3.1.1.3. MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu analitic, observațional, prospectiv, cu includerea a 70 de pacienți care au fost evaluați în perioada noiembrie 2022 - martie 2024 în ambulatorul Spitalului de Cardiologie ClinICCO Braşov. Fiecare pacient a semnat un formular de consimțământ informat pentru a participa, iar cercetarea a fost efectuată cu aprobarea Comitetului de Etică al Spitalului ClinICCO Braşov.

S-au exclus din studiu pacienții cu următoarele afecțiuni :

- Insuficiență cardiacă de orice altă cauză în afară de CMC
- Fibrilație atrială persistentă sau permanentă

- Aritmie ventriculară semnificativă
- Hipertensiune arterială necontrolată
- Boală coronariană ischemică
- Boală renală cronică în stadiu de hemodializă
- AVC ischemic sau hemoragic sechelar
- Imposibilitatea de a efectua efort fizic
- Fereastră ecografică dificilă care nu permite efectuarea corespunzătoare a măsurărilor

Aceştia au fost supuşi unui efort fizic reprezentat din 10 genoflexiuni apoi evaluaţi imediat ecocardiografic, unde s-a evaluat pe de-o parte funcţia sistolică prin măsurarea fracţiei de ejeţie prin metoda Simpson (valori normale peste 50%) și măsurarea indicelui TEI cu ajutorul ecocardiografiei doppler și calculat ca și suma timpului de contracție izovolumetrică și a timpului de relaxare izovolumetrică împărțit la timpul de ejeție.

S-a evaluat apoi disfuncția diastolică prin măsurarea E/A prin ecografie doppler pulsat la nivelul valvei mitrale și a E/Vp prin măsurarea Vp cu ajutorul ecografiei mod M color.

Ecocardiograful folosit a fost General Electric Vivid E9 cu un transductor de cord cu frecvența de 4.2 MHz. Efortul fizic a fost supravegheat de personalul medical și ecografia a fost efectuată atât la repaus cât și imediat după efort.

A fost notat procentul de pacienți cu disfuncție sistolică evaluată prin fracția de ejeție și procentul de pacienți cu disfuncție sistolică evaluată prin indicele TEI și a fost efectuată o comparație între cele două metode. Deasemenea a fost evaluată prezența disfuncției diastolice prin raportul E/A și prin raportul E/Vp. Ulterior s-au comparat cele două metode.

3.1.1.4. REZULTATE

- Măsurarea FE la repaus a arătat faptul ca toți pacienții au avut valori peste 50%, cu o medie de 55%, indicând astfel lipsa prezenței disfuncției sistolice la repaus
- Măsurătorile FE efectuate după efortul fizic au arătat valori între 40% și 60% cu o medie de 58%.
- Indicele TEI a avut valori sub 0,5 la repaus la toți pacienții din lot
- După efectuarea efortului fizic s-au obținut valori între 0,37 și 0,79 cu o medie de 0,57.
- În ceea ce privește parametrii de disfuncție diastolică post efort 64 din cei 70 de pacienți au avut E/A mai mic decât 1
- Valorile raportului E/Vp a avut o medie de 2.02 cu un interval între 1,5 și 2,6
- În ceea ce privește parametrii de disfuncție diastolică post efort 64 din cei 70 de pacienți au avut E/A mai mic decât 1
- Valorile raportului E/Vp a avut o medie de 2.02 cu un interval între 1,5 și 2,6
- Indicele TEI a prezentat valori medii aproape identice între femei și bărbați, cu o variație ușor mai mare la femei
- Similar, variabilitatea între sexe în ceea ce privește raportul E/VP și E/A este mică
- Frația de ejeție a avut valori medii foarte apropiate între clasele Child, cu o ușoară variație.
- Indicele TEI prezintă o creștere a mediei de la clasa A la clasa C, sugerând o afectare cardiacă progresivă odată cu severitatea cirozei($p=0.030$)
- Raportul E/VP are valori medii crescând progresiv de la clasa A la clasa C, sugerând agravarea disfuncției diastolice odată cu agravarea cirozei.($p=0.022$)
- Rezultatele analizei corelației dintre fracția de ejeție și indicele TEI indică o corelație foarte slabă (coeficient de corelație Pearson de 0.04)
- Nesemnificativă din punct de vedere statistic (valoare p de 0.772)
- Aceasta sugerează că nu există o relație liniară semnificativă între cele două variabile în acest set de date
- În final, corelația dintre raportul E/A și raportul E/VP este slabă și negativă (coeficient de -0.19)

- Nesemnificativă din punct de vedere statistic (valoare p de 0.114)
- Aceasta sugerează că nu există o relație liniară semnificativă între aceste două variabile

3.1.1.5. DISCUȚII

Ambii parametrii de disfuncție sistolică (FE și indicele TEI) au avut valori normale la repaus. Este o descoperire concordantă cu datele existente în literatură și poate fi explicată parțial prin vasodilatația sistemică omniprezentă în ciroza hepatică, aceasta generând o postsarcină scăzută. Acest lucru constituie o dovadă în plus că diagnosticul cardiomiopatiei cirotice este unul extrem de dificil bazându-se strict pe determinări ecografice la repaus. (47,48)

La analiza statistică a indicelui TEI, s-a remarcat o corelație pozitivă între disfuncția sistolică și severitatea bolii hepatice, descoperire susținută de semnificația statistică întrunită. Acest rezultat este concordant cu datele din studiile precedente care au evaluat funcția sistolică prin GLS. (49-51)

E/Vp unde s-a demonstrat o corelație direct proporțională între gradul de afectare hepatică și severitatea disfuncției diastolice evaluată prin acest parametru cu specificitate înaltă.

Aceste date confirmă încă o dată, la fel ca și datele preexistente în literatură că acest parametru este un indicator fidel al funcției diastolice, corelarea lui cu gradul de severitate al CH având explicații fiziopatologice clare prin agravarea modificărilor bioumorale și agravarea funcției receptorilor cardiaci odată cu agravarea bolii hepatice. (52-55)

S-a demonstrat că indicele TEI este un parametru mult mai sensibil decât FE în detecția disfuncției sistolice

Bazându-se pe aceste rezultate, se recomandă utilizarea acestuia la pacienții suspecți de CMC cu FE prezervată.

Utilizarea pe scară largă a acestui parametru ar putea duce la o creștere a sensibilității diagnosticului de cardiomiopatie cirotică cu îmbunătățirea prognosticului acestor pacienți în diverse condiții, fie fără transplant hepatic, fie post transplant hepatic, fie post implantare de SPTI.

În ceea ce privește acuratețea detecției disfuncției sistolice prin cele două metode s-a stabilit faptul că indicele TEI este un parametru mult mai sensibil decât FE.

Utilizarea pe scară largă a acestui parametru ar duce la o creștere a sensibilității diagnosticului de cardiomiopatie cirotică

La analiza asocierii rezultatelor indicelui TEI și FE, nu s-a constatat o corelație pozitivă a acestora.

3.1.1.6. CONCLUZII

Aceste rezultate sugerează că utilizarea combinată a acestor parametri (FE, TEI, E/A și E/VP) poate oferi o imagine mai cuprinzătoare asupra prezenței și severității cardiomiopatiei, fiecare parametru contribuind cu informații unice asupra funcției cardiace.

Utilizarea mai multor criterii poate ajuta la identificarea mai precisă a pacienților afectați și la evitarea ratelor ridicate de rezultate fals pozitive sau fals negative asociate cu utilizarea unui singur criteriu.

Deasemenea, rezultatele obținute incurajează utilizarea indicelui TEI ca și un parametru superior FE ca și acuratețe în depistarea disfuncției sistolice la pacienții cu ciroză hepatică, și confirmă relația direct proporțională a acestuia cu gradul de afectare hepatică.

Pe baza cercetării noastre se remarcă pe de o parte precizia parametrului E/Vp în diagnosticul disfuncției diastolice și corelarea acestuia cu gradul de afectare hepatică, iar pe de altă parte lipsa de specificitate al parametrului E/A.

Aplicarea pe scară celor doi parametri propuși (indicele TEI și raportul E/Vp) ar conduce la o mai bună diagnosticare a disfuncției sistolice, respectiv diastolice la pacienții cirolici, având efecte pozitive asupra prognosticului acestor pacienți.

3.1.1.7. LIMITĂRILE STUDIULUI



- Eşantionul relativ mic de pacienți
- Lipsa unui standard de aur al disfuncției sistolice și diastolice (de exemplu RMN cardiac) cu care s-ar fi putut compara atât FE cât și indicele TEI
- Lipsa comparației raportului E/V_p cu un indice mai fidel de disfuncție diastolică, de exemplu e' , E/e' sau volumul AS indexat

3.2. STUDIUL 2 – EVALUAREA DISFUNCTIEI AUTONOME LA PACIENŢII CIROTICI PRIN DIVERŞI PARAMETRII ELECTROFIZIOLOGICI

3.2.1. INTRODUCERE

La pacienţii cu ciroză hepatică sunt descrise în literatura de specialitate diverse modificări ale parametrilor electrofiziologici. Principala modificare este reprezentată de disfuncţia autonomică. Datele din literatură menţionează o prevalenţă a neuropatiei parasimpatice undeva la 30-77% din pacienţi şi cea a neuropatiei simpatice la 12-37% din pacienţi(56). Disfuncţia autonomică se corelează în mod direct proportional cu debitul cardiac şi rezistenţa vasculară periferică. Deşi există mai multe teorii care pot explica apariţia acestor modificări, mecanismul exact este încă necunoscut.

Deasemenea s-a constatat că după transplantul hepatic a existat o ameliorare cu 70% a disfuncţiei autonome.(57)

Aceasta lucrare îşi propune o mai bună înţelegere a acestor modificări folosind diverse metode de evaluare si diverşi parametri. Pacienţii incluşi în studiu au fost examinaţi prin trei metode principale : Electrocardiografia simpla la repaus si la manevra Valsalva , monitorizarea ambulatorie HOLTER ECG si raspunsul fiziopatologic la testul de efort standardizat.

3.2.2. OBIECTIVELE STUDIULUI

- Evaluarea disfuncţiei autonome prin parametri care urmăresc pacientul în diferite stări : la repaus , la manevra Valsalva, la efort şi pe parcursul a 24 de ore
- Compararea acestor parametri între un grup de pacienţi cu CH şi un grup de pacienţi sănătoşi
- Compararea parametrilor descrişi mai sus între subgrupul de pacienţi cu CH etanolică şi cei cu CH nonetanolică
- Determinarea existenţei unei activări a sistemului nervos simpatic la pacienţii cu CH la repaus
- Determinarea prezenţei unui răspuns parasimpatic alterat la cirofici

3.2.3. MATERIAL ŞI METODĂ

Am evaluat 60 de pacienţi cu ciroză hepatică prin ECG de repaus, ECG la manevra Valsalva, Holter ECG/24 de ore şi Test ECG de efort standardizat pe cicloergometru sau covor rulant(în funcţie de preferinţa pacientului) şi am efectuat comparaţia cu un lot martor de 50 de pacienţi fără ciroză hepatică , şi fără alte patologii semnificative cunoscute.

Din cei 60 de pacienţi din lotul cu ciroză hepatică , 44 au fost incluşi în subgrupul etiologiei etanolice iar 16 în cea non-etanolică.

Ca si parametrii ECG de repaus s-au utilizat : allura ventriculara (AV) , raspunsul la manevra Valsalva ,măsurat şi interpretat folosind indicele Valsalva (cel mai mare RR: cel mai mic RR in timpul manevrei) – valori normale >1.20, şi intervalul QT corectat (QTc) (valori normale <460 ms)

Manevra Valsalva a fost efectuată cu pacientul în poziţie şezândă pe pat ,monitorizat ECG pe toată durata manevrei Valsalva şi 30 de secunde după.

Ca şi parametri Holter ECG : Variabilitatea frecvenţei cardiace exprimate prin SDNN (deviaţia standard a intervalelor NN) şi intervalul QTc . Valori normale pentru SDNN au fost considerate cele peste 40 iar pentru QTc mediu sub 460 ms.

Parametri la testul ECG de efort : au fost urmarite frecvenţa maximă atinsă de pacient (Fmax) şi frecvenţa la 2 minute post efort (FPE) . De menţionat că testul de efort nu s-a putut efectua decât la 42 de pacienţi, restul de 18 neputând efectua aceasta investigaţie.

Pacienţii au fost împărţiţi în două subgrupuri în funcţie de etiologie : etanolică si non-etanolică.

Astfel, s-au efectuat următoarele comparaţii : între pacienţii cu ciroza hepatică şi lotul martor şi între pacienţii cu ciroză etanolică şi non etanolică.

Ca și criteriile de excludere, s-au exclus următorii pacienții

- Ciroză hepatică Clasa Child C
- Insuficiență cardiac de orice etiologie
- Fibrilație atrială
- Flutter atrial
- Tulburări de conducere semnificative
- Aritmii ventriculare
- Boală renală cronică în stadiu de hemodializă
- AVC ischemic sau hemoragic sechelar
- Sindrom vertiginos
- Imposibilitatea de a efectua efort fizic

Rezultatele au fost analizate statistic.

AV repaus, Indicele Valsalva precum și parametrii Fmax și FPE au fost interpretați cu ajutorul testului Student 't'.

Intervalele QTc de repaus și intervalele QTc medii monitorizate Holter au fost comparate folosind testul ANOVA – one way (SAS software). Pentru rezultatele SDNN a fost utilizat testul Fisher.

3.2.4. REZULTATE

A) PARAMETRII ELECTROCARDIOGRAFICI

- De repaus

-Frecvențele cardiace de repaus (AV) au fost între 48 și 110 batai pe minut la pacienții din grupul cirotic și între 55 și 90 la pacienții din lotul martor , fara diferente semnificative statistic($p>0.05$)

-Deasemenea nu au fost diferente semnificative statistic între grupurile de pacienți toxic și non toxic.

- În timpul și după manevra Valsalva

La tot grupul de pacienți cirolici valoarea medie a indicelui Valsalva a fost 1.18 comparativ cu 1.34 la lotul martor ($p<0.05$)

- Intervalul QTc

- Si în cazul pacienților cirolici precum și în cazul lotului martor nu s-au înregistrat valori de repaus ale QTc peste 500 ms.
- Valoarea medie a QTc la pacienții cirolici a fost 437 ms iar la pacienții din lotul martor 440 ms, fara a se realiza o semnificație statistică între cele două grupuri
- Aceeași situație s-a remarcat și în cazul comparației între subgrupuri cu valori de 438 ms la etanolici și 440 ms. la non etanolici
- La comparația celor două subgrupuri (toxic și non toxic) valorile au fost 1.17 respectiv 1.19, $p>0.05$

B) PARAMETRII HOLTER ECG

- SDNN

- Valorile deviației standard a intervalelor N-N pe 24 h a fost semnificativ statistic redusă la pacienții cirolici (SDNN=34) comparativ cu pacienții non cirolici (SDNN=55), $p<0,05$

- La comparația subgrupurilor nu a fost remarcată o diferență semnificativă statistic $p>0,05$

- Intervalul QTc

- Valoarea medie a QTc la pacienții cirolici a fost 431 ms iar la pacienții din lotul martor 442 ms ($p>0.05$)

- Aceeași situație s-a remarcat și în cazul comparației între subgrupuri cu valori de 435 ms la etanolici și 444 ms la non etanolici ($p>0.05$)

-

C) PARAMETRII EVALUAȚI PRIN TESTAREA LA EFORT

- Frecvența cardiacă maximă și Frecvența cardiacă postefort

- La pacienții cu ciroza hepatică FC maximă în timpul efortului (154batai/minut)nu a fost diferită statistic de lotul martor (165 batai/minut), la fel și la comparația între subgrupuri ($p>0.05$)

- La pacienții cirofici FC post efort medie a fost 114 batai/minut iar la pacienții din lotul martor 73 batai/minut ($p < 0.05$). Nu au fost diferențe între subgrupuri ($p > 0.05$)

3.2.5. DISCUȚII

A) PARAMETRI ELECTROCARDIOGRAFICI

- Frecvența de repaus

Deși descrisă în literatură, și având mecanisme fiziopatologice demonstrate în acest sens, activarea sistemului nervos simpatic la pacienții cirofici manifestată printr-o frecvență cardiacă crescută la repaus (58), nu a atins semnificația statistică în cazul pacienților incluși în studiu atunci când aceștia au fost comparați cu lotul martor.

O posibilă explicație a acestei concluzii ar putea fi activarea sistemului nervos simpatic la pacienții din lotul martor datorată prezenței acestora în mediul medical sau a anxietății de examinările medicale.

- Indicele Valsalva

În studiile precedente acest parametru s-a dovedit a fi un foarte bun indicator al stării sistemului nervos autonom. Cercetările precedente au demonstrat alterarea răspunsului atât la manevra Valsalva precum și la alte teste de provocare parasimpatică cum ar fi inspirul profund sau testul schimbării poziției pacientului (59-63)

În cazul studiului de față, semnificația statistică a fost îndeplinită, pacienții cirofici având un indice Valsava redus comparativ cu lotul martor, acest lucru confirmând încă o dată afectarea predominantă a sistemului nervos parasimpatic la pacienții cu CH.

B) PARAMETRI HOLTHER ECG

În anumite studii din literatura, la pacienții cu ciroză hepatică s-a descris prelungirea repolarizării ventriculare manifestată prin prelungirea intervalului QT corectat (64-67). Această modificare a fost descrisă mai ales la pacienții încadrați în clasa Child Pugh C. (68)

În studiul nostru, deși a existat o tendință de creștere a intervalului QTc la pacienții cirofici, nu s-a atins semnificația statistică, astfel neexistând o diferență între cele două grupuri.

De menționat este un studiu efectuat de Koshy et al care a demonstrat că nu există o corelație între prelungirea intervalului QTc și criteriile de diagnostic pentru CMC stabilite la Congresul Mondial de Gastroenterologie din 2005 și la Consorțiul de Cardiomiopatie cirofică, concluzionând că prelungirea intervalului QTc și CMC sunt două entități separate și fără o relație între ele. Desigur că această concluzie este controversată, alte studii concluzionând că prelungirea intervalului QTc este o consecință a CMC și că prezintă un risc semnificativ pentru aritmii maligne. (69-73)

Știind din studiile precedente că severitatea bolii se corelează cu alungirea QTc, acest lucru ar putea fi explicat prin excluderea din studiu a pacienților încadrați în clasa Child Pugh C.

Variabilitatea frecvenței cardiace este un marker dovedit al disfuncției autonome iar evaluarea acesteia prin parametrul SDNN s-a dovedit a avea o specificitate și o sensibilitate înaltă. (74-76) Prezența disfuncției autonome a fost prezentă în acest studiu, cu valorile reduse ale SDNN la pacienții cu CH comparative cu grupul martor, aceste rezultate fiind semnificative statistic. Se poate astfel confirma și prin acest parametru prezența clară a disfuncției autonome la cei cu boala hepatică terminală. Este cunoscut din studiile precedente că acest parametru are o importanță prognostică, valorile, valori peste 100 ms având un risc de mortalitate și morbiditate de 5 ori mai mic decât cei cu valori sub 50 ms. (77)

Această descoperire este în concordanță cu majoritatea studiilor precedente, prin mecanisme variate. O posibilă explicație ar putea fi, eliberarea de angiotensină II secundară vasodilatației sistemice în principal NO mediată. Acest hormon s-a dovedit a cauza o interacțiune semnificativă cu tonusul bagal, reducând acțiunea acestuia. Mai mult decât atât, s-a dovedit că administrarea de IECA a ameliorat variabilitatea frecvenței cardiace.

Compararea celor două subgrupuri de pacienți nu a evidențiat diferențe notabile între diferitele etiologii ale cirozei.

A) PARAMETRI EVALUAȚI PRIN TESTAREA LA EFORT

În mod fiziologic, testarea la efort presupune o stimulare a sistemului nervos simpatic cu accelerarea frecvenței cardiace, iar după oprirea efortului fizic cu reducerea progresivă a tonusului adrenergic și creșterea activității tonusului parasimpatic. (78)

În studiul nostru s-au evidențiat următoarele: nu a existat o diferență semnificativă statistic între rezultatele obținute la frecvența cardiacă maximă la efort, contrar ipotezei că există o suprastimulare a sistemului nervos simpatic la pacienții cu CH, fără a exista o explicație clară pentru acest rezultat.

Însă persistența tahicardiei post efort la pacienții cirofici poate fi considerată un semn al alterării sistemului nervos parasimpatic. Rezultatele obținute au demonstrat că pacienții cu CH au valori ale frecvenței cardiace mai crescute post efort fizic comparativ cu cei din lotul martor, aceste rezultate fiind semnificative statistic.

Nici în acest caz nu au existat diferențe semnificative statistic între subgrupurile de pacienți cirofici.

3.2.6. CONCLUZII

Deși frecvența cardiacă de repaus a fost similară între cele două grupuri, măsurarea indicelui Valsalva a arătat un răspuns alterat în cazul pacienților cirofici, demonstrând astfel alterarea răspunsului parasimpatic la acești pacienți.

Același răspuns, cu aceeași semnificație s-a constatat și la examinarea și analizarea statistică a parametrului de frecvență cardiacă la două minute post efort.

Variabilitatea frecvenței cardiace a fost de asemenea modificată la pacienții cirofici, toți acești 3 parametri demonstrând prezența disfuncției autonome la pacienții cu ciroză.

Nu s-au constatat diferențe semnificative statistic în cazul subgrupurilor de pacienți cirofici la toți parametrii evaluați.

3.2.7. LIMITĂRILE STUDIULUI

- Numărul relativ mic de pacienți incluși
- Limitări legate de variația răspunsului individual la manevra Valsalva și la efort fizic, fără legătură cu patologia
- Excluderea din studiu a pacienților din clasa Child-Pugh C, unde este raportată prevalența cea mai crescută a tulburărilor electrofiziologice

3.3. STUDIUL 3 - DISFUNCTIA ENDOTELIALĂ VASCULARĂ EVALUATĂ PRIN ECOGRAFIE DOPPLER VASCULAR: O COMPARAȚIE ÎNTRE PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ ȘI UN LOT MARTOR

3.3.1. INTRODUCERE

Tradițional este considerat că o patologie ca și ciroza hepatică este însoțită de o vasodilatație sistemică și splahnică produse de diferiți mediatori. Un rol principal îl are oxidul nitric (NO) , o substanță vasodilatatoare eliberată de endoteliu.(79,80)

Un accent important a fost pus în ultimii ani pe consecințele clinice ale alterării funcției normale a endoteliului. (81-83)

Studiile precedente au concluzionat că există o scădere a producției de oxid nitric în endoteliului vascular hepatic precum și o creștere a producției de oxid nitric la nivelul vaselor sistemice.

Numeroase studii precedente au folosit ca parametru pentru estimarea funcției endoteliale dilatația mediată de flux (FMD) , un parametru tradițional cu limite în evaluarea precisă a vasodilatației NO mediate. (84,85)

În această lucrare estimarea funcției endoteliale a fost făcută utilizând un parametru mai precis și anume mișcarea pasivă a unui membru inferior (sPLM) -parametru considerat a fi mai exact decât alți parametri în estimarea funcției endoteliale.(86-89)

3.3.2. OBIECTIVELE STUDIULUI

- Determinarea corelației între LBF și LVC
- Evaluarea parametrilor de disfuncție endotelială
- Compararea parametrilor de disfuncție endotelială între cirofici și un grup martor la repaus
- Comparația parametrilor între subgrupuri etiologice ale cirozei la repaus
- Comparația parametrilor între diversele subgrupuri etiologice și lotul martor la repaus
- Comparația între diversele scoruri APRI și grupul martor la repaus
- Efectuarea celor comparații mai sus menționate după 2 minute de sPLM

3.3.3. MATERIAL ȘI METODĂ

Urmărirea pacienților a fost efectuată în perioada noiembrie 2019- iunie 2021 în cadrul ambulatorului Spitalului Sf. Constantin din Braşov. Au fost incluse în cercetare două grupuri.

În primul grup au fost incluși 78 de pacienți cu vârste cuprinse între 44 și 75 de ani cu diagnosticul de ciroză hepatică. 70% au fost barbati si 30% femei. În al doilea grup, au fost incluși 30 de pacienți fără nici o patologie cunoscută. Scorul APRI (Indice TGP raportat la trombocite) a fost de asemenea calculat și 60 de pacienți (76%) au avut o valoare mai mare decât 1, 49 pacienti (62%) mai mare decât 1.5 iar 18 pacienti (24%) sub 1.

Am folosit următorul protocol: pacienții au fost asezati în decubit dorsal, am poziționat un transductor liniar cu o frecvență între 3.5-10 MHz (General Electric Vivid S6) , la nivelul arterei femurale comune în timp ce un asistent a executat extensii pasive ale gambei pe coapsă timp de 3 minute.

Fluxul sanguin la nivelul membrului (LBF) și conductanta vasculară la nivelul membrului (LVC)

(calculată ca și LBF împărțit la presiunea arterială medie), au fost măsurate în ml/min, respectiv ml/min x mmHg, folosind parametri doppler. Presiunea arterială medie a fost calculată utilizând formula: $PAM = PD + 1/3(PS - PD)$ (PD = presiunea diastolică; PS = presiunea sistolică)

În grupul cu pacienții cirofici au fost 75% pacienți cu tratament cu beta blocante non selective. În grupul de control pacienții nu au avut nici o medicație. Toți pacienții care luau medicație au fost sfătuiți să întrerupă tratamentul cu 24 de ore înainte de măsurători. De asemenea pacienții au fost sfătuiți să nu fumeze și să nu bea alcool pentru cel puțin 24 de ore înainte precum și să nu mănânce cu șase ore înainte de determinarea parametrilor.

Criterii de excludere din studiu au fost:

- Patologie arterială la nivelul membrelor inferioare
- Tromboza venoasă profundă acută sau cronică la nivelul membrelor inferioare
- Sindrom posttrombotic la nivelul membrelor inferioare
- Insuficiență cardiac de orice etiologie
- Fibrilație atrială
- Flutter atrial
- Tulburări de conducere semnificative
- Aritmii ventriculare
- Boală renală cronică în stadiu de hemodializă
- AVC ischemic sau hemoragic sechelar

Analiza statistică a fost făcută utilizând Calculatorul Mann-Whitney U Test. Comparațiile au fost făcute între cele două grupuri principale apoi între subgrupuri - ca și etiologie (etanolic, viral, alte etiologii) și ca și scor APRI (sub 1, 1-1.5, peste 1), iar în cele din urmă între subgrupuri și grupul de control

3.3.4. REZULTATE

LA REPAUS:

- Rezultatele LVC au fost concordante cu cele ale LBF
- La compararea celor două grupuri principale nu s-a constatat o diferență semnificativă statistic ($p > 0.05$), la fel și în cazul comparării subgrupurilor de ciroză post virală și ciroză de alte etiologii cu grupul de control ($p > 0.05$)
- La compararea subgrupului etanolic cu grupul de control diferențele s-au dovedit a fi semnificative statistic $p < 0.01$
- De asemenea la compararea subgrupului etanolic cu subgrupul viral nu s-a constatat nicio diferență semnificativă statistic ($p > 0.05$)
- Nici o comparație nu a fost efectuată cu subgrupul de pacienții cu ciroză de altă etiologie datorită numărului redus de pacienți din această categorie.
- Singura diferență semnificativă statistică a fost remarcată la compararea lotului martor cu subgrupul de pacienți cu scor APRI peste 1.5 ($p < 0.01$).
- La compararea celor trei subgrupuri de scor APRI nu a fost remarcată nicio diferență semnificativă statistic ($p > 0.05$).
- LVC a fost 2,2 ml/min/mmHg în grupul cirotic și 2,1 ml/min/mmHg în grupul de control. ($p > 0.05$).

DUPĂ EFORT :

- Semnificația statistică a fost realizată la compararea grupului principal cu grupul control ($p < 0.01$)
- La compararea tuturor subgrupurilor de pacienții cirofici cu grupul de control s-au remarcat diferențe semnificative ($p < 0.001$)
- La efectuarea comparațiilor între diferitele etiologii nu au fost obținute diferențe semnificative statistic
- La subgrupurile de pacienți în funcție de scorul APRI valoarea medie LBF a fost 1150 ml/min la cei cu scor APRI sub 1, 1100 ml/min la cei cu scor APRI între 1 și 1,5 și 1400 ml/min la cei cu scor APRI > 1.5 .
- Pacienții cu scorul APRI peste 1.5 au avut valori mai mari ale LBF comparativ cu grupul de control și de asemenea la comparația cu cei cu scor APRI sub 1.5 ($p < 0.01$).
- Rezultatele LVC au fost în concordanță cu cele LBF

3.3.5. DISCUȚII

A) La repaus

În studiile existente în literatura de specialitate s-a demonstrat că ciroza hepatică induce o vasoconstricție în endoteliului intra hepatic și o vasodilatație NO mediata în endoteliului vaselor sistemice inclusiv la nivelul membrelor inferioare. (90-95)

În condiții de repaus, la compararea celor două grupuri principale nu s-au remarcat diferențe semnificative statistic contrar ipotezei căreia există o secreție crescută de mediatori vasodilatatori la pacienții cu CH. (95-97)

Însă o diferență interesantă, semnificativă din punct de vedere statistic a fost observată atunci când s-a comparat subgrupul pacienților cu ciroza hepatică etanolică cu lotul martor. Aceste rezultate au fost similare în cazul ambilor parametri utilizați (LBF și LVC). În susținerea acestui rezultat vine studiul efectuat de Coli et al unde s-a constatat o vasodilatație arterială suplimentară la etanolici fără a exista o explicație clară. (98)

În articolele precedente au fost mai multe dispute legate de efectul consumului cronic de alcool asupra endoteliului și asupra producerii oxidului nitric (NO). (99) În contrast cu rezultatul nostru, în diverse studii s-a presupus că etanolul inhibă sinteza oxidului nitric prin diferite mecanisme incluzând inhibiția NO sintetazei. (100,101)

Un lucru de menționat ar fi că acești pacienți nu mai erau nici unul băutori activi, astfel că nu există o explicație clară pentru acest rezultat.

De asemenea pacienții cu scor APRI < 1 au manifestat mai multă vasodilatație la repaus comparativ cu lotul martor. Această descoperire ar putea fi parțial explicată de un stres oxidativ mai redus în acest sub grup cu mai puțină fibroză existentă.

B) După trei minute de SPLM

Comparația directă între cele două grupuri principale s-a dovedit a fi semnificativă statistic confirmând ipoteza că pacienții cu ciroză hepatică manifestă vasodilatație sistemică crescută indusă prin oxidul nitric în contrast cu disfuncția endotelială la nivelul vaselor porto hepatice manifestată prin vasoconstricție. (335-339) În studiul nostru ambii parametri folosiți au fost concordanți.

Mecanismul implicat este descris în literatură și implică creșterea secrețiilor de molecule vasoactive cum ar fi adrenomedulina, factorul de creștere endotelial vascular, monoxidul de carbon, factorul de necroză tumorală alfa, prostaciclina (PGI₂). (102,103)

În cazul nostru stresorul fizic folosit – mișcarea pasivă a unui membru inferior (SPLM) - a condus la o creștere a producției oxidului nitric având ca efect direct o vasodilatație mai mare decât a pacienților din lotul martor.

Cea mai mare creștere a vasodilatației a fost remarcată în subgrupul etanolic.

În ceea ce privește subgrupurile în funcție de scorul APRI, doar cei din subgrupul cu APRI peste 1.5 au manifestat o creștere semnificativă statistic a parametrilor de vasodilatație măsurați, rezultat posibil explicat de gradul crescut de fibroză la acest subgrup, cu eliberare crescută de mediatori ai

vasodilataţiei.(345-350). Este de menţionat faptul că 62 la sută din totalul numărului de pacienți erau în această categorie.

3.3.6. CONCLUZII

Ipoteza existenței conform căreia o patologie ca și ciroza hepatică manifestă vasodilatație sistemică mediată de oxidul nitric a fost dovedită de studiul nostru dar numai după efectuarea unei manevre care crește producția de oxid nitric, și anume sPLM.

O altă concluzie remarcată este vasodilatația suplimentară manifestată și la repaus dar și la efort la pacienții din subgrupul cu ciroza hepatică etanolică.

De asemenea, s-a găsit o vasodilatație crescută la pacienții cu scor APRI sub 1 la repaus și la cei cu APRI peste 1.5 la efort prin mecanisme ce necesită o mai bună înțelegere.

4. CONCLUZII FINALE

1. Rezultate cercetării noastre arată că utilizarea combinată a parametrilor utilizați (FE, indicele TEI, E/A și E/Vp) oferă o imagine mai cuprinzătoare asupra prezenței și severității cardiomiopatiei cirotice, conturând mai bine gradele de disfuncție sistolică și diastolică
2. Se încurajează folosirea indicelui TEI ca și parametru cu acuratețe crescută în determinarea prezenței disfuncției sistolice la pacienții cu cardiomiopatie cirotică și se recomandă utilizarea acestuia în evaluarea tuturor pacienților cirolici, în special la pacienții post transplant, unde există un risc important de decompensare cardiacă
3. Indicele TEI s-a dovedit a fi superior în diagnosticul disfuncției sistolice din cardiomiopatia cirotică, comparativ cu FE, ducând la recomandarea folosirii acestuia la pacienții cirolici cu FE prezervată
4. Studiul nostru a demonstrat corelația direct proporțională între modificările indicelui TEI și gradul de afectare hepatică, situație care nu s-a regăsit la analiza FE.
5. S-a demonstrat precizia parametrului E/Vp în diagnosticul disfuncției diastolice la pacienții cu boală hepatică terminală
6. Parametrul E/Vp este superior ca și acuratețe în evaluarea funcției diastolice comparativ cu raportul E/A, concluzie concordantă cu datele din literatură.
7. Parametrul E/Vp s-a dovedit a se corela direct proporțional cu gradul de afectare hepatică
8. Se remarcă gradul redus de specificitate al parametrului E/A în evaluarea disfuncției diastolice, cu manifestarea unei relații de tip U cu funcția diastolică, astfel încât pacienții sănătoși cât și cei cu disfuncție diastolică importantă au aceleași valori.
9. Pe baza rezultatelor cercetării noastre, și a analizei statistice efectuate se propune utilizarea pe scară largă a celor doi parametri propuși (indicele TEI și raportul E/Vp) la evaluarea pacienților cu ciroză hepatică. Acest lucru ar putea conduce la o mai bună diagnosticare a disfuncției sistolice, respectiv diastolice la pacienții cirolici, având efecte pozitive asupra prognosticului acestor pacienți.
10. Frecvența cardiacă de repaus s-a dovedit a fi similară din punct de vedere statistic între grupul de pacienți cirolici și grupul de pacienți martor fara patologii cunoscute
11. Rezultatele obținute la analiza statistică a indicelui Valsalva au demonstrat alterarea răspunsului parasimpatic la pacienții cirolici comparativ cu pacienții sănătoși
12. Variabilitatea frecvenței cardiace exprimată prin SDNN, un parametru cu o importantă valoare prognostică, a manifestat valori semnificativ scăzute la pacienții cirolici comparativ cu grupul martor. Astfel, această concluzie încadrează pacienții cirolici la un risc aritmic crescut față de pacienții sănătoși.
13. Nu s-a constatat o diferență semnificativă statistică în ceea ce privește SDNN între diversele subgrupuri de pacienți cirolici.
14. Frecvența cardiacă post efort a fost semnificativ crescută la pacienții cirolici, manifestat prin persistența tahicardiei, reflectând astfel alterarea predominantă a tonusului parasimpatic la acest grup.
15. Și rezultatele obținute la indicele Valsalva (răspunsul unei manevre de respirație forțată contra gletei închise), și cele obținute la analiza SDNN (urmărirea frecvenței cardiace continuu pe o perioadă de 24 de ore), precum și persistența tahicardiei post efort (răspunsul la efort fizic) conduc la concluzia că există o alterare a tonusului vagal la pacienții cirolici în diferite ipostaze și momente ale vieții pacienților cu ciroză hepatică.



16. Nu s-a constatat o prelungire semnificativă a intervalului QT corectat la cirofici, nici la repaus și nici la monitorizarea Holter ECG pe 24 de ore
17. Ipoteza existenței unei patologii ca și ciroza hepatică manifestă vasodilatație sistemică mediată de oxidul nitric a fost dovedită de studiul nostru dar numai după efectuarea unei manevre care crește producția de oxid nitric.
18. Cercetarea noastră a constatat că există o vasodilatație suplimentară manifestată și la repaus dar și la efort la pacienții din subgrupul cu ciroza hepatică etanolică
19. S-a constatat o vasodilatație crescută la pacienții cu scor APRI peste 1.5 (reprezentând o încărcătură fibrotică crescută) la efort prin mecanisme ce necesită o mai bună înțelegere

5. CONTRIBUȚII ORIGINALE

1. În primul rând originalitatea acestei lucrări este dată de subiectul cercetat , cardiomiopatia cirotică precum și afectarea endoteliului vascular sistemic fiind patologii cu fiziopatologie necunoscută complet, prezentări clinice heterogene și implicit un algoritm diagnostic încă nestandardizat.
2. Studiul nostru este singurul studiu din literatură care a evaluat disfuncția sistolică prin indicele TEI și disfuncția diastolică prin raportul E/Vp la pacienții cirofici, acești parametri fiind utilizați în mai multe cercetări precedente însă pe grupuri de pacienți cu patologie cardiacă și nu hepatică
3. Studiul nostru este original prin determinarea corelației între indicele TEI și FE la pacienții cirofici
4. Este prima cercetare în literatură care a demonstrat corelația pozitivă între valorile crescute ale indicelui TEI și gradul de severitate al bolii hepatice
5. Utilizarea în premieră la evaluarea funcției diastolice la cirofici a unui parametru ce combină ecografia cardiacă prin doppler pulsat și ecografia cardiacă prin modul de miscare (M-Mode) și anume E/Vp
6. Importanța acestor descoperiri aduce, printr-o mai bună acuratețe diagnostică a cardiomiopatiei la cirofici, o posibilă îmbunătățire a prognosticului acestor pacienți.
7. Un alt element original este urmărirea disfuncției autonome în mod exhaustiv , în diferite momente ale vieții pacienților cirofici (la vizita la medic, la repaus, monitorizându-i pe 24 de ore, la efort și post efort)
8. Corelarea pozitivă între indicele Valsalva, SDNN și frecvența cardiacă post efort la pacienții cirofici.
9. Determinarea gradului de vasodilatație sistemică prin sPLM și corelarea acestuia cu scorul APRI și clasele Child-Pugh la repaus precum și la efort reprezintă o cercetare originală cu rezultate aplicabile în practică.
10. Utilizarea scorului APRI ca și substitut al biopsiei hepatice pentru estimarea gradului de fibroză și utilizarea acestui parametru în analizarea gradului de vasodilatație periferică reprezintă o metodă noninvasivă, rapidă, practică și lipsită de posibilele complicații ale punctiei hepatice.
11. Elementele utilizate în cercetare precum și estimarea lor prin multipli parametri contribuie la o mai bună înțelegere a cardiomiopatiei cirofice, a prezenței și severității disfuncției autonome la pacienții cu boală hepatică terminală, precum și o mai bună definire a relației dintre ciroza hepatică și afectarea endoteliului vascular.
12. Testele folosite în studiile prezentate sunt noninvasive, au o aplicabilitate crescută și sunt ușor utilizabile, astfel conferind studiilor noastre o importanță clinică semnificativă.

13. LIMITE

La toate studiile efectuate, o limitare evidentă este eșantionul relativ mic de pacienți urmăriți, un număr mai mare având o putere statistică mai crescută.

În ceea ce privește factorii perturbatori, influența acestora a fost redusă la minim prin criteriile stricte de includere și excludere.

La primul studiu, se remarcă lipsa comparației valorilor obținute cu un “gold standard” cum ar fi fost, de exemplu, comparația valorilor indicelui TEI, FE, E/A și E/Vp cu datele obținute prin RMN cardiac, această comparație adăugând un plus în semnificația statistică a rezultatelor.

Utilizarea comparaţiei între indicele TEI şi GLS , precum şi corelarea acestora, ar fi reprezentat o mai bună definire a algoritmului diagnostic în CMC. Deasemenea, comparaţia raportului E/Vp ar fi fost mai reprezentativă cu velocitatea tisulară a inelului mitral în diastolă (e') decât cu raportul E/A, data fiind acurateţea diagnostică mai mare a e' , precum şi utilizarea acestuia în cel mai recent algoritm de diagnostic al disfuncţiei diastolice la cirofici.

Nu s-a efectuat corelarea prezenţei disfuncţiei cardiace cu prezenţa valorilor crescute ale biomarkerilor de insuficienţă cardiacă (BNP, NT-pro BNP)

La cel de al doilea studiu, este de menţionat că s-au evaluat doar pacienţi cu ciroză hepatică compensată. Fiind cunoscut că alterarea sistemului nervos autonom este mai prevalentă în situaţia decompensărilor hepatice se poate concluziona o posibilă subestimare a acesteia în studiul nostru.

Nu s-au efectuat teste specifice pentru evaluarea răspunsului sistemului nervos simpatic.

La cel de-al treilea studiu, faptul că evaluarea gradului de fibroză hepatică s-a bazat pe scorul APRI şi nu pe biopsia hepatică, standardul de aur în precizarea fibrozei, reprezintă o limită în analizarea concluziilor prezentate. Este de menţionat şi că posibilitatea utilizării dispozitivului Fibroscan a fost limitată de costul crescut al acestuia şi disponibilitatea scăzută .

Se remarcă şi lipsa comparării parametrilor utilizaţi cu parametrii clasici în estimarea disfuncţiei endoteliale, cum ar fi dilataţia mediată de flux (FMD). O altă limitare este reprezentată şi de numărul foarte mic de pacienţi încadraţi în subcategoria non viral, non etanolic, făcând astfel practic imposibilitatea analizei statistice la acest subgrup.

6. DIRECȚII VIITOARE

Efectuarea acestor studii pe un eșantion mai mare de pacienți, cu subgrupuri mai numeroase ar permite o mai bună estimare a cardiomiopatiei cirotice, a disfuncției autonome și a disfuncției endoteliale, cu analizarea mai bună a diferențelor între divrsele subgrupuri de pacienți.

Legat de funcția sistolică în cardiomiopatia cirotică ,se propune compararea indicelui TEI cu GLS , precum și compararea acestor parametri cu funcția sistolică și diastolică obținute prin RMN cardiac, ceea ce ar fi de o deosebită importanță diagnostică și implicit prognostică. În aceeași manieră, o comparație între raportul E/Vp și e' sau volumul indexat al atriului stâng ar putea reprezenta o țintă interesantă de cercetare.

Corelarea parametrilor de disfuncție cardiacă cu valorile biomarkerilor de insuficiență cardiacă ar constitui o ipoteză cu potențial științific.

Legat de afectarea electrofiziologică în ciroza hepatică, s-ar putea efectua o cercetare a acesteia utilizând și alți parametri, cum ar fi RMSSD (rădăcina pătrată a diferențelor succesive între bătăile cardiace normale), pNN50 (procentajul intervalelor NN adiacente care diferă între ele mai mult de 50 ms) sau indicele triunghiular ar variabilității frecvenței cardiace. O altă posibilă direcție de cercetare ar fi utilizarea studiilor electrofiziologice, care deși sunt invazive, au proprietatea de a oferi detalii extrem de importante, imposibil de evaluat prin metode noninvazive, ceea ce ar putea aduce informații noi cu potențial diagnostic și mai ales prognostic. De menționat că în momentul actual, nu există cercetări în literatura de specialitate realizate prin studii electrofiziologice la pacienții cu ciroză hepatică.

Se propune utilizarea parametrilor mai sus menționați și la pacienții cu ciroză hepatică decompensată, pentru o mai bună precizare a disfuncției autonome la acest subgrup cu risc înalt.

Deasemenea, pentru comparația între diversele grade de fibroză hepatică, un parametru mult mai elocvent față de scorul APRI, ar fi biopsia hepatică, astfel că se remarcă ideea unei cercetări ale parametrilor de disfuncție sistolică și diastolică, a parametrilor de disfuncție autonomă, dar și a gradului de vasodilatație periferică în concordanță cu gradul de fibroză hepatică obținut prin biopsie hepatică. Este de menționat faptul că și biopsia hepatică poate oferi rezultate false prin inexactități în procesul de prelavare și este grefată de un potențial risc de complicații.

Având în vedere fiziopatologia cirozei hepatice, se observă posibilitatea estimării parametrilor de disfuncție endotelială prin teste de stress farmacologic.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Lyssy LA, Soos MP. Cirrhotic Cardiomyopathy. [Updated 2023 Apr 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
2. Ruiz-del-Árbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 07;21(41):11502-21.
3. Mocarzel LOC, Rossi MM, Miliosse BM, Lanzieri PG, Gismondi RA. Cirrhotic Cardiomyopathy: A New Clinical Phenotype. *Arq Bras Cardiol*. 2017 Jun;108(6):564-568
4. Carvalho MVH, Kroll PC, Kroll RTM, Carvalho VN. Cirrhotic cardiomyopathy: the liver affects the heart. *Braz J Med Biol Res*. 2019 Feb 14;52(2):e7809
5. Chayanupatkul M, Liangpunsakul S. Cirrhotic cardiomyopathy: review of pathophysiology and treatment. *Hepato Int*. 2014 Jul;8(3):308-15.
6. Bokarvadia R, Jain M, Kedarisetty C, Varghese J, Venkataraman J. Prevalence and clinical presentation of cirrhotic cardiomyopathy: A single centre experience from southern India. *Indian J Gastroenterol*. 2019 Apr;38(2):150-157
7. Sharma B, John S. Hepatic Cirrhosis. [Updated 2022 Oct 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
8. Liu YB, Chen MK. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol*. 2022 Nov 7;28(41):5910-5930. doi: 10.3748/wjg.v28.i41.5910. PMID: 36405106; PMCID: PMC9669831.
9. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*. 2023 Aug;79(2):516-537. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.017. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36990226.
10. Dodd GD 3rd, Baron RL, Oliver JH 3rd, Federle MP (1999) Spectrum of imaging findings of the liver in end-stage cirrhosis: part I, gross morphology and diffuse abnormalities. *Am J Roentgenol* 173(4):1031–1036
11. Harbin WP, Robert NJ, Ferrucci JT Jr (1980) Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology: a radiological and pathological analysis. *Radiology* 135(2):273–283
12. Deaciuc IV, D'Souza NB, Fortunato F, Hill DB, Sarphe TG, McClain CJ. Alcohol-induced sinusoidal endothelial cell dysfunction in the mouse is associated with exacerbated liver apoptosis and can be reversed by caspase inhibition. *Hepato Res*. 2001 Jan 01;19(1):85-97.
13. Maher JJ. Hepatic fibrosis caused by alcohol. *Semin Liver Dis*. 1990 Feb;10(1):66-74. doi: 10.1055/s-2008-1040458. PMID: 2186489.
14. Ozaki K, Matsui O, Kobayashi S, Minami T, Kitao A, Gabata T. Morphometric changes in liver cirrhosis: aetiological differences correlated with progression. *Br J Radiol*. 2016;89(1059):20150896. doi: 10.1259/bjr.20150896. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26765832; PMCID: PMC4986502.
15. Kim MY, Baik SK, Lee SS. Hemodynamic alterations in cirrhosis and portal hypertension. *Korean J Hepatol*. 2010 Dec;16(4):347-52
16. Lee SS: Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. *West J Med* 1989, 151:530-535.
17. Liu H, Song D, Lee SS: Cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, 26:842-847.

18. Zardi, E, Abbate, A, Zardi, D. et al. Cirrhotic Cardiomyopathy. JACC. 2010 Aug, 56 (7) 539–549. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.075>
19. Chen , Chan AC, Chan SC, Chok SH, Sharr W, Fung J, et al. A detailed evaluation of cardiac function in cirrhotic patients and its alteration with or without liver transplantation. J Cardiol 2016;67:140–146.
20. 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 2013;33:1158–1165.
21. Rimbasa RC, Baldea SM, Guerra R, Visolu SI, Rimbasa M, Pop CS, et al. New definition criteria of myocardial dysfunction in patients with liver cirrhosis: a speckle tracking and tissue Doppler imaging study. Ultrasound Med Biol 2018;44:562–574.
22. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2017;30:101–138
23. Tei index is associated with survival in cirrhosis patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt Yan Song MD, Weizhi Li MD, Hui Xue MD, Litao Ruan MD, PhD First published: 01 December 2018 <https://doi.org/10.1111/echo.14201>
24. Lunzer MR, Newman SP, Bernard AG, et al. Impaired cardiovascular responsiveness in liver disease. Lancet. 1975;2(7931):382–5. doi: 10.1016/S0140-6736(75)92896-2.
25. Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Triger DR. Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. Lancet. 1992;339(8807):1462–4. doi: 10.1016/0140-6736(92)92042-E.
26. Fleisher LA, Fleckenstein JF, Frank SM, Thuluvath PJ. Heart rate variability as a predictor of autonomic dysfunction in patients awaiting liver transplantation. Dig Dis Sci. 2000;45(2):340–4. doi: 10.1023/A:1005468711494
27. Bal JS, Thuluvath PJ. Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation. Liver Int. 2003;23(4):243–8. doi: 10.1034/j.1600-0676.2003.00833.x.
28. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. Med Biol Eng Comput. 2006;44(12):1031–51. doi: 10.1007/s11517-006-0119-0
29. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, Nakao K, Redfield MM: Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. Hypertension 1996, 28:988-994.
30. Motwani JG, McAlpine H, Kennedy N, Struthers AD: Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. Lancet 1993, 341:1109-1110.
31. Coss E, Watt KD, Pedersen R, Dierkhising R, Heimbach JK, Charlton MR. Predictors of cardiovascular events after liver transplantation: a role for pretransplant serum troponin levels. Liver Transpl 2011;17:23–31
32. Safadi A, Homsy M, Maskoun W, Lane KA, Singh I, Sawada SG, et al. Perioperative risk predictors of cardiac outcomes in patients undergoing liver transplantation surgery. Circulation 2009;120:1189–1194.
33. Watt KD, Coss E, Pedersen RA, Dierkhising R, Heimbach JK, Charlton MR. Pretransplant serum troponin levels are highly predictive of patient and graft survival following liver transplantation. Liver Transpl 2010;16:990–998
34. Newby DE, Hayes PC. Hyperdynamic circulation in liver cirrhosis: not peripheral vasodilatation but ‘splanchnic steal’. QJM. 2002;95:827–30.
35. Merkel C, Gatta A, Milani L, et al. Intrarenal blood flow, circulation time, and cortical vascular volume in patients with cirrhosis. Scand J Gastroenterol. 1981;16:775–80.

36. Almdal T, Schroeder T, Ranek L. Cerebral blood flow and liver function in patients with encephalopathy due to acute and chronic liver diseases. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24:299–303.
37. Maroto A, Gines P, Arroyo V, et al. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology.* 1993;17:788–93.
38. Torregrosa M, Aguade S, Dos L, Segura R, Gonzalez A, Evangelista A, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol.* 2005;42(1):68–74. First study examining cardiac function and reversibility after liver transplantation.
39. Sonny A, Ibrahim A, Schuster A, Jaber WA, Cywinski JB. Impact and persistence of cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation. *Clin Transpl.* 2016;30(9):986–93.
40. Pozzi, Massimo, et al. "Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral child A cirrhosis." *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG 100.5 (2005): 1110-1116.*
41. Hsu, Wei-Fan, et al. "Renal effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with liver cirrhosis: a nationwide cohort study." *Gastroenterology Research and Practice* 2019.1 (2019): 1743290
42. Henriksen JH, Bendtsen F, Hansen EF, Moller S. Acute non-selective beta-adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2004;40(2):239–46. 90 min beta-blockade corrected the prolonged QTc.
43. Torregrosa M, Aguade S, Dos L, Segura R, Gonzalez A, Evangelista A, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol.* 2005;42(1):68–74.
44. Koshy AN, Gow PJ, Han HC, Teh AW, Jones R, Testro A, et al. Cardiovascular mortality following liver transplantation: predictors and temporal trends over 30 years. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2020
45. Poojary MS, Samanth J, Nayak K, Shetty S, Nayak SK, Rao MS. Evaluation of subclinical left ventricular systolic dysfunction using two-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with Child-Pugh A and B cirrhosis: A case-control study. *Indian J Gastroenterol.* 2022 Dec;41(6):567-575. doi: 10.1007/s12664-022-01277-w. Epub 2022 Dec 28. PMID: 36576699.
46. Abd-El-Aziz TA, Abdou M, Fathy A, Wafaie M. Evaluation of cardiac function in patients with liver cirrhosis. *Intern Med.* 2010;49:2547–52.
47. Friedman HS, Fernando H. Ascite as a marker for the hyperdynamic heart of the Laennec's cirrhosis. *Alcohol Clin Exp Res.* 1992;16:968–970. doi: 10.1111/j.1530-0277.1992.tb01902.x.
48. M. Cazzaniga, F. Salerno, G. Pagnozzi, *et al.* Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt *Gut*, 56 (2007), pp. 869-875
49. C. Ripoll, M.V. Catalina, R. Yotti, *et al.* Cardiac dysfunction during liver transplantation: incidence and preoperative predictors *Transplantation*, 85 (2008), pp. 1766-1772
50. Hongqun Liu, Jwan A. Naser, Grace Lin, Samuel S. Lee, *Cardiomyopathy in cirrhosis: From pathophysiology to clinical care*, *JHEP Reports*, Volume 6, Issue 1, 2024, 100911, ISSN 2589-5559, <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100911>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589555923002422>)
51. Poojary MS, Samanth J, Nayak K, Shetty S, Nayak SK, Rao MS. Evaluation of subclinical left ventricular systolic dysfunction using two-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with Child-Pugh A and B cirrhosis: A case-control study. *Indian J Gastroenterol.* 2022 Dec;41(6):567-575. doi: 10.1007/s12664-022-01277-w. Epub 2022 Dec 28. PMID: 36576699.
52. Abd-El-Aziz TA, Abdou M, Fathy A, Wafaie M. Evaluation of cardiac function in patients with liver cirrhosis. *Intern Med.* 2010;49:2547–52.
53. Anish, P. G., et al. "Echocardiographic abnormalities in patients with cirrhosis and relation to disease severity." *Heart India* 7.1 (2019): 26-30.
54. Naqvi I, Mahmood K, Naeem M, Vashwani A, Ziaullah S. The heart matters when the liver shatters! Cirrhotic cardiomyopathy: frequency, comparison, and correlation with severity of

- disease. *Gastroenterology Review/Przełąd Gastroenterologiczny*. 2016;11(4):247-256. doi:10.5114/pg.2016.57962.
55. Shaikh S, Abro M, Qazi I, Yousfani A. Frequency of cirrhotic cardiomyopathy in patients with cirrhosis of liver: a tertiary care hospital experience. *Pak J Med Sci* 2011; 27: 744-8.
 56. The role of autonomic dysfunction in cirrhotic patients before and after liver transplantation. Review of literature. Di Stefano et al. DOI: 10.1111/liv.13126 *Liver International* 2016
 57. Waddell-Smith, K.E.; Chaptynova, A.A.; Li, J.; Crawford, J.R.; Hinds, H.; Skinner, J.R. Holter Recordings at Initial Assessment for Long QT Syndrome: Relationship to Genotype Status and Cardiac Events. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022, 9, 164. <https://doi.org/10.3390/jcdd9050164>
 58. alcoholic chronic liver disease. *J Hepatol* 1997; 26: 1242–8.
 59. Fleckenstein JF, Frank S, Thuluvath PJ. Presence of autonomic neuropathy is a poor prognostic indicator in patients with advanced liver disease. *Hepatology* 1996; 23: 471–5.
 60. Mohamed R, Forsey PR, Davies MK, Neuberger JM. Effect of liver transplantation on QT interval prolongation and autonomic dysfunction in end-stage liver disease. *Hepatology* 1996; 23: 1128–34.
 61. Thuluvath PJ, Triger DR. Autonomic neuropathy and chronic liver disease. *Q J Med* 1989; 72: 737–47.
 62. Johnson RH, Robinson BJ. Mortality in alcoholics with autonomic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 476–80.
 63. Chaudhry V, Corse AM, O'Brian R, et al. Autonomic and peripheral (sensorimotor) neuropathy in chronic liver disease: a clinical and electrophysiologic study. *Hepatology*
 64. Lee W, Vandenberk B, Raj SR, Lee SS. Prolonged QT Interval in Cirrhosis: Twisting Time? *Gut Liver*. 2022 Nov 15;16(6):849-860. doi: 10.5009/gnl210537. Epub 2022 Jul 22. PMID: 35864808; PMCID: PMC9668500.
 65. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology*. 1998;27:28–34. doi: 10.1002/hep.510270106.
 66. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121:1047–1060. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704
 67. Garson A., Jr How to measure the QT interval: what is normal? *Am J Cardiol*. 1993;72:14B–16B. doi: 10.1016/0002-9149(93)90034-A.
 68. Koshy AN, Gow PJ, Testro A, et al. Relationship between QT interval prolongation and structural abnormalities in cirrhotic cardiomyopathy: a change in the current paradigm. *Am J Transplant*. 2021;21:2240–2245. doi: 10.1111/ajt.16500
 69. Bernardi M, Maggioli C, Dibra V, Zaccherini G. QT interval prolongation in liver cirrhosis: innocent bystander or serious threat? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6:57–66. doi: 10.1586/egh.11.86
 70. Zhao J, Qi X, Hou F, et al. Prevalence, risk factors and in-hospital outcomes of QTc interval prolongation in liver cirrhosis. *Am J Med Sci*. 2016;352:285–295. doi: 10.1016/j.amjms.2016.06.012.
 71. Kim SM, George B, Alcivar-Franco D, et al. QT prolongation is associated with increased mortality in end stage liver disease. *World J Cardiol*. 2017;9:347–354. doi: 10.4330/wjc.v9.i4.347.
 72. Biselli M, Gramenzi A, Lenzi B, et al. Development and validation of a scoring system that includes corrected QT interval for risk analysis of patients with cirrhosis and gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1388–1397. doi: 10.1016/j.cgh.2018.12.006.

73. Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: results of the QT in Practice (QTIP) Study. *Crit Care Med*. 2012;40:394–399.
74. Mani AR, Montagnese S, Jackson CD, Jenkins CW, Head IM, Stephens RC, Moore KP, Morgan MY. Decreased heart rate variability in patients with cirrhosis relates to the presence and degree of hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009 Feb;296(2):G330-8. doi: 10.1152/ajpgi.90488.2008. Epub 2008 Nov 20. PMID: 19023029; PMCID: PMC2643913.
75. Altimiras J Understanding autonomic sympathovagal balance from short-term heart rate variations. Are we analyzing noise? *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 124: 447–460, 1999
76. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Interleukin-6 levels are inversely correlated with heart rate variability in patients with decompensated heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12: 294–300, 2001
77. Coelho L, Saraiva S, Guimaraes H, Feitas D, Providencia LA. Autonomic function in chronic liver disease assessed by heart rate variability study. *Rev Port Cardiol* 20: 25–36, 2001
78. Dillon JF, Nolan J, Thomas H, et al. The correction of autonomic dysfunction in cirrhosis by captopril. *J Hepatol* 1997; 26: 331–5.
79. Luft, Caroline Di Bernardi, Emílio Takase, and David Darby. "Heart rate variability and cognitive function: Effects of physical effort." *Biological psychology* 82.2 (2009): 186-191.
80. Gifford JR, Richardson RS. CORP: Ultrasound assessment of vascular function with the passive leg movement technique. *J Appl Physiol* (1985). 2017 Dec 1;123(6):1708-1720. doi: 10.1152/jappphysiol.00557.2017. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28883048; PMCID: PMC5814681
81. Yasuko Iwakiri, Roberto J. Groszmann. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis Published: March 05, 2007 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.02.006>
82. Luk, Ting-Hin, et al. "Effect of exercise training on vascular endothelial function in patients with stable coronary artery disease: a randomized controlled trial." *European journal of preventive cardiology* 19.4 (2012): 830-839.
83. Heinisch, B. B., et al. "Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial." *European Journal of Clinical Investigation* 40.2 (2010): 148-154.
84. Xin, Wei, Shuhua Mi, and Zhiqin Lin. "Allopurinol therapy improves vascular endothelial function in subjects at risk for cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials." *Cardiovascular therapeutics* 34.6 (2016): 441-449.
85. Vairappan B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress. *World J Hepatol*. 2015 Mar 27;7(3):443-59. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.443. PMID: 25848469; PMCID: PMC4381168.
86. Tousoulis, Dimitris, et al. "Novel therapies targeting vascular endothelium." *Endothelium* 13.6 (2006): 411-421.
87. Limberg JK, Casey DP, Trinity JD, et al. Assessment of resistance vessel function in human skeletal muscle: guidelines for experimental design, Doppler ultrasound, and pharmacology. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(2):H301-H325. doi:10.1152/ajpheart.00649.2019
88. Zytoon AA, Allah AN, Faisal A. The prediction of liver disease status using Doppler observations of the hepatic and portal venous system compared with liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Research and Reports in Focused Ultrasound*. 2014;2:1-11 <https://doi.org/10.2147/RRFU.S57202>
89. Shields KL, Broxterman RM, Jarrett CL, Bisconti AV, Park SH, Richardson RS. The passive leg movement technique for assessing vascular function: defining the distribution of blood flow and the impact of occluding the lower leg. *Exp Physiol*. 2019;104(10):1575-1584. doi:10.1113/EP087845
90. Colak Y, Senates E, Yesil A, Yilmaz Y, Ozturk O, Doganay L, Coskunpinar E, Kahraman OT, Mesci B, Ulasoglu C, Tuncer I. Assessment of endothelial function in patients with

- nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrine*. 2013 Feb;43(1):100-7. doi: 10.1007/s12020-012-9712-1. Epub 2012 Jun 3. PMID: 22661277.
91. Paul A Cahill, Eileen M Redmond, James V Sitzmann, Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Pharmacology & Therapeutics*, Volume 89, Issue 3, 2001, Pages 273-293, ISSN 0163-7258,
 92. Rasaratnam B, Connelly N, Chin-Dusting J. Nitric oxide and the hyperdynamic circulation in cirrhosis: is there a role for selective intestinal decontamination? *Clin Sci (Lond)*. 2004 Nov;107(5):425-34. doi: 10.1042/CS20040157. PMID: 15270715.
 93. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology*. 2002 Feb;35(2):478-91. doi: 10.1053/jhep.2002.31432. PMID: 11826425.
 94. Rodrigo R, Felipo V. Brain regional alterations in the modulation of the glutamate-nitric oxide-cGMP pathway in liver cirrhosis. Role of hyperammonemia and cell types involved. *Neurochem Int*. 2006 May-Jun;48(6-7):472-7. doi: 10.1016/j.neuint.2005.10.014. Epub 2006 Mar 6. PMID: 16517021.
 95. Martin PY, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med*. 1998 Aug 20;339(8):533-41. doi: 10.1056/NEJM199808203390807. PMID: 9709047.
 96. Atucha NM, Nadal FJ, Iyú D, Alcaraz A, Rodríguez-Barbero A, Ortiz MC, López-Novoa JM, García-Estañ J. Role of vascular nitric oxide in experimental liver cirrhosis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2005 Jan;3(1):81-5. doi: 10.2174/1570161052773889. PMID: 15638785.
 97. Atucha NM, Nadal FJ, Iyú D, García-Estañ J. Papel del óxido nítrico vascular en la cirrosis hepática experimental [Role of vascular nitric oxide in experimental liver cirrhosis]. *Nefrología*. 2002;22 Suppl 5:25-8. Spanish. PMID: 12107913.
 98. Schrier RW, Niederberger M, Weigert A, Ginès P. Peripheral arterial vasodilatation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 1994 Feb;14(1):14-22. doi: 10.1055/s-2007-1007294. PMID: 8016658.
 99. Møller S, Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver Int*. 2018 Apr;38(4):570-580. doi: 10.1111/liv.13589. Epub 2018 Jan 15. PMID: 28921803.
 100. Fede G, Privitera G, Tomaselli T, Spadaro L, Purrello F. Cardiovascular dysfunction in patients with liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol*. 2015 Jan-Mar;28(1):31-40. PMID: 25608575; PMCID: PMC4290002.
 101. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilatation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015 Nov;63(5):1272-84. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.004. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26192220.
 102. Fernández-Rodríguez CM, Prada IR, Prieto J, Montuenga LM, Elssasser T, Quiroga J, Moreiras M, Andrade A, Cuttitta F. Circulating adrenomedullin in cirrhosis: relationship to hyperdynamic circulation. *J Hepatol*. 1998 Aug;29(2):250-6. doi: 10.1016/s0168-8278(98)80010-x. PMID: 9722206.
 103. Kakahara S, Matsuda Y, Hirabayashi K, Imai A, Iesato Y, Sakurai T, Kamiyoshi A, Tanaka M, Ichikawa-Shindo Y, Kawate H, Zhao Y, Zhang Y, Guo Q, Li P, Onishi N, Murata T, Shindo T. Role of Adrenomedullin 2/Intermedin in the Pathogenesis of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Lab Invest*. 2023 Apr;103(4):100038. doi: 10.1016/j.labinv.2022.100038. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36870288.

LISTA ARTICOLE PUBLICATE IN EXTENSO :

1. Disfuncția endotelială vasculară evaluată prin ecografie doppler vascular: o comparație între pacienții cu ciroză hepatică și un lot martor – D.Lupu,G.Condrea,L.Nedelcu – Jurnalul Medical Braşovean, 2021 (2) . <https://doi.org/10.31926/jmb.2021.2.8>
2. Electrophysiological parameters in patients with hepatic cirrhosis –. D. Lupu, C. Stanescu, L. Nedelcu, A. Stoica - Romanian Journal of Morphology and Embryology – vol 65, nr 3/2024 (în curs de publicare)
3. Cardiac dysfunction in patients with liver cirrhosis assessed by echocardiographic parameters for systolic and diastolic dysfunction – 2024. D. Lupu, E.G. Condrea, C. Stanescu, A. Stoica, L. Nedelcu – Bulletin of Transilvania University of Brasov (în curs de publicare)
4. The interplay between severe cirrhosis and heart – Focus on diastolic dysfunction - D. Lupu, L. Nedelcu, D. Țînt – Journal of Clinical Medicine (în curs de publicare)