

10. Marcellin P. *Hepatitis B and hepatitis C*. In: Liver International, 2009; nr. 29, p. 1-8.
11. Rodger A.J., Jolley D., Thompson S.C. et al. *The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life*. In: Hepatology, 1999; nr. 30, p. 1299-1301.
12. Seeff L.B. *The history of "the natural history" of hepatitis C (1968–2009)*. In: Liver Int., 2009; nr. 29 (1), p. 89-99.
13. Soblonslidsuk A., Silkapit C., Konqakon R. et al. *Factors influencing health related quality of life in chronic liver disease*. In: World J. Gastroenterol., 2006; nr. 12 (48), p. 7786-7791.
14. Younossi Z., Kallman J., Kincaid J. *The effects of HCV infection and management on health-related quality of life*. In: Hepatology, 2007; nr. 45 (3), p. 806–816.
15. Younossi Z. *The effects of HCV infection and management on health-related quality of life*. In: Hepatology, 2007, vol. 45 (3), p. 806–816.
16. Foster G. R., R. D. Goldin, H. S. Thomas. *Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality life in absence of cirrhosis*. In: Hepatology, 1998, vol. 27, p. 209-212.
17. Heidarzadeh A. *Quality of life in chronic hepatitis B and C patients*. In: Journal of hepatitis, 2007, vol. 7, nr. 2, p. 67–72.
18. A. Soblonslidsuk, C. Silkapit, R. Konqakon et al. *Factors influencing health related quality of life in chronic liver disease*. In: World. J. Gastroenterol., 2006, vol. 12 (48), p. 7786–7791.
19. Hsu P. C. *Health Utilities and Psychometric Quality of Life in Patients With Early- and Late-Stage Hepatitis C Virus Infection*. In: J. Gastroenterol. Hepatol., 2011, vol. 16, p. 1440–1446.
20. Sumskiene J. *Disease specific health-related quality of life and its determinants in liver cirrhosis patients in Lithuania*. In: World. J. Gastroenterol., 2006, vol. 12 (48), p. 7792–7797.

Vladimir Cazacov,
 conferențiar universitar,
 Catedra 2 Chirurgie,
 USMF N. Testemițanu,
 Chișinău, str. N. Testemițanu
 13/2, ap. 16
 Tel : (022) 791203; mob.: 069143363
 E-mail: cazacov1i@yahoo.com

EVALUAREA MANIFESTĂRILOR CLINICO-PARACLINICE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ DUPĂ TRATAMENTUL CHIRURGICAL PRIN DEVASCULARIZAREA AZYGO-PORTALĂ ȘI SPLENECTOMIE

Liudmila TOFAN-SCUTARU¹, Vladimir CAZACOV², Vlada-Tatiana DUMBRAVA¹, Maria COJUHARI³, Valeria ALEXA⁴,

¹Departamentul Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu,

² Catedra Chirurgie nr. 2, USMF N. Testemițanu,

³ IMSP Spitalul Clinic Republican,

⁴ Facultatea Medicină Generală, USMF N. Testemițanu

Summary

Evaluation of the clinical and paraclinical manifestations in patients with liver cirrhosis after surgical treatment by azygo-portal devascularization and splenectomy

The study group, under which this research has been carried out, is made up of 47 patients who had been diagnosed with cirrhosis of different etiologies and significant splenomegaly within the portal hypertension, complicated with severe hypersplenism. It was noted that before surgery, in all patients was present the severe hypersplenism syndrome, in 48.9 % of the patients was present the hepatocellular insufficiency syndrome, in 27.6% of the patients was present the cholestasis syndrome, in 57.9 % of the patients was present cytolytic syndrome. After surgery, there was an improvement of the blood count indices by increasing the number of red blood cells, platelets, leukocytes and hemoglobin in all patients, was also noticed an improvement of the liver synthetic function with a statistically significant increase of prothrombin and fibrinogen. We also observed clinical improvement and the decrease of the frequency of complications of liver cirrhosis. The surgical approach showed the benefits in the clinical and laboratory evolution of patients with cirrhosis of different etiology and splenomegaly secondary to portal hypertension complicated with severe hypersplenism.

Keywords: *cirrhosis, clinical and paraclinical characteristics, devascularization, splenectomy*

Резюме

Оценка клинических и параклинических проявлений у пациентов с циррозом печени после операции по азиго-портальной деваскуляризации и спленэктомии

Представлены результаты исследования 47 пациентов с диагнозом цирроз печени различной этиологии и значительной спленомегалией, в рамках портальной гипертензии, осложненной тяжелым гиперспленизмом. До операции, в 48,9% случаев отмечен синдром печёночной недостаточности, в 27,6% случаев присутствовал синдром холестаза и в 57,9% случаев – цитолитический синдром. После операции было установлено улучшение общего анализа крови, с повышением количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и гемоглобина у всех пациентов, а также замечено улучшение синтетической функции печени со статистически значимым увеличением уровня протромбина и фибриногена. Также было обнаружено улучшение клинических проявлений и уменьшение осложнений цирроза печени. Хирургический подход к пациентам с циррозом различной этиологии и спленомегалией в рамках портальной гипертензии, осложненной тяжелым гиперспленизмом,

приносит пользу в эволюции клинико-параклинических проявлений.

Ключевые слова: цирроз печени, клинические и параклинические проявления, деваascularизация, спленэктомия

Introducere

- Circa 77% din pacienții cu ciroză hepatică (CH) prezintă sindrom de hipersplenism sever.
- Hipersplenismul sever portal-hipertensiv tratat conservativ are un prognostic rezervat.
- Eficacitatea diferitor metode de tratament necesită evaluare.
- Nu există o tactică curativă universală, unanim recunoscută în abordarea pacienților cu hipersplenism sever portal-hipertensiv.
- Cea mai eficientă metodă curativă la moment rămâne a fi cea chirurgicală.
- Literatura de specialitate denotă eficacitatea postoperatorie a aplicării devascularizării azygo-portale cu splenectomie prin evoluție mai lentă a maladiei hepatice, îmbunătățire a circulației hepatico-portale, diminuare a incidenței complicațiilor și a severității acestora și rezolvarea sindromului de hipersplenism [4, 8].

Astfel, scopul cercetării a fost analiza caracteristicilor clinice și paraclinice la pacienții cu ciroză hepatică de diferită etiologie în termen de la 6 luni până la 3 ani după tratamentul chirurgical prin devascularizarea azygo-portală și splenectomie.

Obiectivele studiului:

1. Evaluarea manifestărilor clinice la pacienții cu ciroză hepatică de diferită etiologie după tratamentul chirurgical prin devascularizarea azygo-portală și splenectomie.

2. Studiarea sindroamelor hepatice de laborator (hepatopriv, imunoinflamator, citolitic, colestatic) la pacienții cu ciroză hepatică de diferită etiologie după tratamentul chirurgical.

3. Determinarea severității bolii după scorul Child-Pugh la pacienții cu ciroză hepatică de diferită etiologie după terapia chirurgicală.

4. Evaluarea complicațiilor cirozei hepatice stabilite la bolnavii cu ciroză hepatică de diferită genă după tratamentul chirurgical.

5. Elucidarea rolului curativ al tacticii chirurgicale (splenectomie cu devascularizarea azygo-portală) la pacienții cu ciroză hepatică de diferită etiologie și splenomegalie secundară hipertensiunii portale, complicată cu hipersplenism sever.

Materiale și metode de cercetare

Lotul de studiu (LS), în baza căruia s-a efectuat această cercetare, a fost alcătuit din pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică de diverse etiologii

(preponderent virală) și splenomegalie semnificativă în cadrul hipertensiunii portale, complicate cu hipersplenism sever, care au fost internați în secțiile de hepatologie și chirurgie hepato-biliodigestivă ale IMSP Spitalul Clinic Republican, în perioada 2010-2013. În total au fost studiați 47 de pacienți care au fost supuși tratamentului chirurgical în legătură cu rezolvarea splenopatiei portal-hipertensive. Studiul dat este unul retrospectiv. Baza de date a fost realizată recurgând la foile de observație clinică ale pacienților studiați.

Pacienții au fost selectați în baza criteriilor:

1) *de includere* – vârsta peste 18 ani; diagnosticul clinic, biologic și imagistic de ciroză hepatică de diversă etiologie; înainte de intervenția chirurgicală – splenomegalie cu hipersplenism sever, ca urmare a hipertensiunii portale din ciroza hepatică; evaluarea pacienților în termenele de la 6 luni până la 3 ani după tratamentul chirurgical prin devascularizarea azygo-portală și splenectomie; valoarea normală a alfa-fetoproteinei.

2) *de exclude* – ascita de alte etiologii decât cea cirotică (de exemplu, ascita carcinomatoasă, peritonita tuberculoasă; ascita pancreatică, biliară, cardiacă etc.); prezența semnelor ecografice care ar fi putut indica carcinomul hepatocelular dezvoltat pe ficat cirotic; insuficiența hepatică acută; boli hematologice asociate.

Lotul de studiu a fost alcătuit din 47 de pacienți care îndeplineau atât criteriile de includere, cât și criteriile de exclude. Din punct de vedere al distribuției pe sexe, 16 pacienți erau de sex masculin (34,05%) și 31 de sex feminin (65,95%), cu vârsta medie de $46,9 \pm 1,9$ ani.

Diagnosticul a fost stabilit în baza principalelor sindroame hepatice, cu efectuarea endoscopiei digestive superioare, a ecografiei organelor abdominale și ecografiei-Doppler a sistemului portal, conform criteriilor și clasificărilor internaționale, elucidate și în *Protocoalele clinice naționale* în domeniul hepatologiei. Sindromul de citoliză a fost evaluat prin determinarea alaninaminotransferazei (ALT) și aspartataminotransferazei (AST) prin intermediul UV-testelor standard (Germania), în conformitate cu IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine). Concentrația alaninaminotransferazei a fost determinată prin metoda cinetică cu ajutorul seturilor de reagenți ale firmei *ELITEH* (Franța), conform instrucțiunilor anexate la test.

Pentru determinarea sindromului de coleastăz au fost cercetate bilirubina totală și cea conjugată prin metoda Jendrassik, fosfataza alcalină prin intermediul testului fotometric standard (Germania), gama-glutamyltranspeptidaza (GGTP) – cu ajutorul

metodei fotometrică, propuse de Szasz G., Persijn J. (1974). Sindromul insuficienței hepatocelulare a fost analizat prin evaluarea: albuminei – metoda colorimetrică cu bromcresol verde; proteinei generale – metoda biuretului; fibrinogenului – metoda coagulometrică (Clauss), protrombinei – după metoda lui Quick. Gradul de severitate al cirozei hepatice a fost apreciat cuantificat, conform clasificării de prognostic Child-Pugh după următorii parametri: stadiul encefalopatiei hepatice, absența sau prezența ascitei, valoarea bilirubinemiei, albuminemiei, protrombinei după Quick. Clasificarea de prognostic Child-Pugh a inclus clasele: A (5-6 puncte), B (7-9 puncte), C (10-15 puncte).

Datele au fost prelucrate în Programul Microsoft Office Excel 2007. Prelucrarea statistică a datelor a fost realizată cu ajutorul programului SPSS v. 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Diferențele semnificativ statistice au fost evaluate prin intermediul tabelului „t” Student, testului Mann-Whitney și tabelului lui Fisher de valori χ^2 . Pragul semnificației statistice ales este 95%, ceea ce corespunde unui $p < 0,05$. Valorile medii au fost exprimate prin valoarea medie \pm deviația-standard.

Rezultate obținute

Evaluarea tabloului clinic la pacienții din LS a relevat prezența următoarelor sindroame clinice: astenovegetativ, dolor abdominal, dispeptic, icteric, ascitic, hemoragic.

Sindromul astenovegetativ era prezent la toți 47 de pacienți până la intervenția chirurgicală, iar după aceasta a fost înregistrat la 18 (38,3%). Sindromul dispeptic era prezent la 23 (48,93%) bolnavi înainte de intervenție, după aceasta fiind atestat la 9 (19,14%). În lotul de studiu, sindromul dolor abdominal, atât cu localizare la nivelul rebordului costal drept, cât și la nivelul rebordului costal stâng, l-am constatat la majoritatea pacienților. Durerea postoperatorie la nivelul rebordului costal stâng a înregistrat o dinamică pozitivă – de la 45 (95,7%) cazuri la 6 (12,8%) cazuri. Durerea postoperatorie din rebordul costal drept s-a diminuat de la 41 (87,2%) cazuri la 32 (68,1%).

Sindromul hemoragipar preoperatoriu, caracterizat prin hemoragii gingivale, epistaxis, era prezent la 9 (19,1%) pacienți, pe când postoperatoriu acesta nu s-a înregistrat. Toate aceste sindroame clinice s-au ameliorat semnificativ statistic după tratamentul chirurgical. Doar sindromul icteric nu s-a modificat semnificativ statistic în urma intervenției chirurgicale.

Aprecierea scorului Child-Pugh a stabilit că, înainte de intervenția chirurgicală, 35 de pacienți (74,5%) s-au încadrat în clasa Child-Pugh B și 12

(25,5%) – în clasa A. S-a observat că în termenele de la 6 luni până la 3 ani după tratamentul chirurgical prin devascularizarea azygo-portală și splenectomie, a crescut numărul de pacienți care întruneau criteriile pentru clasa Child-Pugh A (21 sau 44,7%) și a scăzut numărul celor din clasa Child-Pugh B (21 sau 44,7%). Totodată, 5 (10,6%) bolnavi progresează spre clasa Child-Pugh C (figura 1).

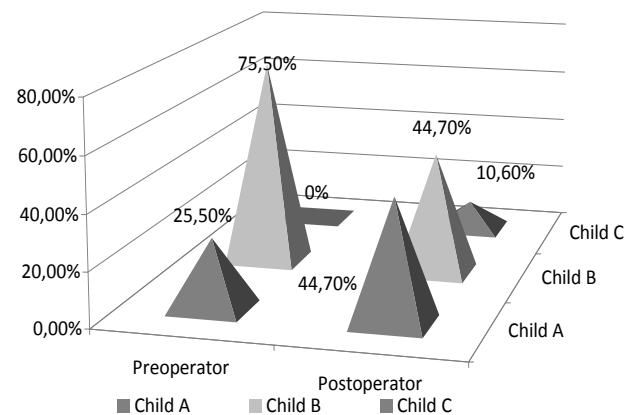


Figura 1. Evoluția pacienților în funcție de scorul Child-Pugh înainte de intervenția chirurgicală și după aceasta

Hemoleucograma analizată la cei 47 de pacienți din LS denotă valoarea medie a trombocitelor de $90,12 \pm 17,8$ /mmc înainte de intervenția chirurgicală și de $217,21 \pm 102,3$ /mmc după aceasta. Media eritrocitelor până la efectuarea devascularizării azygo-portale și splenectomiei era de $3,3 \pm 0,5$ mln. și după aceasta – de $4,1 \pm 0,5$ mln. Valoarea medie a hemoglobinei până la operație era $95,4 \pm 16,1$ g/l, după intervenția chirurgicală – $120,29 \pm 20,3$ g/l. Valoarea medie a leucocitelor până la operație era $3,58 \pm 0,8$ /mmc, după aceasta a crescut până la $5,6 \pm 1,1$ /mmc.

Tabelul 1

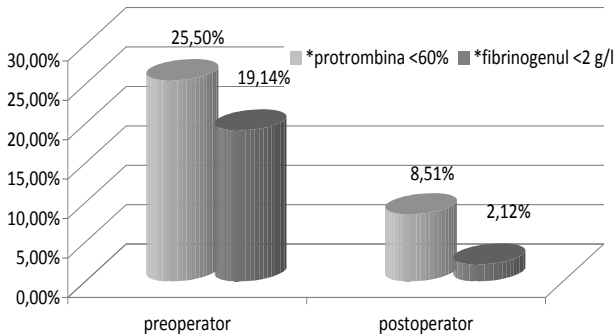
Valorile medii ale indicilor hemoleucogramei, preoperator și postoperator

Hemoleucograma	Înainte de intervenția chirurgicală (valoare medie)	După intervenția chirurgicală (valoare medie)
***Eritrocite	$3,3 \pm 0,5$ mln	$4,1 \pm 0,5$ mln
***Hemoglobină	$95,4 \pm 16,1$ g/l	$120,29 \pm 20,3$ g/l
***Leucocite	$3,58 \pm 0,8$ /mmc	$5,6 \pm 1,1$ /mmc
Neutrofile segmentate	$59,6 \pm 6,8$ %	$61 \pm 5,7$ %
Limfocite	$28,66 \pm 4,6$ %	$28,0 \pm 4,6$ %
***Trombocite	$90,12 \pm 17,8$ /mmc	$217,21 \pm 102,3$ /mmc
VSH	$11,57 \pm 2,8$ mm/h	$9,9 \pm 3,1$ mm/h

Notă: *** – $p < 0,001$; diferențe statistic veridice ale indicilor studiați înainte și după intervenția chirurgicală.

După intervenția chirurgicală s-a atestat o majorare statistic semnificativă a eritrocitelor, hemoglobinei, leucocitelor și trombocitelor. Analiza dinamicii limfocitelor, neutrofilelor segmentate și a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), înainte de intervenția chirurgicală și după aceasta, nu a relevat modificări semnificative statistic.

Analiza indicilor sindromului de insuficiență hepatocelulară cercetat la cei 47 de pacienți din LS a arătat că până la intervenția chirurgicală protrombina avea o medie de $71,7 \pm 11,27\%$, iar după tratamentul chirurgical – de $78,7 \pm 8,8\%$, cu o dinamică statistic veridică. Valoarea medie a fibrinogenului până la devascularizarea azygo-portală cu splenectomie era $2,6 \pm 0,8$ g/l, iar după intervenția chirurgicală – $3,1 \pm 0,6$ g/l, indicând o îmbunătățire semnificativă statistic. Valorile medii ale albuminei și proteinei serice au avut o creștere neînsemnată (figura 2).



Notă: * – $p < 0,05$, diferențe statistic veridice ale indicilor studiați înainte și după intervenția chirurgicală

Figura 2. Indicii sindromului de insuficiență hepatocelulară

Evaluând indicii sindromului de citoliză și sindromului de colestază la cei 47 de pacienți din LS, am observat că intervenția chirurgicală nu influențată semnificativ evoluția acestora.

La pacienții incluși în studiu, până la intervenția chirurgicală, valoarea medie a diametrului venei porte era de $13,4 \pm 0,7$ mm. După operație, se atestă micșorarea semnificativă statistic a diametrului venei porte: $10,0 \pm 1,6$ mm.

În LS a fost analizată frecvența complicațiilor cirozei hepatice. Cea mai frecventă complicație până la intervenția chirurgicală era ascita tranzitorie, care s-a atestat la 45 (95,7%) din pacienții studiați, urmată de varice esofagiene în 38 (80,85%) cazuri, encefalopatie hepatică – 31 (65,95%) cazuri, hemoragia digestivă superioară – 28 (59,57%), gastropatia portal-hipertensivă – 22 (46,8%) cazuri.

Postoperatoriu, la un interval de la 6 luni la 3 ani după intervenția chirurgicală, situația s-a îmbunătățit vădit. Ascita s-a redus substanțial, fiind prezentă la 8 (17,02%) pacienți, varicele esofagiene – la 20 (42,55%) pacienți, encefalopatia – la 10 (21,27%), hemoragia digestivă superioară s-a înregistrat la

5 (10,63%) dintre pacienți, prezența gastropatiei portal-hipertensive s-a stabilit la 8 bolnavi (17,02%). După devascularizarea azygo-portală și splenectomie, frecvența tuturor complicațiilor s-a redus semnificativ statistic.

Hemoragia variceală a fost etiologia dominantă pentru hemoragiile digestive superioare, fiind cauza a 78% din hemoragiile digestive superioare la pacienții cirofici cuprinși în studiu. În conformitate cu clasificarea Forrest, în LS se disting 3 grade de hemoragie digestivă superioară în perioada preoperatorie: Forest I – la 8 (17,0%) pacienți, Forest II – la 18 (38,3%), Forest III – la 2 (4,3%) pacienți. În perioada postoperatorie, rata apariției hemoragiei digestive superioare s-a redus, dar cu creșterea intensității hemoragiei. Respectiv, după intervenția chirurgicală, hemoragie Forest I a fost depistată la 3 bolnavi (6,4%), Forest II – la 1 (2,1%), Forest III nu a fost înregistrată. A fost atestată o diminuare semnificativă statistic a frecvenței hemoragiei, dar cu creșterea severității acestora (figura 3).

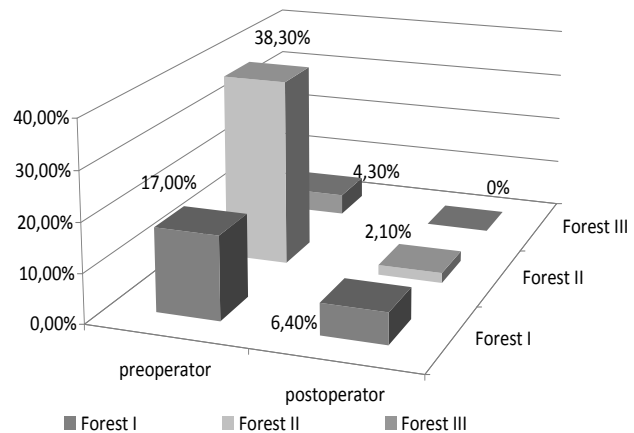


Figura 3. Severitatea hemoragiei digestive superioare până și după intervenția chirurgicală

Discuții

Evaluarea frecvenței sindroamelor clinice atestate la pacienții LS a stabilit o diminuare veridică pentru sindroamele astenovegetativ, hemoragic, dolor abdominal, dispeptic, ceea ce corespunde cu datele din literatura de specialitate.

În consecința devascularizării azygo-portale cu splenectomie, indicii hematologici s-au ameliorat la circa 60% din pacienții LS. Datele obținute sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate, care denotă o dinamică pozitivă a indicilor hemoleucogramei după splenectomie în medie la 67-75% din pacienții supuși diferitor proceduri de derivare portosistemică [8, 9].

În lotul de studiu, dintre indicii sindromului hepatopriv au înregistrat o creștere semnificativ sta-

tistică protrombina și fibrinogenul, ceea ce denotă o ameliorare a funcției de sinteză a ficatului.

După devascularizarea azygo-portală și splenectomie, frecvența complicațiilor CH s-a redus în LS semnificativ statistic. După tratamentul chirurgical, în LS se atestă micșorarea semnificativă statistic a diametrului venei porte, ceea ce reflectă beneficiile devascularizării azygo-portale cu splenectomie în privința managementului sindromului de hipertensiune portală.

Stadializarea CH conform clasificării de prognostic Child-Pugh, efectuată la pacienții LS, a stabilit că o mare parte dintre pacienții care întruneau punctajul pentru clasa B înainte de intervenția chirurgicală au trecut în clasa A în intervalul de la 6 luni până la 3 ani după operație, ceea ce denotă o ameliorare clinico-paraclinică certă. Analiza datelor literaturii de specialitate atestă o influență favorabilă a operațiilor decongestive asupra hemocirculației porto-hepatice. Evaluarea complicațiilor CH a determinat în LS micșorarea incidenței hemoragiei digestive superioare (50% înainte și 10% după tratamentul chirurgical). Studiul efectuat de către savanții autohtoni Gheorghe Ghidirim, Igor Mișin, Ion Gagauz, Gheorghe Zastavnițchi a relevat control de durată al varicelor esofagiene și gastrice pentru pacienții cu CH, clasa Child A, care au rezervă funcțională hepatică păstrată până la intervenția chirurgicală [10].

Devascularizarea azygo-portală cu splenectomie influențează o mare parte a indicilor de laborator, ceea ce ne vorbește despre beneficiul acestei metode – îmbunătățirea funcției hepatice, ameliorarea sindromului de hipertensiune portală și diminuarea apariției unor complicații legate de ciroza hepatică.

Concluzii

1. Cercetarea manifestărilor clinice la pacienții cu ciroză hepatică de diferită etiologie după tratamentul chirurgical a relevat o diminuare a sindromelor astenovegetativ, hemoragic, dolor abdominal, dispeptic.

2. Studiarea sindromelor hepatice de laborator la pacienții cu CH după intervenția chirurgicală a stabilit o ameliorare a hemoleucogramei (pentru trombocite, leucocite, eritrocite) și a funcției de sinteză a ficatului (creșterea protrombinei și a fibrinogenului).

3. Aprecierea severității bolii după scorul Child-Pugh a determinat că o mare parte dintre pacienții care întruneau punctajul pentru clasa B înainte de intervenția chirurgicală au trecut în clasa A după aceasta, ceea ce denotă o ameliorare clinico-paraclinică certă în acest lot.

4. Evaluarea complicațiilor cirozei hepatice a determinat micșorarea incidenței hemoragiei digestive superioare (50% înainte și 10% după), dar cu creșterea severității acesteia după intervenția chirurgicală.

5. Abordarea chirurgicală a pacienților cu ciroză hepatică de diferită etiologie și splenomegalie secundară hipertensiunii portale, complicată cu hipersplenism sever, prezintă beneficii în evoluția manifestărilor clinice, indicilor hemoleucogramei și sindromului hepatopriv.

Bibliografie

1. Bosh J., GarciaPagan J. C. *Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension*. In: J. Hepatol., 2000, vol. 32, p. 141-156.
2. Casado M., Bosch J. et al. *Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings*. In: Gastroenterology, 1998, vol. 114, p. 1296-1303.
3. Eugene R. Schiff, Michael F. Sorrell, Willis C. Maddrey. *Shiff's diseases of the liver*. Tenth edition, 2007, p. 27-47.
4. Gheorghe Anghelici, Viorel Moraru, Vladimir Cazacov, Constantin Țibîrnă, Vladimir Hotineanu. *Rolul intervențiilor decongestive în tratamentul complicațiilor hipertensiunii portale cirogene*. În: Arta Medica, 2008, nr. 6, p. 26-29.
5. Gheorghe Ghidirim, Igor Mișin, Ion Gagauz, Gheorghe Zastavnițchi *Transabdominal azygo-portal disconnection for the treatment of esophageal and gastric varices*. In: Arta Medica, 2009, nr. 2, p. 1-6.
6. Greco, L., Lippolis, A. et al. *Current indications for esophageal transection with gastric devascularization in the treatment of hemorrhaging esophageal varices*. In: Minerva Chir., 1997, vol. 52(11), p. 1287-1291.
7. Ikejima K., Takei Y., Honda H. et al. *Leptic receptor – mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat*. In: Gastroenterology, 2002, vol. 122, p. 1399-1410.
8. Mercado M. A., Orozco H. et al. *Diminished morbidity and mortality in portal hypertension surgery: relocation in the therapeutic armamentarium*. In: J. Gastrointest. Surg., 2001, vol. 5(5), p. 499-502.
9. Zhou Y. B. *Doppler color flow imaging for demonstrating changes in portal hemodynamic after Hassab procedure*. In: ChungHua Wai Ko Tsa Chih, 1992, vol. 30(5), p. 295-296.
10. <http://www.netmedic.ro/boli-hepatice/ciroza-hepat-ica>.

Liudmila Tofan-Scutaru,

dr. med., conf. univ.,
USMF N. Testemițanu,
Departamentul Medicină Internă,
Disciplina Gastroenterologie
Chișinău, str. N. Testemițanu, 29
Tel.: 22403528, 22205510; mob.: 068288336
e-mail: tofanscutaru@yahoo.com