

ARTICOLE ORIGINALE

CONTRIBUȚII LA MONITORIZAREA, EVALUAREA ȘI PREDICȚIILE STĂRII DE SĂNĂTATE A UNUI LOT DE PACIENȚI CIROTICI SPLENECTOMIZAȚI ÎN CADRUL MEDICINII PRIMARE

THE CONTRIBUTION TO THE MONITORING, ASSESSMENT AND HEALTH STATE PREDICTIONS IN A GROUP OF CIRRHOTIC PATIENTS AFTER SPLENECTOMY, IN PRIMARY MEDICINE

Vladimir CAZACOV*Catedra 2 Chirurgie, USMF "Nicolae Testemițanu"***Rezumat**

Tratamentul medico-chirurgical al pacienților cu hipertensiune portală cirogenă ridică o serie de probleme practice. Înțelegerea etiopatogeniei, a diagnosticului și a tratamentului complicațiilor evolutive posttratament s-a schimbat drastic în ultimii ani. Alegerea programului optim de recuperare postspitalicească este un subiect de dezbatere; în permanență trebuie adaptată strategia terapeutică în funcție de elementele clinice și/sau biologice care apar în cursul evoluției bolii. Adaptarea unei atitudini terapeutice adecvate pot ameliora pronosticul și calitatea vieții acestei categorii de bolnavi.

Summary

In this article is presented the news related to treatment and diagnostic approaches of the portal hypersplenism that nowadays represents an actual problem of health. Understanding of the pathogenesis, diagnosis and treatment of portal hypertension has drastically changed during the last years, but it continues to be a frequent cause of morbidity and mortality. This fact is due to the distressful increasing of its prevalence. A better prognosis is possible only by elucidating the mechanism which produced the dysfunction hemodynamic portal and by promoting an aggressive therapeutic approach.

Actualitatea temei

Tratamentul actual al bolii hepatice cornice, asociate cu hipertensiune portală și diverse complicații evolutive, presupune o abordare multidisciplinară, al cărei scop este de a trata pacientul cu metode optime adecvate stadiului bolii și de a îmbunătăți calitatea vieții prin preservarea sau restaurarea funcției hepatice (1,3,5). Chirurgia fiind o parte integrantă a acestei strategii terapeutice, constituie o provocare pentru medicul internist, gastroenterolog și chirurg. Atitudinea practică în fața unui bolnav cu tară hepatică și splenopatie portală severă, în stadiul actual al dezvoltării tehnicii chirurgicale și progreselor din anestezie și terapie intensivă, s-a deplasat de la un intervenționism absolut către o conduită mai electică, cele mai multe cazuri fiind ținute sub observație clinică și imagistică și operate doar cu indicații bine precizate (2, 3, 4, 5). În pofida resurselor profilactice de care dispune practica medicală la ora actuală, riscul asociat actului chirurgical însumează indici de morbiditate și mortalitate crescuți, înregistrați postoperatoriu. Aceste date sugerează volumul și valoarea mare a pierderilor economice pe care le generează bolile hepatice cronice atât sub aspectul cheltuielilor materiale pentru explorări, diagnostic, tratament, recuperare, cât și sub acela al scoaterii unor

persoane active de pe piața muncii. Din aceste considerente estimarea riscului chirurgical, monitorizarea eficientă a acestuia, diagnosticul și tratamentul complicațiilor postoperatorii cu deducerea unor algoritme terapeutice optimizate constituie deziderate majore ale actului chirurgical modern și responsabil. Bolile hepatice cronice duc, în cele mai multe dintre cazuri, la limitarea sau pierderea temporară a capacității de muncă, cu importante consecințe economice atât la nivelul societății, cât și a individului (2, 3, 5, 6, 8). Această stare poate fi reversibilă prin mijloacele terapeutice actuale, printr-un regim de viață adecvat, dar în unele cazuri afectează ireversibil capacitatea de muncă și posibilitatea celor afectați de a duce o viață cu independență economică și socială (1, 4, 7). Actualmente rămân încă nerezolvate algoritmele pregătirii preoperatorii și reabilitării postoperatorii a pacienților hepatici operați.

Materiale și metode

Cazuistica studiată în această lucrare cuprinde pacienți splenectomizați care și-au pierdut capacitatea de muncă ca urmare a unei boli hepatice cronice aflați la evidența departamentului chirurgie hepatobiliopancreatică și hepatologie a Spitalului Clinic Republican. Dispensarizarea sau etapa post-

spitalicească, reprezintă faza strategiei terapeutice de consolidare a rezultatelor post-chirurgicale. Este recunoscut faptul că recuperarea funcțională a bolnavului hepatic operat este o etapă ce trebuie să continue procesul de vindecare început în spital și trebuie să se desfășoare după un program al controalelor și al investigațiilor bine precizat în scopul reevaluărilor complexului patologic medico-chirurgical, a tratamentelor medicamentoase și a regimurilor igienico-dietice. Pentru monitorizarea acestor pacienți din punct de vedere clinic, biologic și imagistic, pentru aprecierea eficienței metodei de tratament aplicată și pentru diagnosticarea complicațiilor, precum și pentru aprecierea calității vieții, am elaborat un ansamblu de parametri de supraveghere a pacientului hepatic operat (tab. 1).

După cum se poate observa din tabelul 1, investigarea pacientului aflat în perioada postoperatorie tardivă trebuie să utilizeze o gamă largă de metode imagistice, dar ultrasonografia este frecvent indicată ca explorare de prima linie, datorită accesibilității. Elaborarea unor modele de analiză univariată a permis identificarea profilului pacientului cu șanse de răspuns la terapie și, în consecință, de reabilitare a capacității de mun-

că. Aceasta creează premisele identificării pacienților la care ne putem aștepta la obținerea de rezultate bune ca urmare a respectării programului de recuperare. Complexitatea cazurilor studiate, rechemarea bolnavilor la control a avut un dublu rol: de evaluare a rezultatelor intervenției chirurgicale și a gradului de recuperare, dar și de consult hepatologic și de rețuș al tratamentului prescris la externare, obiective la care se mai adaugă, în cazul bolnavilor cu comorbidități, și evaluarea gradului de compensare a suferințelor medicale asociate în cadrul eșantionului de bolnavi selectați pentru analiza prospectivă. Pacienții au fost examinați cu ocazia fiecărui control (la fiecare 6 luni în primii 2 ani și apoi anual sau la nevoie), iar bilanțul biologic și/sau imagistic a fost efectuat semestrial sau anual, în funcție de ritmicitatea impusă de protocolul de supraveghere. La acestea s-au adăugat unele internări ale pacienților cauzate de recăderi ale semnelor/simptomelor, de apariția complicațiilor evolutive bolii hepatice sau de reexaminări cerute de comisiile de expertiză a muncii. Din acest punct de vedere studiul prezent are prioritate națională, în literatura de specialitate consultată neîntâlnind niciun studiu asemănător de amploare.

Tabelul 1

Parametrii de supraveghere (monitoring) evolutivă postoperatorie, la distanță, la intervale variate de timp a pacientului hepatic splenectomizat

	Metoda de explorare	Frecvența examinării semestrial în primul an	Evaluarea
I	Examen fizic clinic	Semestrial în I an, fiecare 6 luni, următorul an și apoi anual sau la nevoie.	gradul de compensare a suferinței hepatice (scor Child)
II	Studiile de laborator: hemograma+trombocite, probe hepatice, examen sindromal	Fiecare 3 luni în I an, apoi anual sau la necesitate	bilanț complet hepatic, evaluare sindromală
III	Control ecografic intermitent (EchoDoplerografie)	Semestrial în I an, apoi anual următorii 2 ani	Modificările hemodinamice portale, permeabilitatea APC
IV	Evaluarea terapiei endoscopice:	Fiecare 6 luni în primul an și apoi anual • fără varice: screening EDS la 2 ani / repede decompensări • varice mici: - risc redus → supraveghere → screening EDS la 2 ani / repede decompensări → β-blocante - risc Child A/B sau EDS-sporturi → β-blocante • varice mari: → β-blocante - tolerate → continuă β-blocante - netolerate → ligaturare EDS → supraveghere după ligaturare la 6 luni → ligaturare EDS → supraveghere după ligaturare la 6 luni - terapia combinată β-blocant + ligaturare nu hhh suplimentar riscul primei hemoragii comparativ cu ligaturare variceală izolată - se pot adăuga nitriții la β-blocant, dar nu ei singuri → agravează vasodilatația splanchnică - β-blocante neselective: propranolol, nadolol - monitorizare → scăderea AV cu 25% sau TA - 90mmHg	Monitorizarea pacientului după LEVE, urmărirea evoluției VEG în timp, LEVE repetat la necesitate, confirmarea GPHH, UGDH
V	Examen computer tomografic spiral în faza duală	Fiecare 24 de luni; În caz de suspiciune la carcinom hepatocelular - fiecare 6 luni timp de 2 ani.	Modificările morfologice hepatice, identificarea aspectelor patologice
VI	Scintigrafia hepatică	Anual sau la necesitate	Starea funcțională hepatică

Întrucât în literatura de specialitate nu există un consens în ceea ce privește protocolul de urmărire a pacienților hepatici, după efectuarea intervențiilor chirurgicale adresate hipertensiunii portale asociate cu splenopatii, ne-am propus să folosim în fundamentarea studiului nostru un protocol elaborat și validat în Clinica 2 Chirurgie și 4 Terapie care cuprinde programul de investigații, tratamente și reevaluări, ce trebuie respectat la externarea din spital a bolnavilor hepatici operați (tabelul 2) :

Tabelul 2

Protocolul de urmărire a bolnavului cirotic splenectomizat

I. Evaluarea clinică a bolnavului cirotic

1. Statusul nutrițional
2. Dimensiunile ficatului și splinei
3. Tipul ascitei
 - Gradul 1 (ușoară)
 - Gradul 2 (moderat)
 - Gradul 3 (în tensiune)

4. Edelemele (prezente sau nu)

Localizate

Generalizate

5. Semne cutaneo-mucoase și endocrine

6. Complicații ale ascitei

(hernie ombilicală, semne de encefalopatie hepato-portală)

II. Determinarea modificărilor hematologice

-hemograma: hematii, leucocite, trombocite, CIC

-biopsia măduvei osoase

-hipersplenism (ușor, moderat, sever)

III. Evaluarea de laborator a funcției hepatice

1. Sindromul de insuficiență hepatică

- albumina serică(g/l)

- timpul de protrombină(%)

-hipersplenism (ușor, moderat, sever)

- hematii

- leucocite

- trombocite

- CIC

2.Sindromul bilio-excretor

- bilirubina serică(mkmol/l)

- enzime de eliminare (FA,5-NT,LAP)

3.Sindromul de hepatocitoliză

- GPT(ALAT)

- GOT(ASAT)

4.Sindromul mezenchimal

- electroforeza (gama globuline)

- imunoelectroforeza

- teste de imunitate umorală (C3, Coombs, AAN, FR, Crioglobuline)

5.Teste virusologice

- Antigen Hbs

- Anticorp AVHC

IV Evaluarea imagistică a ficatului, căilor biliare și a sistemului port

1.ecografia +EchoDoppler

- ficat, căi biliare

- sistem port-VP

- VS

- VMS

- Lichid de ascită sau lichid pleura

2.Explorare endoscopică a esofagului și stomacului pentru aprecierea prezenței varicelor eso-gastrice, grad risc de ruptură și a gastropatiei portalhipertensive, profilactic sclerozarea sau ligaturarea varicelor esofagiene (obligatoriu pentru gradul II-III)

3.Scintigrafia hepato-splenică

4.Tomografia computerizată (suspicione de neoplasm primitiv hepatic.

5.PBN-nu este necesar în prezența ascitei

V. Analiza lichidului de ascita

- biochimie,

- citologie,

- bacteriologie

VI. Evaluarea prognosticului vital și funcțional hepatic

(scorul C-Turcotte)

- grupa Child A, B, C

Informațiile rezultate în urma recoltării observațiilor clinice, paraclinice și imagistice au fost consemnate într-o bază de date care a fost folosită în prelucrarea statistică a lotului studiat atât din punct de vedere transversal (incidența și prevalența factorilor și evenimentelor studiate), cât și din punct de vedere al semnificației statistice a diverselor asocieri de factori suspecti vor avea importanță prognostică în tratamentul multimodal al pacienților hepatici operați pentru hipertensiune portală asociată cu splenopatie. Trebuie de susținut însă faptul că pentru interpretarea corectă a rezultatelor explorării

imagistice și endoscopice, medicul trebuie să fie familiarizat cu detaliile tehnice ale intervențiilor chirurgicale și particularitățile procedurii practicate la pacientul examinat, precum și cu modificările anatomice și fiziologice complexe induse de gestul chirurgical, în vederea identificării aspectelor patologice. În general, decizia clinică în fața acestor pacienți întotdeauna rămâne dificilă; consultul interdisciplinar stabilește atitudinea: alături de supraviețuire, creșterea calității vieții acestor pacienți devine un parametru important, luat obligatoriu în calcul atunci când se proiectează strategia terapeutică.

Analiza rezultatelor evoluției postoperatorii pe termen lung a inclus studiul stării somatice a pacienților din eşantionul cercetat, a eventualelor complicații evolutive a bolii hepatice cronice și a celor secundare, a intervențiilor chirurgicale practicate. Pentru o definiție cât mai corectă a evoluției bolii hepatice la distanță, de la 1 la 5 ani, am analizat rezultatele examinării pacienților din lotul chirurgical, externăți din Clinică (n = 258), comparându-le cu cele ale pacienților din lotul terapeutic (n = 103), care s-au prezentat la control (tabel 3); o parte dintre pacienți nu s-au prezentat la controalele regulate, ci doar atunci când au apărut complicații ale bolii hepatice sau legate de intervenția chirurgicală practică, fie pentru a se prezenta la comisia de validare a capacității de muncă; 129 pacienți din lotul total de 501 pacienți (56 din lotul chirurgical și 73 din lotul terapeutic) nu au răspuns solicitărilor noastre, necunoscându-se evoluția lor la distanță.

Tabelul 3

Distribuția cazurilor în funcție de tipul tratamentului inițiat și sexul pacienților

	Lot terapeutic (n=103)	Lot chirurgical (n=258)
Bărbați	50	117
Femei	53	141
Vârsta medie (ani)	48,1 +- 0,29	47,3 +- 3,36
Scorul MELD mediu	13,17	10,28

Protocolul de urmărire a pacienților din cazuistica inclusă în studiu a impus monitorizarea interdisciplinară a acestora din punct de vedere clinic, biologic și imagistic, pentru aprecierea eficienței metodei de tratament aplicată și diagnosticarea complicațiilor evolutive bolii hepatice sau gestului chirurgical practicat. Controlul a fost efectuat la un interval de timp similar în cele două loturi. În urma evaluării transversale a lotului chirurgical VS lot terapeutic, în intervalul de timp studiat, am obținut următoarele rezultate:

Totalul bolnavilor operați 325 (100%) VS 176 (100%) LT (lot terapeutic)

- Decese perioada precoce postoperatorie - 11 (3,38%)

- Bolnavi revăzuți prin contacte sau prin corespondență, LC (lot chirurgical) 258 (79,4%) VS 103 (58,5%) LT

- Pacienții pierduți din studiu, LC - 56 (17,2%) VS 73 (41,4%) LT

Pe parcursul perioadei de studiu au fost documentate răspunsurile pe termen lung și am constatat următoarele evenimente:

- Rezultate bune: convertirea pacientului în clasa funcțională superioară Child, micșorarea sau dispariția VE dilatate; lipsa trombocitopeniei, hemoragiei varicele, insuficienței hepatocelulare și encefalopatiei portale; apt de muncă; letalitatea peste 5 ani prin IHR pe fonul progresiei CH.

- Rezultate satisfăcătoare: stabilizarea stării generale a pacientului fără trecerea în clasa superioară funcțională Child, gradul VE nu s-a schimbat; lipsa HDV; IHR, Ep și trombocitopenie controlată prin medicație; incapacitatea parțială sau totală de muncă; letalitate prin IHR pe parcursul 1-5 ani postoperatoriu.

- Rezultate nesatisfăcătoare (în principiu incapacitatea totală de muncă, pacienți cu sechele hemoragice, decompensarea funcțională parenchimotoasă, sechele letale peste un an de externare).

În seria noastră de pacienți rezultatele obținute de la distanță, la un an (și mai mult), existând date de la unii pacienți după 10 ani au fost diferite, în dependență de stadiul evolutiv a bolii hepatice, de modalitatea de tratament, de volumul intervenției chirurgicale practicate și limita de supraveghere (tabelul 4).

Tabelul 4

Distribuția cazurilor în funcție de răspuns la tratament

Rezultate	Lot chirurgical = 258					Lot terapeutic = 103				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Durata observației (ani)										
Rezultate bune	153	130	103	101	92	19	11	7	6	6
Rezultate satisfăcătoare	85	97	102	97	82	32	24	17	16	18
Rezultate nesatisfăcătoare	15	18	31	33	47	44	51	53	43	30
Total	253	245	236	231	221	95	86	77	65	54
Decese	5	8	9	5	10	8	9	9	12	11

Rezultatele tardive au fost concordate cu stadiul evolutiv al bolii și durata evaluării în timp a pacienților monitorizați. Studiul clinic – statistic a relevat că peste 52% dintre pacienții monitorizați în primii trei ani, care au beneficiat de intervenție chirurgicală, au avut evoluție clinică relativ simplă tradusă prin rezultate bune și satisfăcătoare, considerate de noi ca impact pozitiv al DVA+ SPL practicate. Comparând rezultatele la distanță în funcție de evoluția clinică a pacienților din lotul terapeutic în perioada analizată posttratament se observă că procentul cazurilor cu rezultate bune și satisfăcătoare este mult inferior comparativ cu lotul chirurgical 38,6% vs. 52% respectiv (P < 0,05). În cei trei ani de monitorizare a cazurilor chirurgicale s-a înregistrat o rată a deceselor de 8,5% vs. monitorizarea cazurilor terapeutice - 25,2%, după cum urmează:

- 1,9 % (5 cazuri) dintre pacienți au decedat în primul an după intervenție chirurgicală vs. 8 cazuri (7,76 %) de deces în lotul terapeutic

- 3,2 % (8 cazuri) au decedat în al doilea an după operație comparativ cu 9 cazuri (9,5 %) lot terapeutic

- 3,7 %, 9 pacienți au decedat după trei ani postoperatoriu vs. 9 cazuri (10,5%) lot terapeutic

În raport cu anii luați în considerație, în perioada monitorizată, rata cazurilor letale, raportată la numărul de cazuri înregistrate în lotul terapeutic prezintă valori mult mai mari, 8,9, 9 cazuri de deces, respectiv în primul, al doilea și al treilea an post-terapeutic. Analizând numărul de decese din perioada studiată se observă o tendință crescătoare a letalității situație asemănătoare pentru ambele loturi studiate, interpretată de noi ca rezultat a evoluției progresive a bolii hepatice cronice. În acest lot sunt remarcate și valori semnificativ mai mari ale complicațiilor apărute pe parcursul evoluției bolii hepatice: citopenii severe (45 cazuri), episoade hemoragice cutaneomu-

coase în cadrul CID (8 cazuri), hemoragii digestive superioare (25 cazuri), vasculită autoimună (2 cazuri), hepatocarcinom (2 cazuri), insuficiență hepatorenală (34 cazuri), - 13 dintre ele ireversibile, soldate cu deces. În ceea ce privește datele globale, în cei 5 ani când monitorizarea s-a încheiat, procentul cazurilor letale din totalul pacienților analizați este net mai mare la pacienții din lotul terapeutic constituind 47,6% (49 cazuri din totalul celor 103) vs. lot chirurgical - 14,3% (37 cazuri din lotul total de 258 cazuri), respectiv. Studiul particularităților clinico-paraclinice al funcției hepatice la pacienții cu hepatopatii cronice, a pus în evidență principalele simptome și sindroame hepatice de laborator. Răspunsul biochimic a fost prezent la aproximativ o treime din bolnavi (78%), rezultate mai bune obținându-se la pacienții tratați chirurgical (57%) comparativ cu cei din lotul terapeutic (23%). Datelor statistice privind incidența și dinamica principalelor sindroame biochimice a stării funcționale hepatice prezente postterapeutic la distanță la pacienții evaluați pe parcursul celor 3 ani de studiu sunt elucidate în tabelul 5.

Tabelul 5

Incidența principalelor sindroame clinice în grupele de observație monitorizate în timp

Sindrom	1 an		2 ani		3 ani	
	Lot chirurgical	Lot terapeutic	Lot chirurgical	Lot terapeutic	Lot chirurgical	Lot terapeutic
- citolitic	58	96	75	72	78	63
- hipersplenic	29	99	36	70	28	64
- de colestază	21	98	35	70	49	81
- hepatodepresiv	18	89	39	71	61	59
- imunoinflamator	34	93	37	52	41	55
Total	n=253	n=95	n=245	n=86	n=236	n=77

Toți parametrii biochimici investigați au fost modificați în funcție de evoluția bolii hepatice, lipsa sau prezența complicațiilor evolutive, eficacitatea tratamentului hepatotrop și a intervențiilor chirurgicale practicate. Dacă analizăm comparativ profilul funcțional hepatic prezentat sindromal în loturile studiate se observă că ponderea sindromului citolitic, hipersplenic și a celui hepatodepresiv este mult mai mare în lotul terapeutic și diferă larg de la un an la altul, demonstrând alterarea mai gravă a stării funcționale hepatice la pacienții din acest lot. În pofida faptului că postterapeutic sindroamele analizate se prezentau în formă ușoară și mai rar în formă medie-gravă, incidența acestora remarcă un procentaj global înalt al pacienților (peste 52%) examinările biochimice ale cărora au relevat valori sub limita normală, care justifică necesitatea măsurilor de recuperare și tratament complex hepatotrop la distanță. În majoritatea cazurilor (78%) lot chirurgical și (89%) lot terapeutic, am atestat combinația a două și mai multe sindroame, la 78 pacienți per total, atestându-se combinația a 3 sindroame care indicau alterarea funcției hepatice. Ca și relație cu tratamentul, rezultatele au evidențiat faptul că în cazul lotului terapeutic gamaglobulinele sunt semnificativ mai mari comparativ cu cele înregistrate în cazul pacienților din lotul chirurgical. Trebuie de menționat însă că analiza statistică a variabilelor biochimice ale pacienților din lotul chirurgical a indicat o diferență pozitivă semnificativă statistic doar pentru albumina serică (p = 0,001) și protrombină (p = 0,05), (figura 1).

În final, propunem aplicarea în practică a unui algoritm de supraveghere evolutiv a pacientului splenectomizat, vizând depistarea în stadiul timpuriu a complicațiilor evolutive, ma-

nagementul cărora are rezultate benefice (ameliorarea stării pacientului)

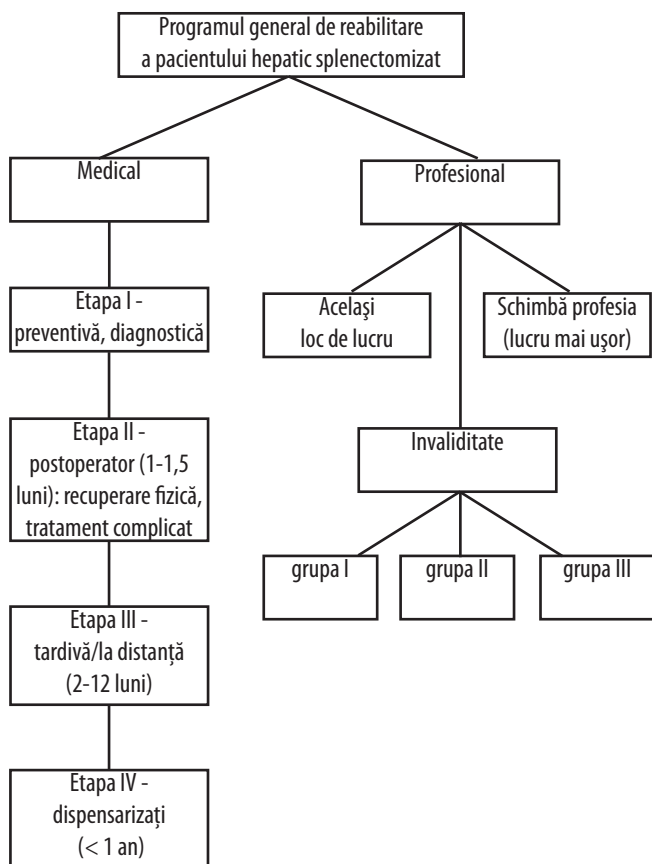


Fig.1. Programul general de reabilitare a pacientului hepatic splenectomizat

Concluzii

1. Supraviețuirea pacientului cirotic este limitată de evoluția naturală a bolii dictată de insuficiența hepato-celulară, de posibilitățile și efectele tratamentelor farmacologice și/sau chirurgicale.

2. Recuperarea funcțională a pacientului cu tară hepatică splenectomizat este o etapă ce decurge mai lent și cu mare dificultate. Monitorizarea clinică este de preferat a se efectua în aceeași unitate spitalicească în care s-au realizat intervenții chirurgicale de către o echipă multidisciplinară.

3. Gravitatea și dramatismul complicațiilor secundare bolii hepatice cronice și celor secundare gestului chirurgical aplicat, în lipsa profilaxiei producerii acestora și tratamentului, vor duce la sechele letale.

4. În cazul studiului nostru, rezultatele obținute sunt în favoarea conceptului că prin introducerea pacienților cu ciroză în programele de screening se pot obține beneficii în ceea ce privește diagnosticul CHC în stadii precoce complicațiilor evolutive bolii hepatice și gestului chirurgical practicat, când acestea pot fi tratate prin metode curative, ameliorând astfel supraviețuirea și calitatea vieții.

Bibliografie

- Buligescu L. *Tratat de hepatogastroenterologie*. Ed. Med. Amaltea, 1999, p.489-494.
- Dumbravă V-T. *Hepatologie. Ghid practic național*. Chișinău, 2005.
- Ghidirim Gh, Misin I., Gagauz I., Zastavnicchi Gh. Deconectarea azygo-portală transabdominală în tratamentul flebectaziilor esofagiene și gastrice. *Arta Medica*, nr.2(35), 2009, p.3-7.
- Hotineanu V., Cazacov V. *Sindromul hipertensiuni portale. Indicații metodice*. Chișinău, 2002.
- Hotineanu V., Cazacov V., Cazac A., și alții. Noi abordări chirurgicale ale hypersplenismului portal cirogen autoimun. „Proiect științific în cadrul programului de stat „Hepatitele și cirozele, profilactica și metode avansate de tratament”, AȘM, 2009.
- Moicean A.D. *Trombocitemia esențială. Trombocitoza secundară și trombocitemia familială*. București, 2007, p.92.
- Iovanescu L.C., Zaharie S.I., Biciusa V., și alții. Implicațiile terapeutice ale unor stări patologice asociate cirozei hepatice. *Craiova Medicală*, 2007, nr.2, vol.9, p.89-95.
- O'Brien P.C., Fleming T.R. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*, 1979, 35: p.549-556.
- Santa Carmen-Simona, Santa A. *Ultrasonografia în hipertensiunea portală*. Sibiu Medical, vol.18, nr.3, 2007, p.8-10.
- Sultana C., Ruta S. *Hepatologie*, 2009. www.hepatologytextbook.com. p.341-346.
- Șchiopu A. O., Soare S., Rotaru R. și alții. Semnificația parametrilor hemodinamici ai circulației portale în ciroza hepatică. *Noutatea Medicală*, 1999, 4: p.7-11.
- Амбарцумян Л. Р. Особенности послеоперационной реабилитации больных циррозом печени и портальной гипертензией. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2009.
- Богомолов П.О., Буеверов А.О., Кузьмина О.С., Трофимова М.Н. Стратегии лечения цирроза печени. *Клиницист*, № 4, 2006, с.68-73.
- Дегтярева И. И., *Клиническая гастроэнтерология*. Москва, 2004, стр. 490-530.
- Дзидзава И.И. Отдаленные результаты хирургической коррекции портальной гипертензии ир прогностические факторы выживаемости у больных циррозом печени. Автореферат диссертации д. М. н. Санкт-Петербург, 2010, с.1-38.
- Зубарев А.В., Шипов О.Ю., Сюткин В.Е., Иваников И.О. Портальная гипертензия: диагностические возможности доплеровских ультразвуковых методик. *Эхография*. – 2001, – Т.2, №1, с.6-13.
- Пашенко И.Г., Куликов В.Е., Визе-Хрипунова М.А., Пашенко П.Н. Возможности динамического контроля за уровнем портального давления методом ультразвуковой доплеросонографии при хронических гепатитах. *Клиническая медицина*, 84 (2006), 1, с.38-41.
- Рачковский М.И. Прогнозирование выживаемости при циррозе печени различной этиологии. Автореферат д м н., Томск, 2009.
- Романова Е.Б., Амбалов Ю.М. Стандарты диагностики и лечения инфекционных болезней: Методические указания для инфекционистов и врачей амбулаторно-поликлинического звена. Ростов-на-Дону, 2007, с.120.