

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



FACTORI DE PROGNOSTIC ÎN CIROZA HEPATICĂ
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. VICTOR STOICA

Student-doctorand:

STATE NICOLETA

2021

CUPRINSUL TEZEI

INTRODUCERE.....pagina 1

CONȚINUTUL TEZEI

a) Partea generală.....	pagina 3
1. Ciroza hepatică.....	pagina 3
1.1. Epidemiologie.....	pagina 3
1.2. Etiologie și fiziopatogenie.....	pagina 3
1.2.1. Teoria vasodilatației și teoria inflamației.....	pagina 4
1.2.2. Microbiota și ciroza.....	pagina 5
1.2.3. Anticoagularea în ciroza hepatică.....	pagina 11
2. Factori de prognostic în ciroza hepatică.....	pagina 19
2.1. Scorurile actuale de prognostic în ciroza hepatică.....	pagina 19
2.2. Variabile de laborator ca factori de prognostic în ciroza hepatică.....	pagina 25
2.2.1. Proteina C reactivă (CRP).....	pagina 25
2.2.2. Albumina serică.....	pagina 29
2.2.3. Acidul uric seric.....	pagina 31
2.2.4. BNP, proBNP, NT-proBNP și TNT înalt senzitivă.....	pagina 31
2.2.5. Copeptina.....	pagina 32
2.2.6. Lactatdehidrogenaza (LDH)	pagina 33
2.2.7. Receptorul activator al uroplasminogenului solubil de tip urokinază (suPAR).....	pagina 33
2.2.8. Cistatina C.....	pagina 34
2.2.9. D-dimerii.....	pagina 35
2.2.10. AOPP (Produși Proteici de Oxidare Avansată).....	pagina 35
2.2.11. Factorul Von Willebrand.....	pagina 36
2.2.12. Metionina.....	pagina 36
2.2.13. Endocanul.....	pagina 36
2.3. Alți factori de prognostic în ciroza hepatică.....	pagina 37

2.3.1. Splina.....	pagina 37
2.3.2. Infecțiile la pacienții cu ciroză.....	pagina 38
2.3.3. Factori clinici.....	pagina 39
2.3.4. Vitamina D și ciroza hepatică.....	pagina 40
b) Partea originală.....	pagina 42
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	pagina 42
4. Metodologia generală a cercetării.....	pagina 43
5. Analiza statistică.....	pagina 47
6. Descriere pacienți.....	pagina 48
7. Corelații endpointuri-variabilele pacienților cu ciroză hepatică.....	pagina 62
7.1. Asocieri HDS.....	pagina 65
7.2. Asocieri decompensare.....	pagina 68
7.3. Asocieri EH.....	pagina 72
7.4. Asocieri respitalizare.....	pagina 75
8. Analiza de corelație a rankurilor între CRP, MELD și endpointurile secundare.....	pagina 89
8.1. CRP, MELD-număr episoade decompensare.....	pagina 90
8.2. CRP, MELD-număr episoade HDS.....	pagina 91
8.3. CRP, MELD-număr episoade respitalizare.....	pagina 92
9. Analiza ROC pentru sensibilitate și specificitate a diferiților parametri pentru endpointurile analizate.....	pagina 99
9.1. Deces- MELD.....	pagina 99
9.2. HDS- Splină.....	pagina 100
9.3. Decompensare-MELD.....	pagina 101
9.4. EH-MELD.....	pagina 102

10. Analiza impactului scorului MELD ca factor de prognostic pentru endpointuri primare și secundare în funcție de categoria de ciroză (nonvirală și virală).....	pagina 104
11. Efectele introducerii valorii CRP în scorul MELD.....	pagina 107
11.1. Influența asupra decompensării.....	pagina 107
11.2. Influența asupra mortalității.....	pagina 111
11.3. Influența asupra respitalizării.....	pagina 114
12. Efectele introducerii valorilor albuminei serice și a acidului uric seric în scorul MELD.....	pagina 118
12.1. Predicția mortalității.....	pagina 118
12.2. Predicția decompensării.....	pagina 121
12.3. Predicția respitalizării.....	pagina 126
13. Contribuții privind antitromboticele în ciroza hepatică.....	pagina 132
13.1. Influența tratamentului antitrombotic asupra mortalității.....	pagina 132
13.2. Influența tratamentului antitrombotic asupra HDS.....	pagina 134
13.3. Influența tratamentului antitrombotic asupra decompensării.....	pagina 135
13.4. Influența tratamentului antitrombotic asupra EH.....	pagina 137
13.5. Influența tratamentului antitrombotic asupra PBS.....	pagina 139
13.6. Influența tratamentului antitrombotic asupra respitalizării.....	pagina 140
13.7. Corelația dintre CRP și tratamentul antitrombotic.....	pagina 141
14. Discuții.....	pagina 143
14.1. Proteina C reactivă.....	pagina 143
14.2. Antitromboticele în CH.....	pagina 147
14.3. Introducerea valorilor albuminei serice și a acidului uric seric în scorul MELD.....	pagina 152

15. Concluzii.....	pagina 155
16. Contribuții personale.....	pagina 156
Referințe.....	pagina 158
Listă abrevieri și simboluri.....	pagina 171
Anexe.....	pagina 176

Introducere

CRP (proteina C reactivă) este consacrată ca marker de inflamație în special în bolile infecțioase și în cele autoimune. În ultimele decenii s-a găsit o nouă utilitate în bolile cardiovasculare fiind un marker al inflamației asociate plăcii de aterom. În această direcție ideea verificării unei utilități și în ciroza hepatică a părut interesantă. Literatura de specialitate la momentul debutului prezentului studiu nu oferea prea multe explicații, drept urmare contribuirea la îmbogățirea cunoștințelor despre aceasta a fost o dorință firească.

Ciroza este considerată general ireversibilă, însă s-a constatat că este potențial reversibilă în cazul înlăturării cauzei în stadiul compensat al acesteia.[1]

Pornind de la ideea că CRP este un surogat al inflamației hepatice din cadrul cirozei și deci poate fi un factor de prognostic al evoluției acestei boli, s-a efectuat prezenta cercetare.

După introducere, partea generală a lucrării conține două capitole, primul în care se expun date recente despre epidemiologia și fiziopatogenia cirozei hepatice, iar cel de-al doilea dedicat tratării factorilor de prognostic cunoscuți, presupuși sau propuși în ciroză.

La nivel global CH (ciroză hepatică) reprezintă o problemă de sănătate ce se accentuează în pofida progreselor medicale. [1]

Indiferent de etiologie, în vederea explicării mecanismelor fiziopatogenice din ciroza hepatică sunt descrise două teorii. Prima în ordine cronologică, care a fost considerată suficientă mult timp, este teoria vasodilatației periferice. În ultimii ani, drept completare la verigile rămase neexplicate prin teoria vasodilatației, a apărut teoria inflamației.

Teoria vasodilatației periferice descrie ca mecanism patogenic inițial pentru manifestările principale din ciroză, cum sunt formarea ascitei și disfuncția renală, vasodilatația arterială splahnică, care determină hipovolemie secundară. Această teorie nu explică însă pe de-a întregul mecanismele din stadiile progresive ale cirozei și nici nu recunoaște alți factori care afectează volemia efectivă.

La pacienții cu ciroză hepatică s-a constatat că există disbioză intestinală (o perturbare a echilibrului bacteriilor saprofite și patogene). Noua viziune în fiziopatologia cirozei susține că dezechilibrul dintre bacteriile patogene și cele benefice, în detrimentul celor din urmă, conduce la creșterea permeabilității peretelui intestinal și translocatie bacteriană. Bacteriile și produșii bacterieni ajung astfel în ganglionii limfatici regionali și în circulația portală. Prima stație în

calea acestor bacterii care circulă prin sistemul port este reprezentată de ficat, unde se leagă de receptorii TLR4 (receptorul toll like numărul 4) generând o stare de inflamație cronică și fibrogeneză, care contribuie la dezvoltarea cirozei. [11] Important este că totuși nu este suficient să existe inflamație a intestinului și alterare a permeabilității peretelui intestinal pentru a provoca o boală hepatică. În absența unei injurii hepatice directe aceasta nu se dezvoltă. [17]

Noua viziune trebuie să acumuleze argumente solide ca să poată fi exploatată la nivel clinic, astfel încât modularea florei microbiene intestinale să reprezinte o componentă a tratamentului pacienților cu ciroză hepatică sau ideal să prevină dezvoltarea acesteia.

1.2.3. Anticoagularea în ciroza hepatică

Insuficiența hepatică afectează coagularea. Cu excepția factorului Von Willebrand, care este secretat de celulele endoteliale și calciu, ficatul produce toți factorii de coagulare. [39]

Pacienții cu insuficiență hepatică erau considerați a avea un status hipocoagulant și prohemoragic accentuat de reducerea numărului de trombocite secundar hipertensiunii portale. Presupunerea mergea până la ideea că aceștia erau chiar protejați de tromboză. Aceste considerații sunt incorecte, întrucât pacienții cu ciroză au o reducere a proteinelor anticoagulante și o creștere a factorilor procoagulanți, rezultând o rearanjare a factorilor pro- și anticoagulanți, concept denumit "homeostazie reechilibrată" [39], balanța putând fi înclinată atât spre sângerare, cât și spre tromboză. Echilibrul poate fi atins în cazul acestor pacienți, însă se deteriorează dacă apar condiții stresante ca sângerările, infecțiile sau encefalopatia. [39]

Ghidurile din prezent [44] nu furnizează recomandări specifice pentru profilaxia sau tratamentul bolilor tromboembolice la pacienții cu ciroză hepatică. [45] Majoritatea recomandărilor actuale sunt emise în urma extrapolării datelor rezultate din studiile efectuate asupra pacienților cu ciroză și TVP (tromboză de venă portă), ce au primit tratament anticoagulant pentru această complicație.

Pacienții cu CH nu prezintă anticoagulare spontană. Cu toate acestea clinicienii evită în continuare să administreze antitrombotice pacienților cu ciroză chiar și în cazul celor care au indicație clară pentru o altă patologie. [46]

2.1. Scorurile actuale de prognostic în ciroza hepatică

Cele mai importante scoruri de prognostic al evoluției CH sunt scorul MELD (modelul pentru boală hepatică în stadiul final) și scorul Child Pugh. Cele două sunt comparabile ca eficiență. S-au selectat situații în care sunt preferate unul celuilalt.

Limitele scorului Child Pugh sunt reprezentate de subiectivismul în a aprecia gradul de EH și al ascitei, cei doi parametri fiind de asemenea variabili în funcție de utilizarea diureticelor și a lactulozei, de faptul că nivelul de albumină poate fi influențat de suplimentarea acesteia, de variația timpului de protrombină de la un laborator la altul și de faptul că testul INR nu exprimă funcția hepatică fidel. [61]

MELD este preferat pentru prioritizarea pacienților în vederea transplantului hepatic pentru că nu ține cont de variabile subiective, de rasă, de vârstă, ceea ce este în acord cu principiile etice. [62] Dezavantajele scorului MELD sunt necesitatea utilizării unui calculator și faptul că variabilele componente pot fi influențate. Astfel, colestaza determină malabsorbție de vitamina K ceea ce conduce la creșterea valorii INR, diureticele pot influența valoarea creatininei, iar malnutriția și infecția pot crește nivelul seric al bilirubinei. [64]

Subiectul scorurilor de prognostic în CH este în continuare tratat de specialiști, însă deși sunt propuse și noi scoruri sau îmbunătățiri ale celor actuale, în prezent scorul MELD și Child Pugh reprezintă singurele scoruri acceptate unanim la nivel global.

CRP este sintetizată în principal în ficat sub influența IL6, IL1 β , TNF α și este utilizată în scoruri pentru multe afecțiuni. În ciroza hepatică, ideea că acești pacienți au deficit de secreție de CRP a fost combătută de observația că CRP crește chiar și la pacienți în clasa CHILD C indiferent de prezența sau nu a unei infecții bacteriene. [83],[81]

CRP este considerată un surogat al inflamației sistemice acute sau cronice și a infecțiilor bacteriene [84], reflectând sinteza de IL6, care este un marker al activării unui răspuns proinflamator în ciroză. [73]

CRP pare să fie un factor de prognostic în ciroză, însă numărul redus de studii și dimensiunea acestora impune aprofundarea cercetărilor în această direcție.

3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Ipoteza de lucru a acestei cercetări a fost că CRP este un factor de prognostic al evoluției cirozei hepatice. Obiectivele generale au constat în evidențierea unei asocieri între valoarea CRP și evoluția cirozei hepatice, verificarea factorilor de prognostic cunoscuți pe lotul cercetat și identificarea altora noi.

4. Metodologia de cercetare

Pe baza criteriilor de includere și excludere au fost înrolați 102 pacienți din secții medicale ale unui spital terțiar după ce s-a obținut aprobarea Consiliului de Etică al spitalului. Aceștia erau cunoscuți/diagnosticați cu CH la momentul înrolării. Nu au fost incluși în studiu pacienții cu neoplazie la momentul înrolării, cei cu EH severă, cei cu stare generală alterată sau cei care din diverse motive nu puteau reveni la spital pentru vizitele programate. S-a obținut consimțământul informat al tuturor pacienților și au fost studiate toate datele din foile de observație și din documentele medicale anterioare aflate în arhiva spitalului sau cea personală a pacientului, s-au recoltat analize de sânge pentru dozarea unor variabile de laborator și s-a efectuat ultrasonografie abdominală fiecărui pacient.

Studiul a fost unul prospectiv, de tip observațional, fără a exista intervenții terapeutice în scopul studiului. Urmărirea s-a desfășurat pe parcursul a 12 luni, observându-se episoadele de decompensare și decese la o lună, trei, șase și respectiv doisprezece luni.

Pacienții au fost împărțiți în două loturi în funcție de prezența/absența tratamentului antitrombotic. Au fost 43 de pacienți care se aflau în tratament cu aspirină în doză cardiologică, clopidogrel sau acenocumarol pentru patologia cardiacă sau neurologică asociată (cardiopatie ischemică, fibrilație atrială, eveniment ischemic în antecedente). Restul de 59 pacienți nu au primit acest tip de tratament. Caracteristicile generale au fost notate, ulterior datele au fost analizate comparativ între cele două loturi.

Cei tratați cu antitrombotice au prezentat o medie a vârstei de $66,5 \pm 9,7$ ani, din care 27 au fost de sex masculin și 16 de sex feminin. Comparabil cei care nu au primit tratament cu

antitrombotice au prezentat o vârstă medie de $61,4 \pm 12,4$ ani și de asemenea a predominat sexul masculin, fiind 31 din această categorie și 28 de sex feminin.

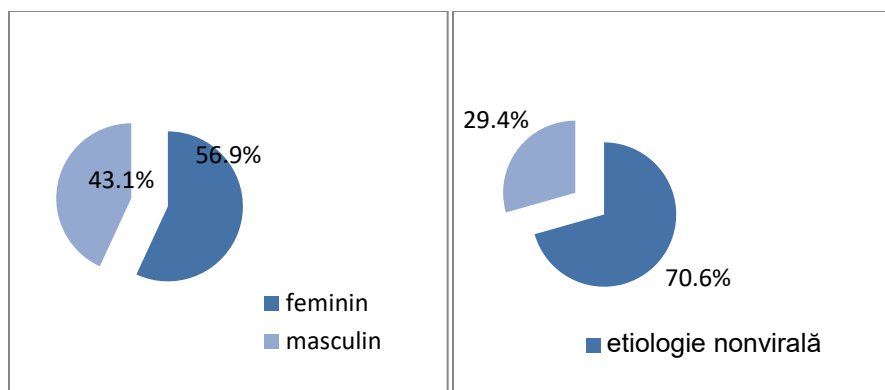
5. Analiza statistică

Pentru analiza statistică au fost utilizate programele Microsoft Excel și IBM SPSS Statistics 20. Ca instrumente statistice pentru calculul riscului au fost folosite testul ANOVA, testul Mann Whitney și modelul de regresie logistică. Diverse corelații între variabilele obținute sau scorul MELD și endpointurile primare și secundare au fost realizate. În urma analizei rezultatelor acestor corelații s-a încercat stabilirea unei formule pentru calculul riscului pentru un număr mai mare de decompensări sau respitalizări, fie HDS, EH, PBS în funcție de valorile CRP și MELD. S-a realizat analiza de regresie liniară pentru CRP și MELD ca factori de risc pentru un număr mai mare de decompensări, respitalizări și episoade de HDS. Analiza ROC a permis calcularea sensibilității și specificității diferiților parametri pentru endpointurile analizate. Pentru a proba dacă tratamentul antitrombotic constituie un factor de risc pentru pacienții cu CH s-au realizat și analizat tabele de contingență și testul chi pătrat.

Partea originală este structurată în 14 capitole, după cum urmează.

6. Descriere pacienți

Clasificarea celor 102 pacienți selectați în funcție de sex a arătat o distribuție mai mare pentru bărbați 56,9% față de 43,1% în cazul femeilor (Fig.6.1.).



Figurile 6.1, 6.2.: Distribuția procentuală a pacienților în funcție de sex și etiologie a CH

Etiologia cirozei pacienților studiați a fost predominant nonvirală (Fig. 6.2.). agentul etiologic cel mai frecvent a fost virusul hepatitic C, iar în cazul celei nonvirale consumul de băuturi alcoolice (Fig.6.3.), ceea ce este descris și în populația generală, un argument pentru reprezentativitatea lotului.

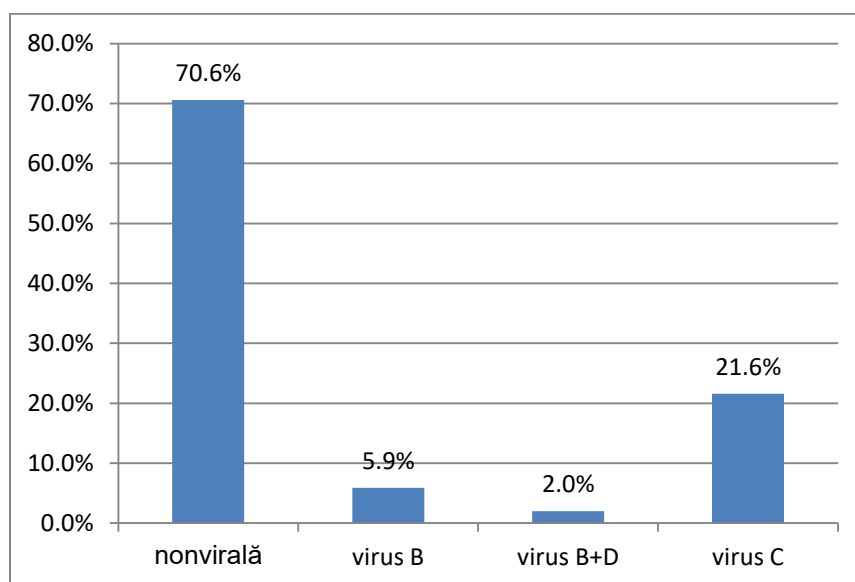


Figura 6.3.: Distribuția pacienților în funcție de tipul de virus

În prima parte a perioadei de urmărire se observă o creștere progresivă a greutateii medii la pacienții cu ascită, cu semnificație statistică până la 3 luni. Spre finalul perioadei de urmărire, însă acest trend ascendent nu mai înregistrează diferențe semnificative față de cei fără ascită. (Fig.6.9.). Acest rezultat poate fi motivat de apariția în timp a sarcopeniei, scăderea masei musculare fiind un factor de diminuare a greutateii, chiar dacă ascita este prezentă.

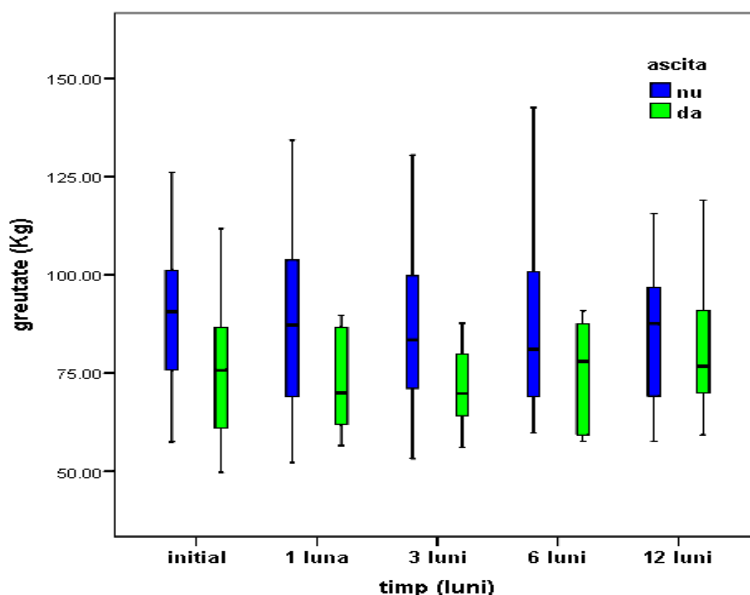


Figura 6.9.: Evoluția greutateii pe perioada de urmărire la pacienții cu ascită comparativ cu cei fără ascită

7. Corelații endpointuri-variabilele pacienților cu ciroză hepatică

Endpointul final (mortalitatea) nu a fost influențat de vârsta pacienților, IMC sau vechimea cirozei.

Scorul MELD în cazul pacienților care au decedat a prezentat o valoare medie mai mare față de supraviețuitori (17.62 ± 1.1 vs 14.2 ± 0.51), diferență semnificativă statistic ($F=9.3$ df1, $p=0.003$). Aceasta confirmă reprezentativitatea lotului, fiind o observație valabilă și în studiile anterioare cu privire la scorul MELD, ceea ce susține valoarea incontestabilă a acestuia.

În cazul pacienților decedați media colesterolemiei a fost de $126.9 \text{ mg/dL} \pm 9.5 \text{ mg/dL}$ (CI: 107.1-146.8) vs $152.9 \text{ mg/dL} \pm 5.1 \text{ mg/dL}$ supraviețuitori (CI: 142.7-163.2), diferență semnificativă statistic ($F=6.3$, df1 $p=0.013$). În cazul pacienților care au supraviețuit valoarea

medie a proteinelor serice s-a încadrat în limite normale 68.04 ± 1.83 g/dL (CI: 58.4-3.44) față de valorile ușor scăzute ale proteinemiei la cei care au decedat 64.3 ± 71.7 g/dL (CI: 51.3-65.5), cu o diferență semnificativă statistic ($F=6.3$, $df1$, $p=0.011$). Acestea se explică prin faptul că valoarea scăzută a colesterolului și a proteinemiei reprezintă un semn indirect de insuficiență hepatică - sinteză deficitară și prin urmare denotă un stadiu mai avansat al bolii.

Acidul uric în valoare medie a fost mai mare la pacienții care au decedat vs cei care au supraviețuit 6.27 ± 0.2 mg/dL (CI: 5.7661-6.78) vs 8.65 ± 1.01 mg/dL (CI: 6.25-11.05), iar diferența a fost de asemenea semnificativă statistic ($F=10.7$, $df1$, $p=0.002$). Explicația acestui rezultat ar putea fi că de obicei acidul uric crescut la pacienții cu ciroză este secundară consumului de băuturi alcoolice.

Nu s-au găsit corelații între parametrii ecografici și endpointul final.

HDS s-a corelat cu:

- vechimea cirozei, în cazul pacienților cu $CH > 6.2$ luni ± 2.1 luni ponderea HDS fiind mai mare vs pacienții cu CH de 2.9 luni ± 0.49 luni ($p=0.024$),
- val. medie crescută a CRP, pacienții fără HDS au prezentat o valoare medie de 0.98 mg/dL ± 0.1 mg/dL vs pacienții cu HDS 1.9 mg/dL ± 1.009 mg/dL ($p=0.048$).
- GGT, pacienții cu HDS prezentând o valoare medie de 248 ± 68.5 U/L vs pac. fără HDS 138 ± 19.5 U/L ($p=0.039$)
- diam. long. al splinei, 150.6 mm ± 5.3 mm la pac. cu HDS vs 137.5 mm ± 2.6 mm ($p=0.037$) la pac. fără HDS
- albumina serică%, pac. cu HDS $45.62 \pm 1.43\%$ vs $50.67 \pm 0.71\%$ la pac fără HDS, ($p=0.007$)

Decompensarea s-a corelat cu:

- CRP, 0.7 mg/dL ± 0.09 mg/dL fără decomp. vs 1.58282 mg/dL ± 0.4 mg/dL cu decomp. ($p=0.045$)
- BT, 1.35 mg/dL ± 0.18 mg/dL fără decomp. vs 2.28 mg/dL ± 0.27 mg/dL cu decomp., ($p=0.005$)
- Hb, 12.6 ± 0.32 g/dL fără decomp. vs 11.1 ± 0.32 g/dL cu decomp., ($p=0.002$)
- Tr, 193.7 ± 10.03 fără decomp. vs 148.6 ± 8.74 cu decomp., ($p=0.001$)
- MELD, 13.34 ± 0.55 fără decomp. vs 17.31 ± 0.77 cu decomp. ($p=0.0001$)
- diam. long. al splinei 134.8 ± 2.63 mm fără dec. vs 145.7 ± 4.07 mm cu dec. ($p=0.023$)

EH s-a corelat cu:

- Vechime ciroză 2.84 ± 0.55 ani fără EH vs 7.61 ± 1.89 ani cu EH, ($p=0.003$)
- BT 1.59 ± 0.16 mg/dL fără EH vs 2.54 ± 0.6 mg/dL cu EH ($p=0.003$)
- albumină serică val. absolută 3.66 ± 0.05 g/dL fără EH vs 3.04 ± 0.17 g/dL cu EH, ($p<0.001$)
- diam. long. al splinei 137.2 ± 2.45 mm fără EH vs 155.05 ± 7 mm cu EH, ($p=0.029$)

Respitalizarea s-a corelat cu:

- CRP, 0.55 ± 0.06 mg/dL fără respit. vs 1.42 ± 0.31 mg/dL respitalizați, ($p=0.032$)
- MELD, 13.13 ± 0.66 fără resp. vs 16.5 ± 0.66 respit., ($p=0.001$)
- diam. long. al splinei, 134.9 ± 2.75 mm fără respit. vs 142.9 ± 3.47 respit., ($p=0.009$)
- Hb, 12.81 ± 0.4 g/dL fără respit. vs 11.33 ± 0.27 respit., ($p=0.003$)
- Tr, 201.56 ± 12.65 fără respit. vs 154.52 ± 7.53 respit, ($p=0.002$)
- albumină serică val. absolută 3.78 ± 0.08 g/dL fără respit. vs 3.43 ± 0.07 g/dL respit., ($p=0.001$)

Se observă aceleași variabile care se asociază cu dezvoltarea varicelor esofagiene.

În cazul GPH (gastropatie portal hipertensivă) vechimea cirozei nu a avut nicio influență. În schimb nr. de trombocite a fost mai mic la pacienții cu GPH ($p=0.024$), ca și în cazul albuminei serice% ($p=0.045$). Diametrul longitudinal al splinei nu s-a corelat cu prezența GPH.

Pe baza acestor diferențe de medii la diferiți parametri care se repetă s-a aplicat un model de regresie logistică pentru calculul riscului.

Pentru decompensare s-au introdus în model valorile CRP, Hb, nr-ului de trombocite. S-a obținut o Sb de 70.6% și o Sp de 70% .

Din modelul ales reținem un risc O.R (Odds Ratio) de 1.7 (CI: 1-3.022), ($p=0.042$) ca pacienții cu valori medii crescute ale CRP să dezvolte decompensare.

Pentru a analiza legătura dintre diferite endpointuri secundare și endpointul final s-au utilizat teste nonparametrice pentru grupuri independente în cazul parametrilor care nu au distribuție normală și testul Mann Whitney pentru grupuri independente.

Deoarece nu s-a obținut o valoare predictivă semnificativă pentru anumite variabile s-a introdus analiza de corelație bivariată între MELD și ceilalți parametri pentru care s-au înregistrat diferențe ale mediilor în prima parte a analizei. Se observă corelații negative, de nivel

mediu cu valorile Hb, trombocitelor și respectiv albuminei și corelații pozitive la nivel mediu cu diametrul splinei, CRP, BT și INR.

8. Analiza de corelație a rankurilor între CRP, MELD și endpointurile secundare.

S-a încercat stabilirea unei formule pentru calculul riscului pentru un număr mai mare de decompensări sau respitalizări, fie HDS, EH, PBS în funcție de valorile CRP și MELD. Datorită rezultatelor obținute s-a utilizat analiza de regresie liniară pentru CRP și MELD ca factori de risc pentru un număr mai mare de decompensări, respitalizări, HDS.

Dacă pentru CH nonvirală CRP nu prezintă o putere prognostică semnificativă, în cazul cirozei de etiologie virală creșterea acestuia determină o creștere cu 17% a numărului de decompensări. Pentru ciroza virală, observăm că cei doi parametri CRP și MELD nu se influențează unul pe celălalt. Ambii se corelează pozitiv la o valoare medie spre înaltă cu nr-ul de decompensări și respitalizări.

Pentru ciroza nonvirală cei doi parametri se influențează unul pe altul, existând o corelație medie-usoară ($r=0.2$ $p=0.042$). Observăm corelații ușoare-medii ale MELD cu nr-ul de decompensări, EH și respitalizări. CRP ca orice marker de inflamație se corelează cu PBS.

9. Analiza ROC pentru sensibilitate și specificitate a diferiților parametri pentru endpointurile analizate

Pentru MELD s-a obținut o valoare cut-off de 14.7 pentru care se observă o Sb de 78% și o specificitate redusă de doar 52% ($AUC=0.67$) în estimarea decesului.

Splenomegalia prezintă o valoare cut-off de 135 mm cu o Sb redusă de doar 70% și o Sp de 55% ($AUC=0.687$) în estimarea apariției HDS.

Pentru decompensare, MELD prezintă o valoare cut-off de 14 cu o Sb de 77% și o Sp de 59% ($AUC=0.72$).

Pentru EH reținem pentru MELD o valoare cut-off de 14.9 cu Sb=73%, Sp=57% ($AUC=0.70$). Bilirubina totală înregistrează o valoare cut-off de 1.3 mg/dL cu Sb de 80% și Sp de 58%

(AUC-0.722), (Fig.9.4.). Splenomegalia a înregistrat o valoare cut-off de 140 mm, Sb=85,7% și Sp=66.7% (AUC-0.745) în estimarea apariției EH.

10. Analiza impactului scorului MELD ca factor de prognostic pentru endpointuri primare și secundare în funcție de categoria de ciroză (nonvirală și virală)

Analiza de regresie logistică pentru mortalitate a evidențiat faptul că în cazul cirozei virale MELD nu reprezintă singur un factor de prognostic, prezentând o valoare de predicție de 73% (OR=1.078, CI: 0.9-1.2, p=0.412).

În cazul cirozei nonvirale capacitatea prognostică este de 76.4% (OR-1.16, CI: 1-1.2, p=0.008). Valoarea cut-off 14.7 corespunde unei Sb de 78% și Sp de 50% (AUC-0.7).

În cazul cirozei de etiologie virală reținem o Sb de 77.8% și o Sp de 57% cu AUC=0.6. MELD înregistrează o valoare predictivă pentru mortalitate de 73% (OR=1.078, CI: 0.9-1.2 , p=0.412).

Având în vedere rezultatele de mai sus s-a considerat relevantă introducerea de noi parametri care să îmbunătățească acest scor.

11.Efectele introducerii valorii CRP în scorul MELD

În vederea stabilirii unui model de predicție a decompensării, am pornit de la scorul MELD cunoscut în literatura ca fiind principalul factor de predicție pentru mortalitate în ciroza hepatică. Folosind analiza de regresie logistică pentru decompensare, am introdus ulterior gradual mai mulți factori. Introducerea CRP a arătat că o creștere de 1.9 ori a acestuia duce la o creștere a riscului relativ de decompensare de 7 ori (p=0.005) comparativ cu factorul MELD singular sau în asociere cu albumina serică scăzută. Din analiză se observă că valoarea scăzută a albuminei, chiar în asociere cu scorul MELD nu determină o creștere semnificativă a a riscului (p=0.053). Se observă o creștere a predictibilității de la 62.9% pentru scorul MELD singular la o valoare de 77.5% după adaugarea CRP în ecuație.

Ecuția arată astfel: $Y=0.647+0.138*\text{MELD}+1.956*\text{CRP}-1.169*\text{albumină serică}$

CRP s-a dovedit un factor predictiv pentru decompensare crescând riscul de 1.5 ori (CI: 0.9-2.4, $p=0.66$), însă cu o Sb de doar 56% și o Sp de 55% .

Având în vedere valoarea predictibilă a CRP prin aplicarea curbei ROC s-a obținut o Sb de 73% și o Sp de 72% (AUC-77.5 CI: 0.6-0.8), pentru un cut-off de 0.62 mg/dL.

Analiza de regresie multinominală conduce la o creștere a valorii predictive a scorului MELD prin adăugarea la scor a valorii CRP.

S-a testat ce s-ar întâmpla dacă o variabilă din model ar fi exclusă. Pentru modelul ales, care se construiește ascendent, se relevă faptul că adăugarea la model a CRP crește diferența față de modelul inițial ($\chi^2=6.3$, $p=0.011$ pentru MELD față de $\chi^2=7.8$, $p=0.005$ pentru MELD și CRP).

Considerând ca și indicator pentru prezența evenimentelor absența decompensării valorile cut-off pentru MELD $\leq 14,7$, respectiv CRP $\leq 0,62$ mg/dL, prin adăugarea CRP în model raportul de șanse pentru a nu apărea decompensare este de 11.407 (CI: 3.5-36). Astfel valorile egale sau aflate sub cut-off ale acestor variabile reprezintă un factor de protecție pentru apariția decompensării ($b=2.3$ S.E.=0.59, $p<0.0001$). Curba ROC prezintă o Sb de 87.2% și o Sp 58.3% (AUC=0.74 CI: 0.6-0.8) pentru MELD +CRP ca model.

Pentru MELD ca factor singular predictiv pentru mortalitate s-a obținut un model superior cu o valoare a testului chi patrat de 7.8 ($p=0.005$). Raportul de șanse este egal cu 3.8 pentru un CI: 1.4-10.6 cu un coeficient de 1.3, S.E.= 0.5, $p=0.009$. Prin adăugarea CRP în ecuație se observă o valoare a testului chi pătrat $\chi^2=8.57$, $df3$, $p=0.035$. Astfel modelul ales este superior modelului redus.

Valorile scăzute ale MELD și CRP sub valoarea de cut-off reprezintă un model predictiv pentru supraviețuire. Raportul de șanse relevă o valoare de 4.7 ori mai mare pentru supraviețuire comparativ cu variabilele individual analizate ($b=1.5$, S.E.= 0.6, $p=0.016$).

Curba ROC pentru MELD singular relevă o Sb de 78% și o Sp redusă, de 52% (AUC-0.65, CI: 0.5-0.7). Prin adăugarea CRP la model nu se obțin creșteri semnificative pentru acești parametri, Sb fiind de 78.8% și Sp de 53% (AUC-0.66, CI:-0.54-0.77) pentru modelul ales.

Modelul ales este superior modelului redus pentru respitalizare la o valoare a $\chi^2=6.47$, $p=0.011$. Raportul de șanse ca MELD cu valoare <14.7 să fie factor predictiv pentru lipsa respitalizării este de 2.8 (CI: 1.25-6.5), cu un coeficient $b=1$, S.E.= 0.42, $p=0.012$. Prin adăugarea

CRP la model reținem o creștere a raportului de șanse la o valoare de 9.5 (CI: 2.9-31) cu un coeficient $b=2.2$, $S.E.=0.6$, $p<0.001$.

Pentru MELD considerat ca unică variabilă în ecuație se obține o Sb de 66% și o Sp redusă, de 56% (AUC=0.62, CI:0.5-0.7). Prin adăugarea CRP în ecuație Sb crește la 80.4%, însă fără o creștere semnificativă a Sp-doar 57% (AUC=0.75, CI: 0.6-0.8).

12. Efectele introducerii valorilor albuminei serice și a acidului uric seric în scorul MELD

Global adăugarea valorii albuminei serice și a acidului uric seric determină o îmbunătățire a scorului pentru predicția mortalității crescând Sb de la 78% la 89% și determinând o creștere a Sp de la 52 la 60%. Riscul de deces este de 1.9 ori mai mare prin adăugarea albuminei serice și a acidului uric seric la scorul MELD (OR=1.9, CI: 1.1-3.3, $p=0.013$). Ecuația arată astfel: $Y=2.7-0.068*MELD-2.3*albumină\ serică+0.67*acid\ uric\ seric$

Pentru decompensare reținem faptul că se obține o Sb de 73% și o Sp 69.2% prin adăugarea albuminei serice și a acidului uric seric, acuratețea fiind de 73%.

Analizând în funcție de cele două categorii de ciroză se obține în cazul celei de etiologie nonvirală o Sb de 80% și o Sp de 72%, cu o acuratețe a testului de 77.8%. Riscul de decompensare este de 1.3 ori mai mare prin adăugarea albuminei serice și a acidului uric seric în comparație cu scorul MELD izolat pentru care OR a fost de 1.2 ori (CI: 1-1.4, $p=0.001$) și acuratețea testului de doar 67% (Sb-65%, Sp-65%).

Pentru ciroza de etiologie virală Sb este de 81% și Sp de 80%, însă fără corelație cu nivelul scăzut al albuminei sau creșterea acidului uric.

Pentru respitalizare prin utilizarea scorului MELD izolat obținem o acuratețe de 68.6% (Sb=65%, Sp=70%), riscul fiind de 1.1 ori mai mare pentru respitalizare (CI: 1-1.3, $p=0.002$), Prin adăugarea acidului uric seric și a albuminei serice se obține o acuratețe de 69% (scăderea Sb la doar 35% și creșterea ușoară a Sp la 73%), riscul de respitalizare fiind de 1.4 ori mai mare (CI: 0.9-2.014, $p=0.059$),

Analiza pe categorii de ciroză surprinde faptul că pentru etiologia nonvirală scorul MELD înregistrează o Sb foarte redusă de doar 68% și o Sp 65% pentru respitalizare, riscul fiind de 1.1 ori mai mare (CI: 1.04-1.3, $p=0.006$),

Prin adăugarea albuminei serice și a acidului uric seric obținem o creștere a Sb, ajungând la 75% și a Sp până la 75% cu o creștere a acurateții de 75%. Riscul înregistrat a fost de 1.2 pentru respitalizare (CI: 0.8-1.7, p=0.306),

Pentru etiologia virală acest scor prezintă o Sb=50% și o Sp=82%, riscul fiind de 1.2 ori mai mare (CI: 0.9-1.6, p=0.160). Prin adăugarea albuminei serice și a acidului uric seric Sb devine 50% și Sp 85%, cu o creștere a acurateții la 81.3% și o creștere a riscului de 11.1 ori.

13. Contribuții privind antitromboticele în ciroza hepatică

S-a observat un procent mai mic al pacienților cu tratament antitrombotic din totalul pacienților decedați 35.7% vs 64.3% cei care nu au beneficiat de acest tratament, însă fără diferență semnificativă statistic (p=0.418). Raportul de șanse al riscului de deces este de 0.69 unități în cazul tratamentului antitrombotic,

Pentru HDS, tratamentul antitrombotic nu reprezintă un factor de risc, afirmație relevată de tabelul de contingență 5.6% vs 94.4% și susținută statistic prin testul chi patrat ($\chi^2=12$, df1, p=0.001). Raportul de șanse denotă faptul că tratamentul antitrombotic este un factor de protecție OR=0.05 (CI: 0.007-0.462)

Rezultatele arată un beneficiu al terapiei antitrombotice în apariția decompensării. Doar 22.9% din pacienții tratați au prezentat decompensare vs 77.1% din cei netratați ($\chi^2=13.7$ df1, p<0.0001). Tratamentul antitrombotic s-a dovedit factor de protecție cu OR=0.2 (CI: 0.086-0.48)

Rezultatele obținute susțin că tratamentul antitrombotic constituie un factor de protecție și pentru apariția EH și că acest tratament nu prezintă relevanță pentru apariția PBS. De asemenea pare să fie un factor de protecție și pentru respitalizare (OR=0.46, CI: 0.2-0.98), comparativ cu cei care nu au primit acest tratament (34.9% vs 65.1%), ($\chi^2=3.5$, df1, p=0.06).

Valoarea medie a CRP la pacienții aflați în tratament cu antitrombotice a fost mai mică decât cea a celor netratați 0,65 mg/dL vs 1,39 mg/dL, diferență semnificativă statistic (p=0.034), (Fig.13.1.).

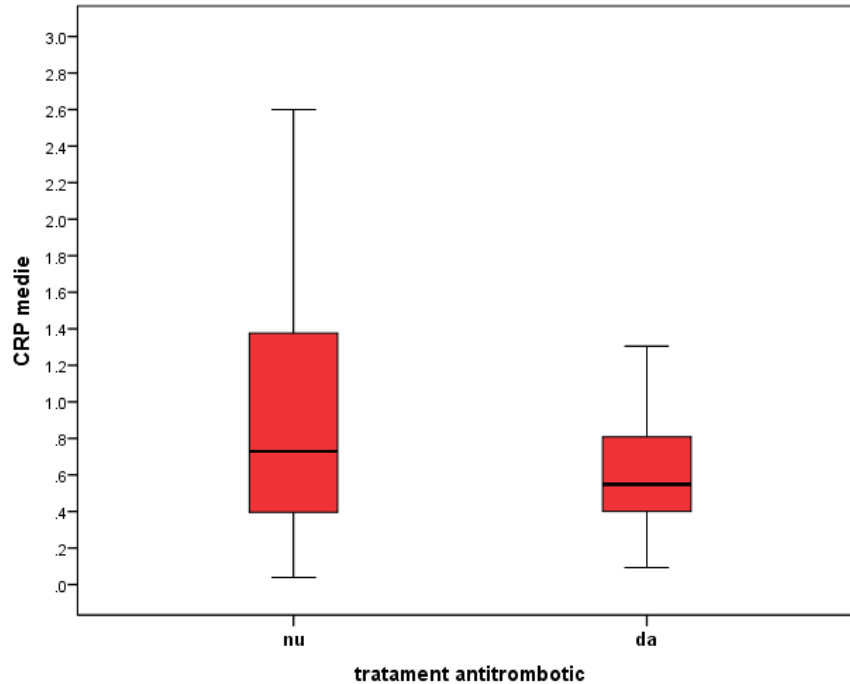


Figura 13.1.: Distribuția pacienților în funcție de valoarea CRP și prezența/absența tratamentului antitrombotic

14. Discuții

14.1. Proteina C reactivă

Un studiu, realizat în Japonia a propus valoarea CRP de 1,3 mg/dL ca prag pentru prezicerea mortalității pacienților cu ciroză și hemoragie variceală aflați în clasa CHILD C indiferent de prezența sau nu a unei infecții. [88]

Comparând markeri de inflamație între pacienți cirofici și noncirotici surprinși în timpul unei infecții, Deutsch și colab. [85] au observat semne tipice de inflamație sistemică și infecție numai la 50% din pacienții cu forme severe de ciroză. Aceștia au identificat o valoare prag a CRP > 10 mg/dL pentru a indica prezența unei infecții la pacienții cu CH cu Sb 68% și Sp 84,5%. Autorii au conchis că severitatea bolii hepatice determinată cu ajutorul scorului Child Pugh influențează valorile CRP și chiar niveluri joase sunt indici ai infecției. [85]

CRP a fost un predictor independent al respitalizării timpurii (mai puțin de 30 zile) pentru o infecție bacteriană, conform rezultatelor unui studiu [89] în care au fost înrolați 199 pacienți cu

ciroză hepatică, spitalizați pentru o infecție bacteriană sau fungică. Ca prag al CRP cu influență asupra prognosticului pacienților înrolați a fost considerată valoarea de 10 mg/L măsurată la externare. Probabilitatea de respitalizare timpurie și deces în următoarele 6 luni a fost mai mare la cei care au depășit acest nivel. Valoarea CRP, scorul MELD, vârsta, diabetul și ascita refractară au fost predictorii independenți ai mortalității la 6 luni. [89]

Inflamația din ciroză determină creșterea CRP independent de prezența unei infecții. Cu toate acestea un studiu pe 118 pacienți cu ciroză hepatică a reușit să identifice un interval pentru care CRP ultrasenzitivă poate fi argument pentru o infecție: 2,40-3,92 mg/dL. [90]

Faptul că CRP în studiul prezent a influențat ratele de decompensare și respitalizare, HDS și PBS sunt argumente că CRP reprezintă un factor de prognostic în ciroză. [126] Această constatare a creat premisele pentru a verifica dacă introducerea CRP în scorul MELD ar putea să îmbunătățească acest scor.

Analiza de regresie multinomială, a condus la o creștere a valorii predictive a scorului MELD prin adăugarea la scor a valorii CRP. [126]

Considerând ca și indicator pentru prezența evenimentelor absența decompensării, valorile cut-off pentru $MELD \leq 14.7$, respectiv $CRP \leq 0,62$ mg/dL, prin adăugarea CRP în model raportul de șanse pentru a nu apărea decompensare este de 11.407 (CI: 3.5-36). Astfel valorile mai mici sau egale cu aceste valori ale acestor elemente reprezintă factori de protecție pentru apariția decompensării ($p < 0.0001$). Curba ROC prezintă o Sb de 87.2% și o Sp 58.3% pentru MELD +CRP ca model. [126]

Valorile scăzute ale MELD și CRP sub valoarea de cut-off reprezintă un model predictiv pentru supraviețuire. Raportul de șanse relevă o valoare de 4.7 ori mai mare pentru supraviețuire comparativ cu variabilele individual analizate ($p = 0.016$).

Pentru MELD considerat ca unică variabilă în ecuație se obține o Sb de 66% și o Sp redusă, de 56% (AUC=0.62, CI: 0.5-0.7) pentru prezicerea respitalizării. Prin adăugarea CRP în ecuație Sb în estimarea respitalizării crește la 80.4% și Sp la 57%. [126]

Contrar așteptărilor nu s-a identificat un prag al CRP în funcție de care să se poată prezice mortalitatea sau apariția complicațiilor, însă au fost relevate praguri pentru MELD și CRP care prezic o evoluție favorabilă, deci putând constitui astfel un model predictiv pentru supraviețuire.

Numai alte două grupuri de cercetători au încercat să îmbunătățească scorul MELD cu ajutorul valorii CRP până în prezent.

Unul dintre acestea este un studiu thailandez pe un lot de 71 pacienți în care s-a încercat îmbunătățirea scorului MELD adăugând CRP, cu rezultate favorabile. Studiul a beneficiat de validare externă pe 818 pacienți din Clinica Mayo din Rochester. Ca limite autorii admit că studiul a fost realizat doar pe pacienți cu ciroză secundară abuzului de băuturi alcoolice, internați pentru una din complicațiile bolii și că validarea a fost realizată printr-o abordare retrospectivă. [127]

Cel de-al doilea studiu pe această temă, realizat de data aceasta în Franța [128] pe pacienți cu CH compensată a constatat că introducând un al cincilea element - CRP - în scorul MELD, se îmbunătățește capacitatea de predicție a mortalității. Însă spre deosebire de studiul menționat anterior și de prezentul studiu, aceștia nu au folosit valoarea CRP, ci o variabilă calitativă (dacă CRP se modifică sau nu în 15 zile). Rezultatele, deși îmbunătățesc scorul, îl fac totuși mai complicat și impun două măsurători ale CRP în practică. [126]

CRP oferă o valoare obiectivă, reproductibilă, ieftină, bine cunoscută, la îndemâna clinicienilor și mai ales care nu necesită schimbarea modalității de prelevare a analizelor sau a pașilor premergători transplantului pentru pacient. [126]

E adevărat că CRP poate fi influențată de infecții, care nu implică ficatul, însă s-a dovedit că indiferent de cauza inflamației la pacienții cu ciroză, aceasta modifică negativ evoluția lor. [126] În plus, SIRS poate fi greu de identificat la cirofici - numărul de leucocite poate să pară fals normal din cauza hipersplenismului, tahicardia este camuflată de obicei de betablocantele administrate ciroficului pentru profilaxia rupturii varicelor esofagiene, iar tahipneea și hipercapnia sunt prezente și în encefalopatia hepatică. [126],[128] CRP poate ajuta la identificarea precoce a infecțiilor la pacienții cu ciroză hepatică spitalizați sau poate reflecta inflamația subclinică legată de translocația bacteriană din ciroză. [129]

14.2. Antitromboticele în CH

Practic administrând antitrombotice acestor pacienți s-a acționat asupra unuia dintre mecanismele de progresie ale bolii, ceea ce poate explica motivul pentru care rata de decompensare a scăzut.

Conform unor date [132] anticoagularea are beneficii suplimentare rezoluției TVP. Într-un studiu randomizat [132] pacienții cu CH fără TVP cărora li s-a administrat enoxaparină profilactic au înregistrat rate de decompensare mai mici decât cei netratați.

Există studii pe tema profilaxiei tromboembolismului venos la pacienții cu CH. Acestea au dovedit că anticoagularea nu crește riscul sângerării. Un exemplu este studiul [134] retrospectiv a 235 pacienți cu CH (355 internări de-a lungul a trei ani) care au primit tromboprofilaxie pe durata spitalizării. Ratele de sângerare gastrointestinale și de mortalitate nu au fost ridicate la acești pacienți.

Cu toate acestea majoritatea pacienților cu ciroză care au fost supuși studiilor până în prezent privind anticoagularea erau compensați. Aceasta poate explica riscul de sângerare ce nu pare să fie crescut [136], iar momentan nu există recomandarea administrării profilactice de rutină a HGMM în ciroză. [47]

Cea mai recentă metaanaliză privind anticoagularea terapeutică a TVP apărută la pacienții cu ciroză hepatică aduce noi concluzii. Pe lângă faptul că retromboza după întreruperea anticoagularii este semnificativă (46,7%), sugerând ideea anticoagularii de lungă durată la acești pacienți, interesant este că terapia anticoagulantă a avut impact asupra supraviețuirii. Nu se cunoaște însă dacă îmbunătățirea este datorată anticoagularii în sine sau efectului acesteia- recanalizarea venei porte. Supraviețuirea pare să fie mai mare la cei la care se obține recanalizarea completă/parțială față de cei care nu răspund la acest tratament. De altfel cei care nu au răspuns la tratament se aflau în clasele B sau C Child, deci într-un stadiu mai avansat al bolii. [137]

Studiile având ca temă administrarea DOAC (anticoagulante orale directe) în ciroză sunt puține, însă arată că pe lângă efectele pozitive asupra modificărilor trombotice- TVP sau tromboembolism, se constată și efecte antifibrotice prin inhibarea trombinei și a factorului Xa (X activat). [19] Inhibarea precoce a coagularii cu ajutorul inhibitorului de factor Xa reduce semnificativ fibroza hepatică indusă de tioacetamidă și poate fi un tratament viabil pentru pacienții cu CH. [47] Totuși studiile și dovezile cu privire la acțiunea DOAC în ciroză sunt insuficiente și în prezent nu există recomandări de utilizare la pacienții cirofici. Tratamentul cu cumarinice este dificil la pacienții cu ciroză, cea mai mare îngrijorare fiind ținta INR la un pacient cu o valoare deja crescută. Tromboelastografia sau testele de generare a trombinei ca metode de urmărire sunt o alternativă mai bună de monitorizare. [138],[139]

În stadiile Child A și B farmacocinetica și farmacodinamica clopidogrelului sunt nealterate, însă acest medicament nu este recomandat la pacienții cu ciroză avansată. [138]

Conform datelor existente până în prezent administrarea de aspirină la pacienți fără varice esofagiene semnificative pare să nu reprezinte un risc după stentarea coronariană [138], aspirina și enoxaparina putând chiar ameliora fibroza hepatică. [53]

Pacienții cu ciroză și factori de risc tromboembolic ar trebui să primească tratament profilactic, însă nu sunt precizate recomandări pentru tipul de medicament sau doze, fiind necesare studii suplimentare. [45],[138]

În prezentul studiu s-a observat că cei care urmau tratament cu antitrombotice nu au prezentat episoade hemoragice. Această observație a fost realizată în timpul derulării studiului, când erau înrolați 80 de pacienți. [142] Apelând la literatura de specialitate s-a constatat că există foarte puține studii privind administrarea antitromboticelor la cirotic. Majoritatea au fost realizate pe pacienți cu CH și TVP, numai unul în care s-a administrat profilactic tratament anticoagulant [132] și niciunul în care să se discute despre pacienți care sufereau și de o altă patologie cardiovasculară/neurologică pentru care primeau antitrombotice și nu pentru ciroză sau complicațiile ei. În condițiile prezentei reticente de a administra antitrombotice profilactic pacienților cu ciroză, studiul pacienților cirolici care sunt deja în tratament cu AT (antitrombotice) pentru alte afecțiuni reprezintă o alternativă pentru a descoperi particularitățile acestei terapii la acești pacienți. [142]

Căutând explicația pentru efectul tratamentului antitrombotic asupra ciroticilor am identificat și un posibil mecanism, presupus și de alți cercetători. [41],[132] Și anume că antitromboticele acționează la nivelul circulației intestinale scăzând translocația bacteriană. De asemenea acestea acționează și la nivelul microcirculației hepatice în care teoria inflamației susține că ar exista microtrombi. Practic îmbunătățind acest pat microvascular, se ameliorează hipertensiunea portală și astfel riscul de hemoragie variceală scade așa cum s-a constatat și în prezentul studiu. Totodată același efect asupra microcirculației hepatice ar determina îmbunătățirea funcției hepatice și ar putea explica ratele mai mici de decompensare și de respitalizare cum arată rezultatele prezentului studiu. Drept argument pentru această teorie stă constatarea că valoarea medie a CRP a fost mai mică la pacienții tratați cu antitrombotice, față de cei netratați cu aceste medicamente 0.65 mg/dL vs 1.39 mg/dL, diferență semnificativă statistic ($p=0.034$). Am considerat CRP un surogat al inflamației, asemănător felului în care și Villa și

colab. [132] au utilizat IL6 și au considerat că valoarea medie semnificativ mai mare la cei netrați față de cei tratați reprezintă un argument pentru teoria inflamației și pentru explicarea prognosticului mai bun al bolii hepatice la cei tratați cu AT. Practic acest aspect reprezintă o particularitate a studiului nostru.

Numărul mic de pacienți, faptul că nu a fost administrat un singur tip de antitrombotic, sau că nu au fost suficiente cazuri pentru a împărți pacienții în trei loturi în funcție de tipul de antitrombotic și analiza diferențiată a acestora, inițierea acestei terapii care a fost realizată independent de studiu și deci la momente diferite în evoluția bolii hepatice reprezintă limite ale acestui studiu. Acesta rămâne totuși o bună premiză de la care se pot constitui studii largi cu rezultate ce pot avea impact în modificarea ghidurilor actuale și în activitatea clinică.

14.3. Introducerea valorilor albuminei serice și a acidului uric seric în scorul MELD

Studierea literaturii de specialitate nu a relevat studii în care să se fi încercat adăugarea acestor două variabile serologice la MELD.

Cercetările privind semnificația acidului uric în ciroză sunt extrem de reduse. [97-99] Am identificat în schimb numeroase date ce susțin capacitatea prognostică a hipoalbuminemiei la pacienții cu sau fără ciroză. [143-148] Hipoalbuminemia reflectă stadiul avansat al cirozei și malnutriția care influențează negativ prognosticul pacienților cu ciroză.

R. Myers și colab. [149] au arătat în studiul lor că adăugarea albuminei serice la MELD și MELDNa crește capacitatea prognostică a acestora, clasificând mai bine pacienții aflați pe listele de transplant hepatic.

Îmbunătățirea scorului MELD adăugând valorile acidului uric seric și a albuminei serice este o particularitate a studiului prezent.

15. Concluzii

Rezultatele studiului prezent aduc argumente că CRP reprezintă un factor de prognostic în ciroză.

În acest studiu este subliniată influența valorii CRP asupra ratelor de decompensare și respitalizare, HDS și PBS ale acestor pacienți.

Analiza rezultatelor obținute a permis identificarea unui prag pentru CRP (0,62 mg/dL), care constituie un predictor pozitiv pentru evoluția pacienților cu CH.

S-au identificat două metode de îmbunătățire a scorului MELD. Una prin adăugarea valorii CRP la scorul MELD, și alta prin adăugarea valorii albuminei serice și a acidului uric seric la scorul MELD actual.

Pacienții cu CH în tratament antitrombotic au avut un prognostic mai bun decât cei care nu au fost tratați cu aceste medicamente, în absența complicațiilor hemoragice majore. Explicația ar fi că se acționează asupra unei verigi fiziopatogenice din ciroză conform teoriei inflamației, iar argumentul este corelația dintre valoarea CRP și tratamentul antitrombotic. Pe numărul limitat de pacienți studiați, tratamentul antitrombotic în ciroza hepatică apare ca un factor protectiv pentru HDS, decompensare, EH și respitalizare.

Prin urmare putem spune că în căutarea unor noi factori de prognostic în ciroză am identificat unul potențial, și anume tratamentul antitrombotic.

Studii largi, randomizate sunt necesare pentru validarea rezultatelor obținute și implementarea acestora în ghidurile clinice și mai ales în activitatea clinică curentă.

16. Contribuții personale

Obiectivele prezentei cercetări științifice au fost atinse. Rezultatele susțin că CRP influențează prognosticul pacienților cu ciroză hepatică, după cum a fost descris pe larg în capitolele 8 și 11.

Totodată au fost identificați și alți factori care influențează prognosticul acestor pacienți- albumina serică, acidul uric seric (capitolul 12), precum și utilizarea medicamentelor antitrombotice, care contrar concepțiilor anterioare nu numai că nu par să crească riscul

hemoragiei digestive, ci chiar par a avea o influență pozitivă asupra progresiei bolii (capitolul 13).

Prezenta teză aduce argumente în plus pentru susținerea teoriei inflamației din ciroză și a administrării antitromboticelor la acești pacienți, contrar temerilor și reținerilor clinice actuale.

Pe plan național prezentul studiu aduce dovezi pentru rolul CRP în ciroză.

Faptul că antitromboticele au fost administrate pentru altă patologie decât cea hepatică pacienților cu ciroză, verificându-se astfel rolul profilactic al acestora în ciroza hepatică este o particularitate a acestui studiu.

De altfel și corelația semnificativă statistic între valoarea CRP și tratamentul antitrombotic la pacienții cu CH reprezintă o altă particularitate.

De asemenea aduce o nouă perspectivă asupra semnificației CRP în această boală, și anume că o valoare sub pragul de 0,62 mg/dL indică o probabilitate redusă de decompensare a bolii în viitor.

Referințe

1. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet gastroenterology & hepatology*. 2020;5(3):245–66.
2. Teare MD, Dimairo M, Shephard N, Hayman A, Whitehead A, Walters SJ. Sample size requirements to estimate key design parameters from external pilot randomised controlled trials: a simulation study. *Trials*. 2014;15(1):264.
3. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzad S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC medicine*. 2014;12(1):1–24.
4. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(12):2650–66.
5. World Health Organization [Internet]. [cited 2021 Sep 22]. Available from: <https://www.who.int>
6. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013;110(6):85.

7. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: from peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *Journal of hepatology*. 2015;63(5):1272–84.
8. Woodhouse CA, Patel VC, Goldenberg S, Sanchez-Fueyo A, China L, O'Brien A, et al. PROFIT, a PROspective, randomised placebo controlled feasibility trial of Faecal mIcrobiota Transplantation in cirrhosis: study protocol for a single-blinded trial. *BMJ open*. 2019;9(2):e023518.
9. Patel V, Orr J, Sturgeon J, Habtemariam Z, Preedy H, Richardson P, et al. OC-029 rifaximin is efficacious in the treatment of chronic overt hepatic encephalopathy: a UK Liver Multi-centre Experience. *Gut*. 2014;63(Suppl 1):A14–5.
10. Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, Gavis EA, Liu E, Cox JJ, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. *Hepatology*. 2017;66(6):1727–38.
11. Giannelli V, Di Gregorio V, Iebba V, Giusto M, Schippa S, Merli M, et al. Microbiota and the gut-liver axis: bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(45):16795.
12. Caldarini M, Pons S, D'agostino D, DePaula J, Greco G, Negri G, et al. Abnormal fecal flora in a patient with short bowel syndrome. *Digestive diseases and sciences*. 1996;41(8):1649–52.
13. Chen Y, Qin N, Guo J, Qian G, Fang D, Shi D, et al. Functional gene arrays-based analysis of fecal microbiomes in patients with liver cirrhosis. *BMC genomics*. 2014;15(1):1–13.
14. Hopkins M, Sharp R, Macfarlane G. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles. *Gut*. 2001;48(2):198–205.
15. Lu H, Qian G, Ren Z, Zhang C, Zhang H, Xu W, et al. Alterations of *Bacteroides* sp., *Neisseria* sp., *Actinomyces* sp., and *Streptococcus* sp. populations in the oropharyngeal microbiome are associated with liver cirrhosis and pneumonia. *BMC infectious diseases*. 2015;15(1):1–11.
16. Tao X, Wang N, Qin W. Gut microbiota and hepatocellular carcinoma. *Gastrointestinal tumors*. 2015;2(1):33–40.
17. Nakamoto N, Schnabl B. Does the intestinal microbiota explain differences in the epidemiology of liver disease between East and West? *Inflammatory intestinal diseases*. 2016;1(1):3–8.
18. Llorente C, Schnabl B. The gut microbiota and liver disease. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. 2015;1(3):275–84.

19. Weinberg EM, Palecki J, Reddy KR. Direct-acting oral anticoagulants (DOACs) in cirrhosis and cirrhosis-associated portal vein thrombosis. In Thieme Medical Publishers; 2019. p. 195–208.
20. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *Journal of hepatology*. 2014;60(5):940–7.
21. Pradere J-P, Troeger JS, Dapito DH, Mencin AA, Schwabe RF. Toll-like receptor 4 and hepatic fibrogenesis. In NIH Public Access; 2010. p. 232.
22. Ridlon JM, Alves JM, Hylemon PB, Bajaj JS. Cirrhosis, bile acids and gut microbiota: unraveling a complex relationship. *Gut microbes*. 2013;4(5):382–7.
23. Dowman JK, Tomlinson J, Newsome P. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2010;103(2):71–83.
24. Abdou RM, Zhu L, Baker RD, Baker SS. Gut microbiota of nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(5):1268–81.
25. Bashiardes S, Shapiro H, Rozin S, Shibolet O, Elinav E. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. *Molecular metabolism*. 2016;5(9):782–94.
26. Del Chierico F, Gnani D, Vernocchi P, Petrucca A, Alisi A, Dallapiccola B, et al. Meta-omic platforms to assist in the understanding of NAFLD gut microbiota alterations: tools and applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(1):684–711.
27. Carotti S, Guarino MPL, Vespasiani-Gentilucci U, Morini S. Starring role of toll-like receptor-4 activation in the gut-liver axis. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2015;6(4):99.
28. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taurá P, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2001;34(1):32–7.
29. Li F, Duan K, Wang C, McClain C, Feng W. Probiotics and alcoholic liver disease: treatment and potential mechanisms. *Gastroenterology research and practice*. 2016;2016.
30. Bajaj J, Heuman D, Hylemon P. Gut microbiota modulation in cirrhosis: A new frontier in hepatology. *Turk J Gastroenterol*. 2014;25:126.
31. Buss C, Valle-Tovo C, Miozzo S, Alves de Mattos A. Probiotics and synbiotics may improve liver aminotransferases levels in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Annals of hepatology*. 2015;13(5):482–8.
32. Soriano G, Sánchez E, Guarner C. Probióticos en las enfermedades hepáticas. *Nutrición Hospitalaria*. 2013;28(3):558–63.

33. Okubo H, Sakoda H, Kushiyama A, Fujishiro M, Nakatsu Y, Fukushima T, et al. Lactobacillus casei strain Shirota protects against nonalcoholic steatohepatitis development in a rodent model. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2013;305(12):G911–8.
34. Patel VC, Williams R. Antimicrobial resistance in chronic liver disease. *Hepatology international*. 2020;14(1):24–34.
35. Vlachogiannakos J, Saveriadis A, Viazis N, Theodoropoulos I, Foudoulis K, Manolakopoulos S, et al. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;29(9):992–9.
36. Wijdicks EF. Hepatic encephalopathy. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(17):1660–70.
37. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2018;69(2):406–60.
38. Lv X-Y, Ding H-G, Zheng J-F, Fan C-L, Li L. Rifaximin improves survival in cirrhotic patients with refractory ascites: A real-world study. *World Journal of Gastroenterology*. 2020;26(2):199.
39. Cerini F, Gonzalez JM, Torres F, Puente Á, Casas M, Vinaixa C, et al. Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multicenter study. *Hepatology*. 2015;62(2):575–83.
40. Qi T, Zhu C, Lu G, Hao J, He Q, Chen Y, et al. Elevated D-dimer is associated with increased 28-day mortality in acute-on-chronic liver failure in China: a retrospective study. *BMC gastroenterology*. 2019;19(1):20.
41. Turco L, Schepis F, Villa E. The role of anticoagulation in treating portal hypertension. *Current hepatology reports*. 2018;17(3):200–8.
42. Assy N, Pettigrew N, Lee SS, Chaudhary RK, Johnston J, Minuk GY. Are chronic hepatitis C viral infections more benign in patients with hemophilia? *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2007;102(8):1672–6.
43. Kalambokis GN, Baltayiannis G, Christodoulou D. von Willebrand factor antigen as a therapeutic target of portal hypertension in cirrhosis. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(19):4786.
44. Buresi M, Hull R, Coffin CS. Venous thromboembolism in cirrhosis: a review of the literature. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2012;26(12):905–8.
45. Dhar A, Mullish BH, Thursz MR. Anticoagulation in chronic liver disease. *Journal of hepatology*. 2017;66(6):1313–26.

46. Stine JG, Intagliata NM, Shah NL, Lisman T, Violi F, Caldwell SH, et al. Clinical cirrhosis dilemmas: survey of practice from the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference. *Digestive diseases and sciences*. 2020;65(5):1334–9.
47. Flores B, Trivedi HD, Robson SC, Bonder A. Hemostasis, bleeding and thrombosis in liver disease. *Journal of translational science*. 2017;3(3).
48. Villa and E, De Maria N. *Anticoagulation in cirrhosis*. 2012;
49. Iqbal U, Dennis BB, Li AA, Cholankeril G, Kim D, Khan MA, et al. Use of anti-platelet agents in the prevention of hepatic fibrosis in patients at risk for chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology international*. 2019;13(1):84–90.
50. Mancuso A. Cirrhosis development probably arises from chronic micro-vascular ischemia. *Medical hypotheses*. 2014;82(2):244.
51. Papatheodoridis G, Papakonstantinou E, Andrioti E, Cholongitas E, Petraki K, Kontopoulou I, et al. Thrombotic risk factors and extent of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Gut*. 2003;52(3):404–9.
52. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology*. 1995;21(5):1238–47.
53. Li C-J, Yang Z-H, Shi X-L, Liu D-L. Effects of aspirin and enoxaparin in a rat model of liver fibrosis. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(35):6412.
54. Fujita K, Nozaki Y, Wada K, Yoneda M, Endo H, Takahashi H, et al. Effectiveness of antiplatelet drugs against experimental non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2008;57(11):1583–91.
55. Yoshida S, Ikenaga N, Liu SB, Peng Z-W, Chung J, Sverdlov DY, et al. Extrahepatic platelet-derived growth factor- β , delivered by platelets, promotes activation of hepatic stellate cells and biliary fibrosis in mice. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1378–92.
56. Pujol-Robert A, Boëlle P-Y, Conti F, Durand F, Duvoux C, Wendum D, et al. Aspirin may reduce liver fibrosis progression: Evidence from a multicenter retrospective study of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2014;38(5):570–6.
57. Francoz C, Dondero F, Abdelrazek W, Sommacale D, Valla D, Belghiti J, et al. Screening for portal vein thrombosis in candidates for liver transplantation and anticoagulation until transplantation: results of a prospective assessment. in *John Wiley & Sons Inc 111 River St, Hoboken, NJ 07030 USA*; 2008. p. S245–S245.
58. Bianchini M, Cavani G, Bonaccorso A, Turco L, Merighi A, Villa E, et al. Low Molecular Weight Heparin Treatment Does not Increase the Risk of Bleeding after Prophylactic

- Endoscopic Variceal Band Ligation in Patients with Cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2016;64:S662–3.
59. Fortea JI, Zipprich A, Fernandez-Mena C, Puerto M, Bosoi CR, Almagro J, et al. Enoxaparin does not ameliorate liver fibrosis or portal hypertension in rats with advanced cirrhosis. *Liver international*. 2018;38(1):102–12.
 60. Yan Y, Guan C, Du S, Zhu W, Ji Y, Su N, et al. Effects of enzymatically depolymerized low molecular weight heparins on CCl₄-induced liver fibrosis. *Frontiers in pharmacology*. 2017;8:514.
 61. Peng Y, Qi X, Guo X. Child–Pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine*. 2016;95(8).
 62. Burak KW, Meeberg GA, Myers RP, Fick GH, Swain MG, Bain VG, et al. Validation of the model of end-stage liver disease for liver transplant allocation in Alberta: implications for future directions in Canada. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;2016.
 63. Perdigoto DN, Figueiredo P, Tomé L. The Role of the CLIF-C OF and the 2016 MELD in Prognosis of Cirrhosis with and without Acute-on-Chronic Liver Failure. *Annals of hepatology*. 2019;18(1):48–57.
 64. Cheng X-P, Zhao J, Chen Y, Meng F-K, Xu B, Yu H-W, et al. Comparison of the ability of the PDD-ICG clearance test, CTP, MELD, and MELD-Na to predict short-term and medium-term mortality in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2016;28(4):444.
 65. Zou D, Qi X, Zhu C, Ning Z, Hou F, Zhao J, et al. Albumin-bilirubin score for predicting the in-hospital mortality of acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis: A retrospective study. *Turk J Gastroenterol*. 2016;27(2):180–6.
 66. Oikonomou T, Goulis I, Doumstis P, Tzoumari T, Akriviadis E, Cholongitas E. ALBI and PALBI Grades Are Associated with the Outcome of Patients with Stable Decompensated Cirrhosis. *Annals of hepatology*. 2019;18(1):126–36.
 67. Suksamai A, Chaiprasert A, Chirapongsathorn S. Serum cystatin C as a predictor of 90-day mortality among patients admitted with complications of cirrhosis. *JGH Open*. 2021;
 68. Mohammad AN, Morsy KH, Ali MA. Variceal bleeding in cirrhotic patients: What is the best prognostic score. *Turk J Gastroenterol*. 2016;27(5):464–9.
 69. Kaplan DE, Dai F, Skanderson M, Aytaman A, Baytarian M, D’Addeo K, et al. Recalibrating the child–turcotte–pugh score to improve prediction of transplant-free survival in patients with cirrhosis. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(11):3309–20.

70. Ramanathan S, Khandelwal N, Kalra N, Bhatia A, Dhiman RK, Duseja AK, et al. Correlation of HVPG level with ctp score, MELD Score, ascites, size of varices, and etiology in cirrhotic patients. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2016;22(2):109.
71. Jeong JH, Park IS, Kim DH, Kim SC, Kang C, Lee SH, et al. CLIF–SOFA score and SIRS are independent prognostic factors in patients with hepatic encephalopathy due to alcoholic liver cirrhosis. *Medicine*. 2016;95(26).
72. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426–37.
73. Lee HH, Park JM, Han S, Park SM, Kim HY, Oh JH, et al. A simplified prognostic model to predict mortality in patients with acute variceal bleeding. *Digestive and Liver Disease*. 2018;50(3):247–53.
74. Theocharidou E, Pieri G, Mohammad AO, Cheung M, Cholongitas E, Banwari A, et al. The Royal Free Hospital score: a calibrated prognostic model for patients with cirrhosis admitted to intensive care unit. Comparison with current models and CLIF-SOFA score. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(4):554.
75. Lindenmeyer CC, Flocco G, Sanghi V, Lopez R, Kim AJ, Niyazi F, et al. LIV-4: A novel model for predicting transplant-free survival in critically ill cirrhotics. *World Journal of Hepatology*. 2020;12(6):298.
76. Jepsen P, Watson H, Macdonald S, Vilstrup H, Jalan R. MELD remains the best predictor of mortality in outpatients with cirrhosis and severe ascites. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2020;52(3):492–9.
77. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Annals of medicine*. 2000;32(4):274–8.
78. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular immunology*. 2001;38(2–3):189–97.
79. Zuwała-Jagiello J, Pazgan-Simon M, Simon K, Warwas M. Advanced oxidation protein products and inflammatory markers in liver cirrhosis: a comparison between alcohol-related and HCV-related cirrhosis. *Acta Biochimica Polonica*. 2011;58(1).
80. Salazar J, Martínez MS, Chávez-Castillo M, Núñez V, Añez R, Torres Y, et al. C-reactive protein: an in-depth look into structure, function, and regulation. *International scholarly research notices*. 2014;2014.
81. Lin K-H, Wang F-L, Wu M-S, Jiang B-Y, Kao W-L, Chao H-Y, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2014;80(1):72–8.

82. Pieri G, Agarwal B, Burroughs AK. C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2014;27(2):113.
83. Di Martino V, Weil D, Cervoni J-P, Thevenot T. New prognostic markers in liver cirrhosis. *World journal of hepatology*. 2015;7(9):1244.
84. Ruf AE, Villamil FG. C-reactive protein and model for end-stage liver disease score: Have we found the fifth element? *Liver Transplantation*. 2015;21(6):713–5.
85. Deutsch M, Manolakopoulos S, Andreadis I, Giannaris M, Kontos G, Kranidioti H, et al. Bacterial infections in patients with liver cirrhosis: clinical characteristics and the role of C-reactive protein. *Annals of gastroenterology*. 2018;31(1):77.
86. Turco L, Garcia-Tsao G, Magnani I, Bianchini M, Costetti M, Caporali C, et al. Cardiopulmonary hemodynamics and C-reactive protein as prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2018;68(5):949–58.
87. Tang S, Huang Z, Jiang J, Gao J, Zhao C, Tai Y, et al. Celecoxib ameliorates liver cirrhosis via reducing inflammation and oxidative stress along spleen-liver axis in rats. *Life Sciences*. 2021;272:119203.
88. Ichikawa T, Machida N, Kaneko H, Oi I, Fujino MA. C-reactive Protein Can Predict Patients with Cirrhosis at a High Risk of Early Mortality after Acute Esophageal Variceal Bleeding. *Internal Medicine*. 2019;58(4):487–95.
89. Piano S, Morando F, Carretta G, Tonon M, Vettore E, Rosi S, et al. Predictors of early readmission in patients with cirrhosis after the resolution of bacterial infections. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112(10):1575.
90. Perdigoto DN, Figueiredo PN, Tomé LF. Clarifying the role of C-reactive protein as a bacterial infection predictor in decompensated cirrhosis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2018;30(6):645–51.
91. Huang S-S, Xie D-M, Cai Y-J, Wu J-M, Chen R-C, Wang X-D, et al. C-reactive protein-to-albumin ratio is a predictor of hepatitis B virus related decompensated cirrhosis: time-dependent receiver operating characteristics and decision curve analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2017;29(4):472–80.
92. Wiese S, Mortensen C, Gøtze JP, Christensen E, Andersen O, Bendtsen F, et al. Cardiac and proinflammatory markers predict prognosis in cirrhosis. *Liver International*. 2014;34(6):e19–30.
93. Zaccherini G, Tufoni M, Bernardi M. Albumin administration is efficacious in the management of patients with cirrhosis: a systematic review of the literature. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. 2020;12:153.

94. Ripoll C, Bari K, Garcia-Tsao G. Serum albumin can identify patients with compensated cirrhosis with a good prognosis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2015;49(7):613.
95. Baldassarre M, Domenicali M, Naldi M, Laggetta M, Giannone FA, Biselli M, et al. Albumin homodimers in patients with cirrhosis: clinical and prognostic relevance of a novel identified structural alteration of the molecule. *Scientific reports*. 2016;6(1):1–9.
96. Hypoalbuminemia: Background, Pathophysiology, Etiology. 2021 Apr 3 [cited 2021 Sep 22]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/166724-overview>
97. Paul R, Chakravarti HN, Mandal SK, Chatterjee S, Choudhury PS. Study of serum uric acid in chronic liver disease and its relation with other parameters. *Int Res J Pharm*. 2013;4(7):162–5.
98. Decaux G, Mols P, Naeije R, Reding P. Hypouricemia in cirrhosis reflects hemodynamic alterations. *Metabolism*. 1984;33(8):750–3.
99. Lee W-C, Lin H-C, Hou M-C, Lin H-Y, Lee F-Y, Wang S-S, et al. Serum uric acid levels in patients with cirrhosis: a reevaluation. *Journal of clinical gastroenterology*. 1999;29(3):261–5.
100. Li M, Guo Z, Zhang D, Xu X, Romeiro FG, Mancuso A, et al. Correlation of Serum Cardiac Markers with Acute Decompensating Events in Liver Cirrhosis. *Gastroenterology research and practice*. 2020;2020.
101. Palacios P, Araujo T, Vohra I, Omar YA, Flores E, Mukthinuthalapati PVK, et al. B-Type Natriuretic Peptide Predicts 90-Day Mortality and Need for Paracentesis in Patients With Cirrhosis and Without Systolic Heart Failure: 939. *American Journal of Gastroenterology*. 2019;114(2019 ACG Annual Meeting Abstracts):S546–7.
102. Saner FH, Neumann T, Canbay A, Treckmann JW, Hartmann M, Goerlinger K, et al. High brain-natriuretic peptide level predicts cirrhotic cardiomyopathy in liver transplant patients. *Transplant International*. 2011;24(5):425–32.
103. Jones DE, Hollingsworth K, Fattakhova G, MacGowan G, Taylor R, Blamire A, et al. Impaired cardiovascular function in primary biliary cirrhosis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2010;298(5):G764–73.
104. Kazankov K, Holland-Fischer P, Andersen NH, Torp P, Sloth E, Aagaard NK, et al. Resting myocardial dysfunction in cirrhosis quantified by tissue Doppler imaging. *Liver International*. 2011;31(4):534–40.
105. Zimmermann HW, Koch A, Seidler S, Trautwein C, Tacke F. Circulating soluble urokinase plasminogen activator is elevated in patients with chronic liver disease, discriminates stage and aetiology of cirrhosis and predicts prognosis. *Liver International*. 2012;32(3):500–9.

106. Garnæs E, Mortensen C, Hobolth L, Andersen O, Nehlin J, Møller S. Kinetics of the soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in cirrhosis. *Plos one*. 2019;14(8):e0220697.
107. Wu J, Wu Q, Wu M, Mao W. Serum Cystatin C Predicts Mortality in HBV-Related Decompensated Cirrhosis. *BioMed Research International*. 2019;2019.
108. Li Z, Wang F, Liang B, Su Y, Sun S, Xia S, et al. Methionine metabolism in chronic liver diseases: an update on molecular mechanism and therapeutic implication. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020;5(1):1–9.
109. Klisic A, Kavacic N, Abenavoli L, Stanisic V, Spasojevic-Kalimanovska V, Kotur-Stevuljevic J, et al. Is endocan a novel potential biomarker of liver steatosis and fibrosis? *Journal of Medical Biochemistry*. 2019;1(ahead-of-print).
110. Peng W, Zhang X-Y, Li C, Wen T-F, Yan L-N, Yang J-Y. Spleen stiffness and volume help to predict posthepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma. *Medicine*. 2019;98(18).
111. Li L, Duan M, Chen W, Jiang A, Li X, Yang J, et al. The spleen in liver cirrhosis: revisiting an old enemy with novel targets. *Journal of translational medicine*. 2017;15(1):1–10.
112. Zhu H, Guo H, Yin X, Yang J, Yin Q, Xiao J, et al. Spleen stiffness predicts survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients. *BioMed research international*. 2020;2020.
113. Liu J, Zhou C, Wang Y, Yang C, Shi Q, Huang S, et al. The combination of Child–Pugh score and quantitative CT-based spleen volume could predict the risk of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation. *Abdominal Radiology*. 2021;1–7.
114. Hassan EA, Rehim ASE-DA, Abdel-Malek MO, Ahmed AO, Abbas NM. Are there differences in risk factors, microbial aspects, and prognosis of cellulitis between compensated and decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis? *Clinical and molecular hepatology*. 2019;
115. Mohan P, Ramu B, Bhaskar E, Venkataraman J. Prevalence and risk factors for bacterial skin infection and mortality in cirrhosis. *Annals of Hepatology*. 2016;10(1):15–20.
116. Piotrowski D, Sączewska-Piotrowska A, Jaroszewicz J, Boroń-Kaczmarska A. Lymphocyte-To-Monocyte Ratio as the Best Simple Predictor of Bacterial Infection in Patients with Liver Cirrhosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(5):1727.
117. Carratala J, Roson B, Fernandez-Sabe N, Shaw E, Del Rio O, Rivera A, et al. Factors associated with complications and mortality in adult patients hospitalized for infectious

- cellulitis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2003;22(3):151–7.
118. Li H, Wang R, Méndez-Sánchez N, Peng Y, Guo X, Qi X. Impact of spider nevus and subcutaneous collateral vessel of chest/abdominal wall on outcomes of liver cirrhosis. *Archives of medical science: AMS*. 2019;15(2):434.
119. Pilz S, Putz-Bankuti C, Gaksch M, Spindelboeck W, Haselberger M, Rainer F, et al. Effects of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in cirrhotic patients: a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2016;8(5):278.
120. Santos LAA, Romeiro FG. Diagnosis and management of cirrhosis-related osteoporosis. *BioMed Research International*. 2016;2016.
121. Chen T, Zuo X, Wang S, Yu P, Yuan J, Wei S, et al. The effect of vitamin D supplementation on the progression of fibrosis in patients with chronic liver disease: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(19):e20296.
122. Yang F, Ren H, Gao Y, Zhu Y, Huang W. The value of severe vitamin D deficiency in predicting the mortality risk of patients with liver cirrhosis: A meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2019;43(6):722–9.
123. Grünhage F, Hochrath K, Krawczyk M, Höblinger A, Obermayer-Pietsch B, Geisel J, et al. Common genetic variation in vitamin D metabolism is associated with liver stiffness. *Hepatology*. 2012;56(5):1883–91.
124. Konstantakis C, Tselekouni P, Kalafateli M, Triantos C. Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2016;29(3):297.
125. Anty R, Tonohouan M, Ferrari-Panaia P, Piche T, Pariente A, Anstee Q, et al. Low levels of 25-hydroxy vitamin D are independently associated with the risk of bacterial infection in cirrhotic patients. *Clinical and translational gastroenterology*. 2014;5(5):e56.
126. **State. N.** CRP and the Prognosis of Patients with Cirrhosis. *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine*. 2021 Sep 30;16 (19)(3):353–61.
127. Chirapongsathorn S, Bunraksa W, Chaiprasert A, Punpanich D, Supasyndh O, Kamath PS. Adding C-reactive protein and procalcitonin to the model of end-stage liver disease score improves mortality prediction in patients with complications of cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018;33(3):726–32.
128. Di Martino V, Coutiris C, Cervoni J, Dritsas S, Weil D, Richou C, et al. Prognostic value of C-reactive protein levels in patients with cirrhosis. *Liver Transplantation*. 2015;21(6):753–60.

129. Oikonomou T, Goulis I, Kiapidou S, Tagkou N, Akriviadis E, Papatheodoridis G, et al. The significance of C-reactive protein to albumin ratio in patients with decompensated cirrhosis. *Annals of Gastroenterology*. 2020;33(6):667.
130. Senzolo M, Sartori MT, Lisman T. Should we give thromboprophylaxis to patients with liver cirrhosis and coagulopathy? *HPB*. 2009;11(6):459–64.
131. Aggarwal A, Puri K, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhotic patients: systematic review. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(19):5737.
132. Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1253–60.
133. To UK, Garcia-Tsao G. PrO: Patients With advanced Cirrhosis and Portal vein Thrombosis should receive anticoagulation. *Clinical liver disease*. 2018;12(3):74.
134. Intagliata NM, Henry ZH, Shah N, Lisman T, Caldwell SH, Northup PG. Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolism in hospitalized cirrhosis patients is not associated with high rates of gastrointestinal bleeding. *Liver International*. 2014;34(1):26–32.
135. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Bathini T, Torres-Ortiz A, O’Corragain OA, Watthanasuntorn K, et al. Efficacy and safety of anticoagulation for atrial fibrillation in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*. 2019;51(4):489–95.
136. Rank KM, Lake J. CON: anticoagulation for portal vein thrombosis in advanced cirrhosis. *Clinical liver disease*. 2018;12(3):80.
137. Wang L, Guo X, Xu X, De Stefano V, Plessier A, Ferreira CN, et al. Anticoagulation favors thrombus recanalization and survival in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis: Results of a meta-analysis. *Advances in therapy*. 2021;38(1):495–520.
138. Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG, Porte RJ. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis—Possibilities and caveats. *Journal of hepatology*. 2013;59(2):358–66.
139. Flores B, Trivedi HD, Robson SC, Bonder A. Hemostasis, bleeding and thrombosis in liver disease. *Journal of translational science*. 2017;3(3).
140. Gallagher C, Sanders P, Wong CX. Anticoagulation for Atrial Fibrillation in Cirrhosis of the Liver: Are Low-Dose Non-Vitamin K Oral Anticoagulants a Reasonable Alternative to Warfarin? 2019;

141. European Association for the Study of The Liver, European Association for the Study of Diabetes (EASD). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity facts*. 2016;9(2):65–90.
142. Stoica V, **State N**. ANTITHROMBOTIC DRUGS IN CIRRHOSIS. *Internal Medicine/Medicina Interna*. 2020;17(6).
143. Zolk M, Cordiani MR, Marchesini G, Iervese T, Morselli Labate AM, Bonazzi C, et al. Prognostic indicators in compensated cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*. 1991;86(10).
144. Merkel C, Bolognesi M, Angeli P, Noventa F, Caregaro L, Sacerdoti D, et al. Prognostic indicators of survival in patients with cirrhosis and esophageal varices, without previous bleeding. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*. 1989;84(7).
145. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112(2):463–72.
146. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sanchez-Tapias J, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. *Journal of hepatology*. 1994;21(4):656–66.
147. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology*. 2006;44(1):217–31.
148. Schaubel D, Guidinger M, Biggins S, Kalbfleisch J, Pomfret E, Sharma P, et al. Survival benefit-based deceased-donor liver allocation. *American Journal of Transplantation*. 2009;9(4p2):970–81.
149. Myers RP, Shaheen AAM, Faris P, Aspinall AI, Burak KW. Revision of MELD to include serum albumin improves prediction of mortality on the liver transplant waiting list. *PloS one*. 2013;8(1):e51926.

Listă abrevieri și simboluri

apTT= timp de tromboplastină parțială activat

ACLF= insuficiență hepatică acută suprapusă bolii hepatice cronice

AFP= alfa fetoproteina

Ag vW= antigen von Willebrand

AHC= antecedente heredocolaterale

AIM65= albumină, INR, status mental, 65

ALBI= albumină, bilirubină

ALT= alaninaminotransferaza

AOPP= produși proteici de oxidare avansată

APP= antecedente personale patologice

ARNm= acid ribonucleic mesager

Asociere L-L= Linear-by-Linear Association

AST= aspartataminotransferaza

AT= antitrombotice

ATI =anestezie-terapie intensivă

ATLs =lipoxinele atrase de aspirină

AUC= aria de sub curbă

AV= alură ventriculară

AVC =accident vascular cerebral

bpm= bătăi pe minut

BT= bilirubină totală

categ_ciroză= categorie ciroză

CAR =proteina C reactivă/albumină

CBP= cale biliară principală

CCl4= tetraclorura de carbon

CD14= grup de diferențiere 14

CH= ciroză hepatică

C.I.= interval de confidență

CK= creatinkinaza

CK-MB= creatinkinaza-izoenzima MB

CLIF-C OF= consorțiul insuficienței hepatice cronice- insuficiența de organ

CLIF-SOFA= consorțiul insuficienței hepatice cronice-evaluarea insuficienței de organ secvențiale

CRP= proteina C reactivă

CYP7A1= citocromul P450 7A1

df= grade de libertate

DBP= proteina transportoare a vitaminei D

Dgn= diagnostic

DOAC= anticoagulante orale directe

EDS= endoscopie digestivă superioară

EH= encefalopatie hepatică

ELISA= testul imunosorbant legat de enzimă

Exp(B)= exponențiala B

GPH= gastropatie portalhipertensivă

GGT= gamma glutamiltranspeptidaza

hsCRP = proteina C reactivă înalt senzitivă

hsTNT =troponina T înalt senzitivă

HAS-BLED= hipertensiune, funcție renală sau hepatică anormală, istoric de AVC, istoric sau predispoziție la sângerare, INR labil, vârstnici, consum de băuturi alcoolice sau droguri

Hb= hemoglobină

HDS= hemoragie digestivă superioară

HGMM =heparină cu greutate moleculară mică

HSC-T6 =celula hepatică stelată-T6

HTP= hipertensiune portală

HVPG= gradientul presiunii venoase hepatice

I= înălțime

ICCO= Intensive Care Cirrhosis Outcome

IL1= interleukina 1

IL1 β = interleukina 1 β

IL4= interleukina 4

IL6= interleukina 6

IL8= interleukina 8

IL12= interleukina 12

IL18 =interleukina 18

IMC= indice de masă corporeală

INR= raportul internațional normalizat

IP= indice parenchimos

LBP= proteina care leagă lipopolizaharida

LC= lob caudat

LD= lob drept

LDH= lactatdehidrogenaza

LDH1= lactatdehidrogenaza 1

LDH5= lactatdehidrogenaza 5

Le= leucocite

LGI= inflamație de grad scăzut

LMR= leucocite/monocite

LPS= lipopolizaharida

LS= lob stâng

mCRP= izoforma monomerică a proteinei C reactive

mm= milimetri

mmHg= milimetri coloană de mercur

MD2= proteina de diferențiere mieloidă 2

Medie eroare std.= medie eroare standard

MELD= modelul pentru boală hepatică în stadiul final

MELD-Na= modelul pentru boală hepatică în stadiul final-sodiu

Nr.= număr

Na= natriu

NASH= steatohepatită nonalcoolică

NF-kB= factorul nuclear-amplificator tip lanțuri ușoare al celulelor B activate

NO= monoxid de azot

Nr. ep.= Număr episoade

NT proBNP= peptidul natriuretic de tip B N-terminal

O.R.= odds ratio= raport de șanse

OMS= Organizația Mondială a Sănătății

pCRP= izoforma pentamerică nativă a proteinei C reactive

PALBI= plachete, albumină, bilirubină

PAMPs= model molecular asociat patogenilor

PBS= peritonita bacteriană spontană

PCT= procalcitonina
PDGF= factor de creștere derivat din plachete
PMN= polimorfonucleare
PRRs= receptori de recunoaștere a modelelor
PT= timp de protrombină
QUADAS= evaluarea calității studiilor de precizie diagnostică
RD= rinichi drept
RE= reticul endoplasmatic
RFH= spitalul Royal Free
ROC= Receiver Operating Characteristic
RS= rinichi stâng
S.E.= eroare standard
SAM= scor de mortalitate a ascitei severe
SaO₂= saturația în oxigen
Sb= sensibilitate
SIRS =sindromul de răspuns inflamator sistemic
SNPs= polimorfism cu o singură nucleotidă
SOFA= evaluarea insuficienței de organ secvențiale
Sp= specificitate
SuPAR= receptorul activator al uroplasminogenului solubil de tip urokinază
tPA= activator al plasminogenului tisular
TAA= tioacetamidă
TAcl_{dr}/ TAcl_{stg} = tensiunea arterială în clinostatism la mâna dreaptă/ stângă
TAd= tensiunea arterială diasistolică
TAs= tensiunea arterială sistolică
TB= translocația bacteriană
TGFβ =factor de creștere transformată β
TGO= transaminaza glutamatoxalacetică
TGP= transaminaza glutampiruvică
TIPS= șunt portosistemic intrahepatic transjugular
TLR4= receptorul toll like numărul 4

TLRs= receptorii toll like

TNF α = factor de necroză tumorală α

TNF β = factor de necroză tumorală β

TNT= troponina T

Tr= trombocite

TVP =tromboză de venă portă

UNOS= rețeaua unită pentru partajarea organelor

VCI= venă cavă inferioară

VEM= volum eritrocitar mediu

VHB= virusul hepatitic B

VHC= virusul hepatitic C

VHD= virusul hepatitic D

VP= venă portă

VS= venă splenică

VSH= vene suprahepatice

VU= vezică urinară

Xa= X activat

Lista lucrărilor publicate

1. Stoica V, **State N.** ANTITHROMBOTIC DRUGS IN CIRRHOSIS. Internal Medicine/Medicina Interna. 2020;17(6).

<https://doi.org/10.2478/inmed-2020-0138>

2. **State N.** CRP AND THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH CIRRHOSIS. Maedica– a Journal of Clinical Medicine. 2021 Sep 30;16 (19)(3):353–61.

[https://www.maedica.ro/articles/2021/3/2021_16\(19\)_No3_pg353-361.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2021/3/2021_16(19)_No3_pg353-361.pdf)

3. **State N.**, Pascal A, Bilavski K, Tataranu A. SUBCUTANEOUS, GANGLION AND PULMONARY SARCOIDOSIS IN A PATIENT WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION. Internal Medicine/Medicina Interna. 2019;16(4).

<https://doi.org/10.2478/inmed-2019-0075>