

# IMPACTUL DECIZIEI CHIRURGICALE ÎN EVOLUȚIA CLINICĂ A PACIENTULUI CIROTIC OPERAT PENTRU HIPERTENSIUNEA PORTALĂ (REVISTA LITERATURII)

## THE IMPACT OF THE SURGICAL DECISION IN THE CLINICAL EVOLUTION OF THE CIRRHOTIC PATIENT OPERATED FOR PORTAL HYPERTENSION (A REVIEW)

**Vladimir Cazacov**, dr. hab. în med., profesor universitar, **Eugeniu Darii**, doctorand, **Natalia Taran**, dr. în șt. med., conferențiar universitar, **Nadejda Negari**, doctorand

*USMF "Nicolae Testemițanu"*

### Rezumat

Ciroza hepatică reprezintă una din cauzele principale de morbiditate și mortalitate în Republica Moldova. Intervențiile terapeutice adresate acestei entități patologice sunt multiple, iar amploarea lor este diferită. Tratamentul chirurgical al hipertensiunii portale prin ciroză hepatică rămâne una dintre cele mai discutabile probleme în chirurgia modernă. În articolul dat este relatat impactul chirurgiei hipertensiunii portale (HTP) asupra evoluției bolii hepatice cronice (BHC), fenomenele ce țin de apariția complicațiilor postoperatorii, particularitățile de management a pacienților cirofici tratați chirurgical și elementele de ghidare a beneficiilor în termen de supraviețuire și interval liber de boală.

### Summary

Liver cirrhosis is one of the main causes of morbidity and mortality in Republic of Moldova. Therapeutical interventions targeted to this pathological entity are multiple and they are used in different fields. Surgical treatment of portal hypertension, caused by liver cirrhosis, remains one of the most debatable problems in modern surgery. This article relates the impact of portal hypertension (HTP) surgery on the evolution of chronic liver disease (CLD), occurrence of postoperative complications, the management features of the surgically treated cirrhotic patients and reference elements of the benefits in terms of survival and disease-free interval.

### Introducere

Boala hepatică cronică, cunoscută în mod obișnuit sub noțiunea de hepatită cronică și ciroză hepatică, prin marea ei răspândire, polimorfismul clinic, etiologia multifuncțională, implicațiile medicale și socio-economice, se situează printre problemele majore de sănătate populațională [17, 25, 33, 34, 49]. Este cunoscut că evoluția cirogenă a bolilor hepatice cronice influențează negativ statusul pacientului hepatic, inclusiv indicii generali ai speranței de viață, muncă, rata invalidității și morbidității și de multe ori semnează prognosticul pe termen lung [41, 58]. Actualmente, pacienții cunoscuți cu ciroză hepatică se încadrează într-o categorie specială, deoarece această boală, chiar tratată, are un prognostic rezervat. Datele deloc optimiste, publicate de Organizația Mondială a Sănătății (Raportul O.M.S. 2009), mărturisesc despre faptul că Republica Moldova se situează pe primul loc în Europa, după mortalitatea prin ciroze hepatice [17, 93]. În ciuda acestui fapt, managementul terapeutic al bolilor cronice hepatice și hipertensiunii portale asociate este deosebit de complex și necesită cunoștințe solide, mijloace de diagnostic specifice, medicamente eficiente, intervenții chirurgicale – endoscopice – endovasculare complexe și o urmărire atentă postterapeutică [4, 31, 33, 49]. În acest context, a devenit evident că cunoașterea componentelor evoluției specifice a procesului patologic în ficat,

a particularităților operațiilor efectuate pentru hipertensiune portală, precum și a factorilor determinanți și favorizanți ai apariției unui spectru larg de complicații postoperatorii, poate reduce substanțial morbiditatea și mortalitatea precoce [5, 27, 101]. Scopul acestei reviste de literatură a fost sistematizarea datelor contemporane referitoare la chirurgia hipertensiunii portale și la impactul deciziei chirurgicale în evoluția clinică a pacientului cirotic operat pentru hipertensiunea portală.

**Materiale și metode.** A fost realizată o analiză a literaturii de specialitate, folosind motorul de căutare PubMed, Scopus și Springer Link, utilizând cuvintele cheie „Liver cirrhosis”, „portal hypertension”, „cirrhotic patient”, „influence of operated for portal hypertension on history cirrhosis”, „posttreatment surgical complications of liver cirrhosis”, „thrombosis”, „variceal hemorrhage”, „monitoring”. Au fost selectate articole originale de cercetare (efectuate în condiții clinice), de tip metaanaliză și reviste sistematizate de literatură preponderent publicate în perioada 2009 - 2019. După examinarea titlurilor articolelor obținute, au fost selectate doar lucrările care conțineau informații relevante despre impactul deciziei chirurgicale în evoluția clinică a pacientului cirotic operat pentru hipertensiunea portală. De asemenea, a fost studiată bibliografia articolelor selectate pentru a găsi alte surse relevante scopului trasat.

Informația a fost sistematizată, evidențiind principalele aspecte ale viziunii contemporane asupra evoluției bolii hepatice posttratament, asupra principalelor complicațiilor generale, comune și particulare intervențiilor chirurgicale anterior practicate, asupra managementului lor și, nu în ultimul rând, asupra impactului lor asupra calității vieții pacientului. Pentru precizarea unor noțiuni, au fost consultate surse adiționale de informație. Publicațiile care nu au corespuns cu scopul lucrării și care nu au fost accesibile pentru vizionare, au fost excluse din lista publicațiilor generate de motorul de căutare.

**Rezultate și discuții.** Analiza datelor afișate în studiile de domeniu denotă că impactul dizabilitant al bolii hepatice cronice și a modului în care aceasta influențează starea de bine sau calitatea vieții, este un aspect important și complex al practicii clinice curente, care se cere a fi controlat prin tratamente eficiente, supraveghere posttratament și la distanță [71, 84]. În practică se constată că pacienții cu evoluție îndelungată ale hepatopatiilor cronice au un istoric lung de boală clinică, cu numeroase vizite la medic și spitalizări pentru complicații ale bolii, care pot modifica oricând cursul evoluției [29, 45, 76]. Strategia optimă acceptată în aceste condiții în practica medicală rămâne a fi monitorizare în timp a bolii și a bolnavului cirotic cu status postchirurgical în ceea ce privește recuperarea deficitelor funcționale, cognitive, sociale și a aspectelor care determină dizabilitatea la diferite etape de tratament [25, 27, 31, 49, 66, 69]. În această ordine de idei dispensarizarea pacienților hepatici tratați chirurgical reprezintă faza de consolidare a rezultatelor terapeutice la etapa postspitalicească, fază care trebuie să continue procesul de vindecare a pacientului cirotic cu status postchirurgical [31, 65, 79]. Actualmente, preocuparea majoră în cazul pacientului cirotic chirurgical asistat este cea legată de tendința de a transforma managementul bolnavului cirotic operat, într-un management centrat pe cunoașterea componentelor evoluției specifice a procesului patologic progresiv în ficat, în raport cu particularitățile operațiilor efectuate, precum și a factorilor determinanți și favorizanți apariției unui spectru larg de complicații postchirurgicale, unii dintre care pot fi influențați, schimbând rata de mortalitate și morbiditate [17, 19]. Aspectul dat reflectă, de asemenea, necesitatea abordării terapeutice țintite, care rezidă dintr-un cumul factorial plurivalent colaborat cu complexitatea terapeutică a abordării bolnavului hepatic operat și particularitatea fiecărui caz clinic, care se cere a fi controlată prin tratamente eficiente, abordare integrată/coerentă și supraveghere posttratament, la distanță. În contextul celor specificate mai sus, obiectivele principale din domeniul medical, centrat pe pacientul operat, aflat la etapa medie și tardivă evolutivă, sunt: aprecierea terapeutică și ale rezultatelor postintervenție la intervale variabile; gestionarea simptomelor bolii; menținerea unui grad de funcționalitate hepatică maxim posibilă; suprimarea sau atenuarea factorilor etiopatogenici de risc evolutiv; evitarea sau tratarea complicațiilor și creșterea calității vieții [87, 90, 95].

Mai multe publicații au stabilit valoarea deosebită a screening-ului ca măsură preventivă care vizează elucidarea factorilor de risc ce mediază apariția complicațiilor BHC [87, 99]. Statisticile actuale denotă că pacienții cirolici cu statut postchirurgical, incluși în programele de screening, au șansa de a beneficia de tratament în proporție mai mare, iar speranța de viață a acestora este cu 1,5 ani mai mare față de cea a pacienților diagnosticați întâmplător. Se estimează

importanța elaborării unui model de „bune practice” prin mijloace multidisciplinare în domeniul asistării bolnavilor cirolici operați. Specificăm faptul că urmărirea postoperatorie pe termen mediu și lung, precum și analiza factorilor clinici care predispun la morbiditatea asociată cirozei hepatice, permit o modelare a strategiei de tratament în funcție de răspunsul terapeutic bazat pe următoarele aspecte: monitorizarea seriată a pacientului cirotic supus intervenției chirurgicale; aderența la tratamentul hepatotrop sindromal, respectiv la recomandările legate de schimbarea regimului de viață; efectuarea controlului și analize periodice, inclusiv teste specifice răspunsului viral; identificarea pacienților cu risc de dezvoltare a complicațiilor evolutive BHC; instituirea tratamentului endoscopic, hormonal, anticoagulant, după caz, care variază în funcție de starea generală de sănătate a pacientului cirotic operat, morbiditatea anticipată și tările asociate, disponibilitatea și eficacitatea altor mijloace terapeutice; intrarea într-un program de reabilitare și urmărirea efectelor acestuia asupra evoluției pacientului; administrarea și ghidarea tratamentului adjuvant în funcție de analize și rezultatele investigațiilor periodice, cu scopul de a crește calitatea vieții și gradul de satisfacție al pacientului, care poate ameliora hepatodepresia, controla recidiva varicelor esofagiene și diminua riscul de sângerare. În practică se constată că programele medicale și alegerea metodei de tratament a HTP, necesită o abordare bazată pe o evaluare atentă și obiectivă a riscurilor fiecărui pacient în parte, cu modificare de la un moment la altul, care să fie coroborată cu condiția medicală, statutul funcțional hepatic, prezența complicațiilor evolutive și a comorbidităților asociate și cu rezultatele raportate de literatura de specialitate pentru diferite metode de tratament [49, 66, 93]. Au fost aduse dovezi și argumente, elaborate programe și scheme de tratament, metodologii de observare, etc. – toate în sprijinul implementării tratamentului multimodal (hepatotrop, endoscopic, chirurgical) al cirozei [4, 5, 33, 36, 67]. Mai multe publicații [37, 44, 46, 66, 78] au demonstrat că, odată cu implementarea terapiei antivirale, și prin perfecționarea continuă a preparatelor antivirale, s-a deschis o nouă eră a posibilităților terapeutice, care tinde să amelioreze evoluția bolii, prognosticul, supraviețuirea și calitatea vieții pacientului cirotic. Noile posibilități de abordare terapeutică antivirală recomandate cu prioritate de societățile profesionale sunt cele fără interferon: Sofosbuvir + ledipasvir, Ombitasvir, Paritaprevir/ Ritonavir plus Dasabuvir, Sofosbuvir + Simeprevir și Sofosbuvir + Daclatasvir au efecte certe asupra îmbunătățirii evoluției postoperatorii, toate, în principiu, fiind la fel de eficiente. În ciuda acestui fapt, administrarea unui astfel de tratament pacientului cirotic de interes chirurgical reprezintă încă un subiect controversat în ceea ce privește tipul, durata, regimul și beneficiul medicației antivirale. Lipsesc date concrete privind avantajele și dezavantajele administrării ei pre- și/sau postoperator și, nu în ultimul rând, informații privind rezultatele postterapeutice. Mai mult, rezultatele cercetărilor realizate în domeniu [93] au nevoie de o imagine mai clară pentru realizarea unor sarcini specifice în cadrul terapiei antivirale și adaptarea pentru fiecare caz în parte. Din aceste considerente, numeroase voci susțin că managementul terapeutic al cirozei hepatice și hipertensiunii portale trebuie individualizat, în funcție de evoluția bolii, la fiecare pacient în parte, deoarece răspunsul la tratament este particular individului, rezultatele cele mai bune fiind obținute atunci când, alături de factorii de ordin general, se iau în considerație și cei specifici (supravegherea funcțiilor hepatice,

profilaxia accidentelor trombo-embolice, hemoragice și septic) estimați de o echipă interdisciplinară.

La ora actuală s-a elaborat algoritmul tratamentului chirurgical complex, pe etape, al complicațiilor cirozei în funcție de sindromul patologic prevalent [17, 50, 97]. Din analiza efectuată s-a calculat că alegerea celei mai optime intervenții rămâne dificilă, iar spectrul intervențiilor efectuate programat sau ca urgență absolută / amânată cuprinde o paletă largă de peste 100 de gesturi chirurgicale, variind de la chirurgie de tip sunt, devascularizare azygo-portală, la cele de tipul transplant hepatic [5, 14, 20, 43]. Autorii niponi au dezvoltat studii multicentrice, cuprinzând mii de cazuri, în care argumentează folosirea unei devascularizări extensive (procedeul Sugiura-Futagawa), procedeu destinat în primul rând pacienților cu ciroză hepatică situați în grupurile Child A și Child B (ambele cu funcție hepatică bună), cu situații particulare, inclusiv în situații de urgență, inaccesibile în general șunturilor splenorenale. Procedeu Sugiura-Futagawa a fost descris în 1973 și este destinat, în primul rând, pacienților cu ciroză hepatică, situați în grupurile Child A și Child B (ambele cu funcție hepatică bună), anomaliile anatomice ce împiedică șunturile selective. S-a demonstrat că gestul chirurgical, ca orice altă procedură medicală, este, în mare parte, influențat de balanța risc/beneficiu pentru bolnav, prezintă avantaje, efecte secundare, precum și riscuri ce grevează orice intervenție, la care se adaugă și cele specifice bolii hepatice cronice. Actual, morbiditatea și mortalitatea postoperatorie la pacienții cirofici chirurgical asistați variază de la 14-50% la 1,2-19%, respectiv [91]. Totuși, în ciuda variațiilor în morbi-/mortalitate, aproape toate studiile analizate prezintă creșterea supraviețuirii pacienților cirofici tratați chirurgical. Acest lucru ar putea fi explicat prin implicarea mai mare asupra momentului indicației chirurgicale, rafinarea tehnicilor chirurgicale, managementul anestezic și stabilirea centrelor specializare în chirurgie hepatobiliară și nursingul folosit întru supraviețuirea pacienților cirofici tratați chirurgical a crescut [82, 91]. Într-un studiu de pionerat realizat de E. Darii et al. [19, 31, 49], privind efectul tratamentului chirurgical asupra calității vieții, a fost relatat că calitatea vieții legată de sănătate se modifică și este influențată de balanța risc/beneficiu chirurgical și tipul intervenției practicate. Autorii au observat că preoperator, calitatea vieții pacienților cu ciroză hepatică de interes chirurgical, este grav afectată din cauza problemelor fizice și psiho-sociale simultane, exprimată printr-o medie a sumelor ponderate de 53,4 puncte (SF-36 global) și afectarea semnificativă ale scalelor simptomatice (SF-LDQOL), înregistrate la 84,3% dintre pacienții respondenți. S-a atestat faptul că există și o tendință generală privind calitatea vieții pacientului cirotic operat. Astfel, la 1-3 ani după operație, se înregistrează o creștere a dimensiunilor chestionate, iar afectarea severă a calității vieții legată de sănătate se înregistrează într-o proporție semnificativ mai mică față de momentul inițial (25,3% la un an postoperator vs 51,6% preoperator). Se remarcă însă faptul că, la 3-5 ani postoperator, numărul pacienților care au avut un nivel al calității vieții depreciat s-a mărit treptat (afectare severă a CV 40,6% vs 38,7% preoperator). Acest lucru este concordat cu creșterea medianei scorului Child și cu apariția complicațiilor evolutive bolii cronice hepatice [19, 31, 56]. Mai multe studii [4, 20] demonstrează că strategia terapeutică trebuie readaptată în funcție de elementele clinice sau funcționale, care apar și se modifică după chirurgia hipertensiunii portale. Autorii au comentat că cunoașterea

riguroasă a riscurilor perioperatorii asociate unor secvențe terapeutice și evaluarea factorilor implicați în evoluția postoperatorie pot ameliora outcome-ul pacienților cirofici tratați chirurgical și reduce costurile tratamentului [17]. Din aceste considerente, devine absolut firească necesitatea includerii în protocolul tratamentului pacientului cirotic a tuturor măsurilor posibile care încearcă să rezolve sau să înlăture complicațiile HTP, să aducă cele mai multe beneficii în termeni de supraviețuire și interval liber de boală [4, 6, 12]. Studii de mare anvergură raportează că preocuparea majoră a medicilor de familie și medicilor specialiști, care preiau în urmărire bolnavul cirotic operat în aceste cazuri rămâne cea legată de tendința celor două sindroame fiziopatologice majore: insuficiența hepatocelulară și hipertensiunea portală care, ca regulă, determină apariția manifestărilor clinice. Adicional, și în conformitate cu datele acestor studii, medicii dezvoltă noi abordări clinice a datelor de laborator și instrumentale, care să contribuie la actualizarea unor aspecte esențiale în reducerea riscurilor asociate terapiei medicamentoase și chirurgiei HTP. Din punct de vedere biologic, există numeroase referiri [1, 3, 15, 35], care subliniază că funcția hepatică poate fi definită prin valorile bilirubinei, albuminei, fosfatazei alcaline, gradului de fibroză hepatică și identificarea semnelor de decompensare hepatică (icter, ascită, encefalopatie). Cercetările privind evaluarea eficienței tratamentului au demonstrat că interpretarea rezultatelor chirurgicale și tragerea unor concluzii asupra calității serviciilor medicale doar pe baza testelor biologice, ignorând anumiți factori de risc semnificativi, ar constitui o atitudine greșită. Drept urmare, pe parcursul ultimelor decenii, au fost elaborate mai multe modele de stratificare a riscului care urmăreau, ca scop principal, identificarea unor criterii standard de comparație a rezultatelor, în funcție de caracteristicile preoperatorii. În practică, ca regulă, se utilizează scorul Child Turcotte-Pugh (stadializarea disfuncționalităților hepatice), scorul MELD (Model for End Stage Liver Disease – aprecierea rezervelor hepatice), scorul Karnofsky sau SF-LDQL (aprecierea dizabilităților și calității vieții) și BEA (baseline-event anticipation score), utilizând calculatorul online (<http://hepatitis-delta.org/physicians-and-scientists/calculators/>) [80, 90], scoruri care permit diferențierea grupelor de risc. Un număr mare de dovezi [25, 29, 34, 79, 87, 93] subliniază că datorită unei valori predictive destul de bune, scorul Child - Pugh - Turcotte poate influența supraviețuirea în două moduri: în funcție de scorul Child pot fi determinate deciziile medicale/chirurgicale și șansele de a beneficia de un tratament cu potențial curativ (spre exemplu, transplantul hepatic); funcția hepatică restantă poate influența supraviețuirea în mod direct, mulți pacienți cu ciroze decompensate decedând ca urmare a progresiei bolii de bază și nu a evoluției posttratament chirurgical. Autorii susțin că aprecierea scorului ar putea fi efectuată înainte de externare și ar putea direcționa atât terapia, cât și planul de urmărire a rezultatelor terapiei administrate în timp, posttratament chirurgical. Literatura medicală de specialitate [11] raportează că supraviețuirea, după diverse statistici, a fost de 48 luni în clasa A, 24,2 luni în clasa B și 11,1 luni în clasa C. Sunt propuse diverse algoritme de evaluare perioperatorie adaptate posibilităților actuale de investigație, și, în final, se fac unele propuneri pentru îmbunătățirea actului medical în ceea ce privește pacienții hepatici cronici operați pentru hipertensiune portală. Pe lângă această oportunitate, sistemele de stratificare a riscului chirurgical mai oferă și alte

aplicații practice. Dintre acestea, amintim asistența în selectarea cazurilor chirurgicale versus cazuri nechirurgicale intervenționale, hibride sau medicale neinvazive [14, 64, 67], precum și rolul semnificativ pe care îl poate avea în îmbunătățirea serviciilor medicale [79]. În cadrul studiilor [3, 25, 49] a fost analizată valoarea scorului MELD care, introdus inițial pentru prioritizarea pacienților cu indicații pentru transplant hepatic, include variații ale concentrațiilor plasmatice de bilirubină și creatinină, și raportul internațional normalizat pentru timpul de protrombină (INR) și este utilizat în prezent pentru aprecierea severității CH și aprecierea prognosticului pacienților hepatici chirurgical asistați. Astfel, pacienții cu un scor MELD < 9 au o mortalitate la 3 luni < 1,9%, în timp ce bolnavii cu un scor MELD > 30 au o mortalitate > 80% la 3 luni. Selecția candidaților pentru TH pe baza beneficiului posttransplant, măsurat în durata de supraviețuire, pleacă de la premisa că pacienții cu un scor MELD mai mic de 15 au un risc mai mare de deces până la 1 an, ca urmare a procedurii de transplant, decât candidații rămași pe listele de așteptare [48]. Pacienții cu scor MELD mai mare sau egal cu 18 prezintă beneficii importante pentru

efectuarea transplantului hepatic [70]. Deși s-au înregistrat progrese, critica adusă acestei clasificări este că nu ține cont de prezența și gradul varicelor esofagiene și clasificarea cirozei hepatice după criteriile Baveno IV [32, 55]. O mare parte din studiile actuale [17, 45] au constatat că pacienții cu ciroză hepatică dezvoltă o serie întreagă de modificări morfologice pe parcursul evoluției bolii hepatice. Sunt enumerate și descrise numeroase teste invazive și neinvazive (APRI, FIB-4, FORNS) a biomarkerilor morfologici, pe baza cărora se pot diagnostica modificările apărute la pacienții cirozici anterior operați, moment esențial pentru conduita terapeutică ulterioară [17, 22, 45, 76]. Un șir de rezultate [32, 76] pledează pentru evaluarea obiectivă a răspunsului terapeutic într-o implementare programului screening bazat pe indicii compoziți, în care combinația de diferite teste independente neinvazive ar putea îmbunătăți cantitatea de informații prin care se urmărește reducerea riscului de rezultate fals-pozitive și fals-negative privind evoluția bolii cronice hepatice aflate sub tratament (fig.1).

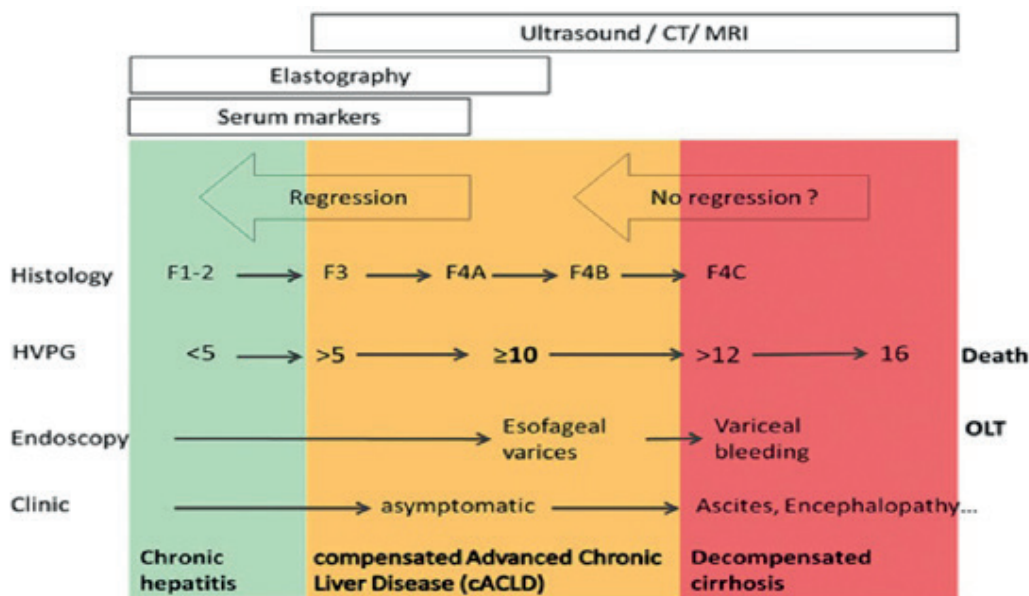


Figura 1. Program screening de evaluare a răspunsului terapeutic bazat pe indici compoziți [94]

Având în vedere cele expuse, practica clinică extrem de diversificată apelează la o gamă largă de instrumente care confirmă existența unei corelări între stadiul de fibroză hepatică și supraviețuire. Astfel, în comunicarea lui Vergniol și colab. se menționează că testele neinvazive pentru fibroza hepatică (măsurarea rigidității hepatice (FibroScan), FibroTest, APRI și indexul FIB-4) pot prezice supraviețuirea pe o perioadă de 5 ani a pacienților cu hepatită cronică C (n = 1457). Într-un alt studiu, realizat de Lackner și colegii, un APRI de 1,5 sau mai mare a avut un PPV de 83% până la 91% pentru fibroză semnificativă, în timp ce un APRI mai mic de 2,0 a avut o NPV de 91% pentru ciroză. Dincolo de toate rezultatele cercetărilor înregistrate de Singh și colab., în meta-analiza lor (n = 7058) aceștia relevă că gradul de rigiditate hepatică, utilizând elastografia, este asociat cu riscul de ciroză decompensată și deces la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice și poate fi folosit în stratificarea riscului. În ultima vreme a intrat în practica clinică utilizarea elastografiei impulsionate (FibroScan), metodă care folosește transmiterea și recepționarea vibrațiilor în țesutul hepatic, cu

ajutorul unei sonde, iar rezultatele se exprimă în kPa (kiloPascali) [52, 66, 82, 88]. Majoritatea autorilor [45, 82, 126] au ajuns la concluzia că gradarea histologică are o valoare prognostică care influențiază supraviețuirea (pacienții cu gradul F2 - F3 au o rată de supraviețuire mult mai mare comparativ cu F4). La toate modificările morfologice descrise mai sus, la etapele de stadializare pre- și postterapeutică, se adaugă modificările endoscopice și imagistice, proprii fiecărui pacient cu ciroză, care reprezintă instrumente utile aflate la îndemâna clinicianului și medicului de familie pentru a identifica populația la risc [17, 57]. În același timp, un șir de rezultate constată că evoluția cirozei hepatice posttratament chirurgical este puțin cunoscută și necesită evaluări suplimentare [17, 68, 81]. În contextul dat, preocuparea majoră în aceste cazuri rămâne cea legată de măsurile necesare pentru predicția riscului de complicații, altfel spus, de anticipare a momentului apariției complicațiilor cirozei, situație care are un rol covârșitor pentru conduita terapeutică ulterioară [30, 62, 80, 81]. Studii de dată recentă au evidențiat că aproximativ 50% dintre pacienții cu ciroză dezvoltă varice

gastroesofagiene, frecvența acestora variind între 30-70% [25, 32, 35, 64, 83]. Raportat datelor acestor studii, 30-50% dintre aceștia vor sângera la un moment dat, cu un risc de recurență a sângerării de 70% și prognostic nefast, decedând peste 50-70%. S-a observat că există corelație directă, între gradul varicelor esofagiene și stadiul hipertensiunii portale, fiind un important factor prognostic: supraviețuirea celor cu varice de grad 4 fiind sub 19 luni comparativ cu supraviețuirea celor fără varice esofagiene – peste 41 luni, apreciindu-se că, la un an de la prima hemoragie se pierd aprox. 30% din pacienții cu ciroză. Noi studii [30], din perspectiva clinică și a abordării terapeutice, încearcă să determine care sunt factorii prognostici pentru recidiva varicelor esofagiene, apărută după intervenție chirurgicală anterior aplicată sindromului de hipertensiune portală. Studiile realizate de către noi au relevat modificări benefice ale statusului hemodinamic portal la pacienții cirofici tratați chirurgical, care vin în confirmarea și completarea rezultatelor obținute și analizate anterior de noi [19, 25]. O preocupare majoră în cazul acestor pacienți rămâne cea legată de recidiva varicelor esofagiene apărută posttratament chirurgical. Cazacov V. et al. a raportat că recurența varicelor esogastrice la pacienții cirofici supuși devascularizării azygoportale Hassab asociate cu banding endoscopic profilactic preoperator, în intervalul de 1-3 ani după operație a fost documentată la 6,5% - 12,9% - 25,9% cazuri, monitorizate în timp, evoluție mai benignă comparativ cu pacienții asistați endoscopic, dar neoperați [49, 50]. În opinia autorilor recidivele flebectaziilor înregistrate posttratament chirurgical sunt evident un eșec pe care nu putem să-l punem pe seama metodei, ci, mai degrabă, a progresiei procesului de fibroză hepatică și hipertensiunii portale avansate. O problemă în acest sens o reprezintă calcularea scorului de risc hemoragic, care ar putea fi efectuată înainte de episodul hemoragic, și ar putea direcționa atât terapia, cât și planul de urmărire. Ținem să menționăm că în cadrul Baveno VI a fost stabilit că pacienții cu elastografie hepatică determinată cu ajutorul Fibroscan < 20 kPa și trombocite > 150.000 au risc scăzut de a dezvolta varice esofagiene și pot evita screeningul endoscopic. Din aceste considerente, o preocupare majoră în cazul acestor pacienți rămâne cea legată de managementul terapeutic și profilactic al pacienților cu varice recidivante [7, 24, 40, 53]. În consecință, clinicienii (medic hepatolog, endoscopist, ATI-st, chirurg și echipă de îngrijiri la domiciliu), care preiau în urmărire un pacient cirotic, trebuie să cunoască faptul că, odată diagnosticate, varicele esofagiene trebuie să fie printre elementele de interes în tratamentul unui pacient cu ciroză hepatică [71]. Studiile de dată recentă au relatat că profilaxia primară se face la bolnavii cu varice de gradul II și III, care nu au sângerat niciodată, iar profilaxia secundară – la cei ce au avut deja un episod hemoragic, prin ruptură de varice. Raportat datelor acestor studii, tratamentul profilactic sau curativ al varicelor esogastrice poate include: terapia farmacologică, terapia endoscopică, combinația acestora, șuntul porto-sistemic transjugular (TIPS) și șunturile chirurgicale. Alte studii au dovedit superioritatea combinației BBNS, plus ligatură endoscopică comparativ cu ligatura în ceea ce privește recurența varicelor esofagiene și resângerarea, TIPS fiind rezervat pacienților care nu pot fi controlați prin terapie endoscopică sau/și farmacologică. Adunând foarte multe și consistente dovezi constatăm că, ulterior, după externare, pacienților cu risc ar trebui să li se recomande un program de urmărire care să cuprindă vizite de reevaluare clinico-biologică și endo-imagistică, care oferă informații prețioase despre

stadiul evolutiv al bolii, gradul varicelor esogastrice și stratifică iminența / riscul hemoragic, reprezentând instrumente clinice utile pentru medici în vederea adoptării unei atitudini terapeutice optime. Punând în balanță toate aceste lucruri, susținem că managementul pacientului cu vene esofagiene recidivante sau episod hemoragic, este complex și de multe ori dificil, de aceea, la nivel național trebuie să existe o strategie adecvată pentru prevenția și tratamentul acestora (inclusă în cadrul Programului Național de Control și Protocolului Clinic National "Hipertensiunea portală la adult").

În contextul analizei noastre, evoluția pacientului cirotic tratat chirurgical arată o serie de detalii evolutive, unice pentru diverse etape ale bolii, care impun un protocol terapeutic flexibil în funcție de rezultatul postchirurgical și urmărire postoperatorie la intervale regulate de timp [29, 30, 31, 84]. În această ordine de idei, un interes aparte prezintă impactul cirozei hepatice și a splenectomiei privind apariția complicațiilor trombotice. Rezultatele obținute sunt relevante. Cercetările clinico-imagistice au demonstrat că, pentru biologia păsărilor, luând în considerație faptul că prevalența trombozei de venă portă (TVP) variază între 0,5% - 26%, rata este mai mare la cei aflați în lista de transplant hepatic încadrați în clasa Child-Pugh C [54, 60, 83]. Studiile arată că cele mai frecvente cauze ale trombozei benigne a venei porte sunt flux sangvin lent în cadrul hipertensiunii portale cauzată de ciroza hepatică, infecții sau inflamații, tulburări de hipercoagulabilitate ereditare sau dobândite [38, 72, 91, 96]. Este lesne de observat că în majoritatea cazurilor, instalarea TVP este asimptomatică, fiind, de obicei, descoperită întâmplător, cu ocazia unei examinări ecografice efectuată în contextul monitorizării obligatorii a acestor pacienți [12]. De aceea, recunoașterea și diagnosticarea corectă a tuturor modificărilor, locale și la distanță, apărute la pacienții cirofici operați pentru hipertensiune portală este esențială [69]. S-a raportat [2, 12, 19, 60] că fenomenele trombotice oculte pot contribui la progresia bolii hepatice stabile spre atrofie hepatică decompensată și microtromboze pulmonare, cu apariția hipertensiunii porto-pulmonare, constatând că supraviețuirea până la 5 ani atinge 45%, în condițiile în care trombul nu se dezvoltă spontan. Literatura de specialitate reclamă o serie de tendințe caracterizate prin anumite particularități și anume: durerile abdominale, hematemeza prin efracții de varice esogastrice, instalarea unei ascite refractare sau febra, sunt aduse dovezi / argumente, elaborate programe și scheme de tratament, metodologii de observare – toate în sprijinul implementării obligatorii a tratamentului anticoagulant [19, 27], care poate să ducă la recanalizare și o prelungire semnificativă a anilor de viață, cât și să îmbunătățească calitatea vieții. Totodată, tratamentul TVP reprezintă un subiect actual și contraversat în ceea ce privește beneficiul medicației, modul de selectare a bolnavilor hepatici, durata de utilizare a anticoagulantului și, nu în ultimul rând, necesitatea unui tratament profilactic. Până în prezent nu există un regim de anticoagulate recomandat (antagoniștii de vitamina K sau heparine cu greutate moleculară mică (HGMM)), sunt puține informații legate de profilul farmacodinamic la HGMM, lipsesc date concrete privind avantajele și dezavantajele administrării lor la acest contingent de bolnavi, și există numeroase contraverses în literatură privitoare la prognosticul și pattern-urile de evoluție ale TVP [39, 40, 59, 60]. Este demonstrat [2] că atunci când boala cronică hepatică este asociată altei condiții netratabile, tratamentul trombotic-anticoagulant nu dă rezultate. Tactica

rezervată în asemenea cazuri este TIPS (șuntul porto-sistemic transjugular), care rămâne a fi utilizat ca a doua linie terapeutică sau ca primă linie la cei cu contraindicații la tratamentul anticoagulant [28, 30]. Astfel, sunt necesare studii noi, care să urmărească efectele terapeutice și care impun ca acești pacienți să fie investigați endo-imagistic la intervale bine definite de timp, pentru a evalua eficacitatea terapeutică. În ultimii ani a fost înregistrat un progres substanțial în abordare terapeutică corectă și monitorizare a pacientului cirotic cu TVP, care a contribuit enorm la evidențierea unor aspecte evolutive. Au fost descrise numeroase mecanisme fiziopatologice implicate în apariția TVP. Există referiri [2, 10] care subliniază că apariția hepatocarcinomului [HC] crește riscul trombotic la pacienții cirolici splenectomiți. Ca o sinteză a datelor din literatură putem afirma că incidența cazurilor de HC din ciroza hepatică este de 3-5% pe an, iar în 90-95% din cazuri aceasta apare la pacienții cu o boală hepatică preexistentă, în principal prin infectarea cu virusul hepatitei B sau C, este direct proporțională cu gradul fibrozei, iar pacienții aflați în stadiul de ciroză au cel mai mare risc de apariție a leziunilor neoplazice. Studiile recente [62, 60] constată că peste o treime dintre pacienții cu hepatocarcinom au avut în trecut, sau în momentul examenului primar, tromboză venoasă, și justifică argumentat faptul că tromboza de venă portă la pacienții cu hepatocarcinom constituie un factor prognostic.

O serie de dovezi acumulate în ultimii ani [39, 48, 66, 80, 94] relevă faptul că tromboza venei portă crește mortalitatea asociată cu transplantul hepatic la pacientul cu ciroză, iar când trombul se extinde la vena mezenterică superioară, transplantul devine contraindicat. Mai mult, trombozele de venă portă și hepatică au fost citate după ablația prin radiofrecvență a hepatocarcinomului, după splenectomie sau splenectomie și hepatectomie simultană pentru hepatocarcinom apărut pe fond de ciroză [62]. Din acest punct de vedere, profilaxia lor trebuie luată în discuție în fiecare caz și nu trebuie omisă evaluarea dinamică, după un protocol individualizat. De regulă, testele de screening și intervalul de urmărire a pacienților cu ciroză și risc de dezvoltare a carcinomului hepatocelular, care se pot folosi, includ: teste serologice ( $\alpha$ -fetoproteina,  $\alpha$ 1-fucozidaza, proteina Golgi 73, factorul de creștere al hepatocitelor, factorul de creștere a endoteliului vascular, midkina serică) și examinările imagistice (ecografia abdominală) [39, 52, 57, 76, 86]. Este de remarcat faptul că, atât ghidurile naționale, cât și cele internaționale, au indicat imagistica (asociată sau nu cu determinarea  $\alpha$ -fetoproteinei), ca fiind metoda de elecție în screeningul cancerului hepatic [3, 76, 95]. Studiile clinice realizate au susținut că aceștia au nevoie de monitorizare atentă pentru surprinderea simptomelor trombozei, intervalele de supraveghere raportate variază de la 3 la 12 luni (ghidurile actuale – 6 luni) [104, 112]. În prezent, practica constată faptul că odată cu screeningul agresiv, rata CHC rezecabil atinge 30-50%, ceea ce este aproape dublu față de rata celor care nu participă la aceste programe. Astfel, într-un studiu italian, Enoxaparina administrată la pacienții cu ciroză clasa Child-Pugh B7- C10, în doză de 4.000 UI/zi, timp de 48 săptămâni, a redus semnificativ tromboza venei porte și a întârziat decompensarea hepatică, contribuind la prelungirea duratei de viață [92, 94].

În general, studiile controlate randomizate, în asociere cu terapia combinată antitrombotică, au demonstrat că relația medic-pacient trebuie să fie foarte strânsă, cu controale periodice în timp, scopul supravegherii și/sau screening-ului

fiind de a reduce mortalitatea și morbiditatea prin TVP, iar, pe de altă parte, este foarte importantă depistarea precoce a retrombozei acute, pentru care folosirea terapiei anticoagulante aduce beneficii [32, 60, 91, 92]. Potrivit lui Pop R.S. [75], familiarizarea medicului de familie și a oricărui specialist cu un instrument de depistare precoce a pacienților care au nevoie de îngrijire medicală poate duce la o asistență corectă a cazului, la o planificare a intervențiilor terapeutice adecvate fiecărei etape din evoluția bolii, la gestionarea corectă a nevoilor psihoemoționale, sociale și spirituale ale pacientului și ale familiei acestuia. În practica curentă, conceptul de medicină integrativă (uneori denumită și holistică, paliativă) se regăsește în modul de îngrijire a pacienților cronici în majoritatea centrelor medicale de înaltă performanță, atât din Europa, cât și din SUA. Sunt urmărite beneficiile și limitele acesteia, adaptate diferitor entități patologice. Statisticile actuale denotă că pacienții cirolici cu status postchirurgical, incluși în programele de screening, au șansa de a beneficia de tratament și îngrijire paliativă în proporție mai mare, iar speranța de viață a acestora este cu 1,5 ani mai mare față de cea a pacienților diagnosticați întâmplător. Acest tip de activitate medicală, în ultimii ani, a început să fie aplicat și în chirurgia hipertensiunii portale [1, 41, 49, 51], domeniu unde s-au conturat o serie de aspecte particulare: 1) o abordare mai "agresivă", cu o componentă suportivă în contextul terapiei specifice agresive (imunosupresive, antivirale, endoscopice); 2) un aspect psihologic specific secundar efectului unor parametri ai stării de sănătate (starea emoțională și socială a bolnavului cirotic, limitări în starea funcțională a vieții de zi cu zi, severitatea simptomelor bolii și complicațiilor postchirurgicale); 3) existența unor situații care necesită intervenție terapeutică sau chirurgicală pentru controlul semnelor bolii; 4) un aspect particular al evoluției bolii cu răspuns insuficient la intervenția terapeutică practică; 5) un concept mai larg de îngrijire paliativă cu efecte benefice asupra duratei de supraviețuire. În literatura de specialitate s-au efectuat eforturi recente, referitoare la identificarea precoce a pacienților cu necesități paliative. RADPAC (RADboud indicators for Palliative Care Needs) este un astfel de instrument gândit și utilizat în Olanda [75] care a dezvoltat criterii pentru trei afecțiuni: cancer, bronhopneumopatie cronică obstructivă și insuficiență cardiacă cronică (fig.2). Autorii au ajuns la concluzia că acest instrument, RADPAC, s-a dovedit a fi o oportunitate de a putea asigura o îngrijire proactivă care determină o creștere a calității îngrijirii paliative (ÎP) primare, prevenția decompensării și o bună calitate a vieții pacientului.

Pe de altă parte, până în prezent nu au fost efectuate studii care ar aprecia și gestiona criteriile de eligibilitate ale pacienților cirolici cu status postchirurgical aflați în îngrijire paliativă, ar întocmi planul multidisciplinar de îngrijire în funcție de evoluția bolii și ar monitoriza acțiunile terapeutice pentru realizarea obiectivelor [18, 29, 31, 33, 47, 48]. În această situație, devine clar că criteriile de eligibilitate ale pacienților cirolici cu status postchirurgical (după RADPAC) ar trebui modificate, individualizate și implementate în uz practic pentru a standardiza evaluarea răspunsului clinic la terapiile de susținere hepatică și pentru a simplifica metodele de evaluare ale îngrijirilor paliative adresate pacientului hepatic, în care endpoint-ul principal este răspunsul obiectiv. Adunând suficient de multe evidențe constatăm că elaborarea unui model de "bune practice" prin mijloace multidisciplinare, cât și regândirea strategiilor de rezolvare a cazurilor problematice,

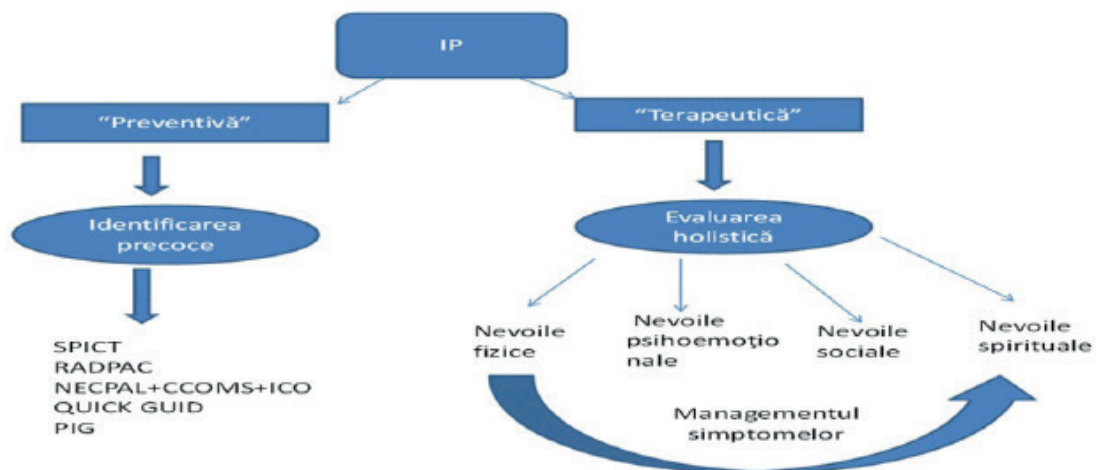


Figura 2. Prezentarea direcțiilor ideale de acțiune a îngrijirii paliative [92] (adaptare după A.O.T.A.)

rămân a fi obiective terapeutice fundamentale, de importanță majoră pentru managementul terapeutic al pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală. Se crează astfel posibilitatea realizării unui algoritm pentru regândirea strategiilor de rezolvare a cazurilor problematice și individualizarea măsurilor terapeutice în vederea scăderii ratei crescute a morbidității și îmbunătățirii prognosticului.

**Concluzii.** Pacientul cirotic este un pacient-problemă, deoarece, indiferent de gestul chirurgical anterior practicat, are o capacitate scăzută de reabilitare și întâmpină dificultăți în revenirea la starea normală și/sau la starea sa precoce. Printre problemele identificate în managementul pacienților cu ciroză hepatică cu status postchirurgical rămân a fi listate: lipsa criteriilor unice standardizate și individualizate de evaluarea

dinamică a răspunsului terapeutic, corelate cu tipul tratamentului administrat; lipsa programelor și protocoalelor de instruire continuă a specialiștilor implicați în ameliorarea rezultatelor terapeutice de la toate nivelele de asistență medicală; lipsa unei conlucrări eficiente interdisciplinare de acordare a asistenței medicale, la toate nivelele, prin prisma prevederilor protocolului clinic național "Hipertensiunea portală la adult" [49]. În acest sens elaborarea unui ghid sau a unei recomandări practice referitoare la managementul pacientului hepatic chirurgical asistat, cu recomandări consensuale clare, fundamentate pe evidențe științifice, este de o necesitate stringentă. De asemenea, se cer studii de evaluare a impactului chirurgical asupra evoluției bolii cronice hepatice, prevenirii complicațiilor perioperatorii precoce și tardive în chirurgia hipertensiunii portale.

## Bibliografia

1. Abbas N., Makker J., Abbas H. and Balar B. Perioperative Care of Patients With Liver Cirrhosis: A Review Health Serv Insights. 2017; 10: 1178632917691270 .
2. Abergel A., Lebreton A., Hordonneau C. Et al. Thrombose de la veine porte au cours de la cirrhose. HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive, 2018, Vol. 25, Supplement, pag.43-45.
3. American ASLD-IDS A. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>, 2017.
4. Andrew J. Muir . Understanding the Complexities of Cirrhosis. Clinical Therapeutics, 2015, Vol. 37, Nr. 8, 1822-1832.
5. Anghelici Gh., Moraru V., Cazacov V., et al. Rolul intervențiilor decongestive în tratamentul complicațiilor hipertensiunii portale cirogene. Arta Medica, nr. 6 (33), 2008, p.26-30
6. Anuarul Statistic al Sistemului de Sănătate din Moldova. Morbiditatea populației prin maladii specifice. Chișinău, 2016, 38 p. <http://www.cnms.md/ro/rapoarte>.
7. Banares R, Albillos A, Rincon D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta - analysis. Hepatology. 2002; 35(3):609–615.
8. Bo Feng, Wei Zhang. Effect of spleen operation on antiviral treatment in hepatitis C virus-related cirrhotic patients. World J Gastroenterol. 2014 Nov 7; 20(41): 15387–15397.
9. Bobeico V., Cozariz M., Stempovschi E. Experienta clinicii CSF "GALAXIA" în îngrijirea postoperatorie a pacientului chirurgical. Arta Medica" Nr. 2 (67), 2018, p. 74-78
10. Bozomitu I., Moraru E., Stana B. Disfunția endotelială. Sursa modificărilor aptogenetice și a progresiei clinice în hipertensiunea portală. Revista română de pediatrie. vol. I, nr. 2, 2007, p. 119-123.
11. Bugai R., Țibîrnă I. Mortalitatea și letalitatea prin boli digestive în populația Republicii Moldova în perioada anilor 2012-2016. Buletinul AȘM Chișinău, 2018, 1(58), p.78-84.
12. Buzelé R., Barbier L, Sauvanet A., Fantin B. Medical complications following splenic-tomy. Journal of visceral surgery, 2016, Volume 153, Nr. 4, p. 277-286.
13. Bruno Cola. Splenopatie di interesse chirurgico. Bologna, 2007, chirurgico. ppt.
14. Cai Y., Liu Z., Liu X. Laparoscopic versus open splenectomy for portal hypertension: a systematic review of comparative studies: In: Surg Innov, 2014, Aug, 21(4), p. 442-447.
15. Calinoiu A., Picus A., Vizitiu A., Bibirus N. Evaluarea clinică, prognostică și terapeutică a pacienților cu gastropatie portal hipertensivă. Clinica medicală a spitalului universitar de urgență București. <https://www.revistagalenus.ro/practica-medicala>, accesat 12.03.2018.
16. Cazacov V. Considerații clinico-morfologice și terapeutice în splenopatia portală. Chișinău, 2012, 133 p.
17. Cazacov V. Impactul chirurgical asupra raportului morfo-funcțional al splenopatiei portale cu component autoimun secundar hipertensiunii portale. Teza de doctorat. Chișinău, 2013.

18. Cazacov V. Supravegherea clinică, imagistică și endoscopică a pacienților cu ciroză hepatică operați pentru hipertensiune portală. *Arta Medica*, 2018, Nr. 3 (68), p.17-21.
19. Cazacov V., Hotineanu V., Darii E., Negari N. Monitorizarea și îngrijirile acordate bolnavilor cirofici tratați chirurgical pentru HTP. Актуальные научные исследования в современном мире. Выпуск 10(42). Ч. 6, стр. 7-14.
20. Cazacov V., Hotineanu V., Darii E., Negari N. Metode de tratament și rezultate în chirurgia splenopatiei portale. *Sănătate publică și management în medicină*, 2018, Nr.1-2 (75-76).
21. Carcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017; 65(1):310-335.
22. Castera L. Non-invasive tests for liver fibrosis progression and regression. *J Hepatol*. 2016; 64(1):232-3. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.011. Epub 2015, 18.
23. Centrul Național de Management în Sănătate. Anuar Statistic Medical, 2012. www.cnms.md (accesat la 10 martie 2015).
24. Cheng-Lin Lu, Ya-Juan Cao, Hao Cheng. Clinical factors that influence the outcome of selective devascularization in the treatment of portal hypertension. *Oncotarget*, 2016; 7(31): 50635–50642.
25. *Ciroza hepatică compensată la adult. Protocol clinic național. Chișinău*, 2008. 64 p.
26. Cojocar V., Ursul S., Botezatu A., Guțan V. Managementul anestezic și reanimatologic perioperator al bolnavilor cu transplant hepatic. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2014, nr.4(45), p. 258-264.
27. Coldea L., Pinte A., Dumitriu D., Grosu F. Indicatori terapeutici și conduită nursing la pacienții cu complicații majore din ciroza hepatică. *Acta Medica Transilvanica*, 2014, 19 (1) p. 98-100.
28. Copelan A., Kapoor B., and Sands M. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: Indications, Contraindications, and Patient Work-Up. *Semin Intervent Radiol*. 2014, 31(3): 235–242.
29. Corneci D. Managementul perioperator al pacientului cu insuficiență hepatică. *Actualități în anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență. Timișoară*, 2005.
30. D'Amico G. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. In: *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2014, 39, p. 1180– 1193.
31. Darii E. Analiza și evaluarea efectului intervenției chirurgicale asupra calității vieții pacientului cu ciroză hepatică: studiu descriptiv, bidirecțional. *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2017;1(11) : 58 – 68.
32. Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:543–5.
33. Dima N. Valoarea prognostică a clasificării Baveno IV în ciroza hepatică. *Rezumat teza de doctorat. Iași*, 2016.
34. Dumbrava V., Proca N., Lupașco I., et al. Patologie hepatică și cea gastrointestinală – probleme medico-sociale actuale în Republica Moldova. În *sănătatea publică, economie și management în medicină*, 2013, 5 (50)
35. Dutu C., Oprea I.P., Lica A., Timaru I. Deconexiunea azygoportală extensivă în controlul sângerării acute și al profilaxiei secundare în varicele esofagiene din ciroza hepatică cu hipertensiune portală. *Medicina Internă*, 2012, Nr.1, p.4-10.
36. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Hepatology*; 2010. p.397-417
37. Fanpu Ji, Shu Zhang, Na Huang, ș.a. Splenectomy prior to antiviral therapy in patients with hepatitis C virus related decompensated cirrhosis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(5):601–60.
38. Ferro D, Angelico F, Caldwell SH, Violi F. Bleeding and thrombosis in cirrhotic patients: what really matters? *Dig Liver Dis* 2012; 44: 275-279.
39. Francoz C., Valla D., Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J. Hepatol.*, 2012, 57: p. 203–212.
40. Garbuzenko D.V., Arefyev N.O., Kazachkov E.L. Antiangiogenic therapy for portal hypertension in liver cirrhosis: Current progress and perspectives. *World J Gastroenterol*. 2018; 24 (33): 3738-3748.
41. Ghid în îngrijiri paliative. *Asociația Națională de Tratament Paliativ. Chișinău*, 2017, 158 p.
42. Ghid de diagnostic și tratament. / Dubei N. Hemoragia digestivă de cauză variceală. *Jurnalul de Bucovina*, 2015, Vol. I, nr.1, p.1-10.
43. Ghidirim Gh., Mișin I., Gagauz I., Zastavnitchi Gh. Procedeu Hassab - Paquet modificat în tratamentul varicelor esofagogastrice. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2007, 1(10) / Pag. 50-56. / ISSN 1857-0011
44. Guvernul RM. Hotărâre Nr. 90 din 13.02.2012 privind aprobarea Programului național de combaterea hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016. Publicat 17.02.2012 în *Monitorul Oficial* Nr. 34-37, art. Nr. 115.
45. Hanyu Jiang, Tianying Zheng, Ting Duan et al. Non-invasive in vivo Imaging Grading of Liver Fibrosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2018, 28; 6(2): 198–207.
46. Hézode Ch., Fontaine H., Dorival C., et al. Effectiveness of Telaprevir or Boceprevir in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1 Infection and Cirrhosis // *Gastroenterology*. 2014. 147(1):132–142.
47. Hotărârea Guvernului RM Nr. 90 din 13.02.2012 privind aprobarea Programului național de combaterea hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016. Publicat: 17.02.2012 în *Monitorul Oficial* Nr. 34-37, art. Nr. : 115 )
48. Hotărârea Guvernului nr.756 din 09.10.2012 cu privire la aprobarea Programului național de transplant pentru anii 2012-2016. În: *Monitorul Oficial al R. Moldova*, 2012, nr.212-215, art.814
49. Hotineanu V., Cazacov V., Anghelici Gh., Dumbrava V.T. Hipertensiunea portală la adult. *Protocol clinic național. Chișinău*, 2008, 72 p.
50. Hotineanu V., Cazacov V., Hotineanu A., et al. Opțiuni chirurgicale clasice și laparoscopice în tratamentul splenopatiei portale// *Sănătate publică, economie și management în medicină*, 2013; 5(50):122-126
51. Hotineanu V, Hotineanu A, Burgosi S, et al. Four Years of Hepatic Transplantation in the Republic of Moldova. *Chirurgia (Bucur.)*, 2017, 112(3):244-251.
52. Jeans C. F. Metode neinvazive de evaluare a fibrozei hepatice în boala hepatică cronică de etiologie virală. *Teză de doctorat. Craiova*, 2015, 12 p.
53. Jeong-Seon J. Endoscopic band ligation : Beyond prevention and management of gastroesophageal varices. *World J. Gastroenterol*. 2013. V. 19(27). P. 4271–4276.
54. Jiang GQ, Bai DS, Chen P, et al. Predictors of portal vein system thrombosis after laparoscopic splenectomy and azygoportal disconnection: A Retrospective Cohort Study of 75 Consecutive Patients with 3-months follow-up. *International J. of Surgery*. 2016;30:143-149.
55. J Roberto de Franchis. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension *ournal of Hepatology* 2015 vol. 63; 743–752.



56. Kanwal F, El-Serag H. Improving Quality of Care in Patients with Cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2013; 2:123–4.
57. Kemp W, Roberts S. Feasibility and performance of the FibroScan XL probe. *Hepatology* 2012;55:1308–9.
58. Kedia S, Goyal R, Mangla V, et al. Splenectomy in cirrhosis with hypersplenism: Improvement in cytopenias, Child's status and institution of specific treatment for hepatitis C with success. *Ann Hepatol* 2012;11: 921-9.
59. Khorana A., Kuderer N., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy – associated thrombosis. *BLOOD*, 2008, Vol.111, Nr.10, p.4902 – 4907.
60. Krauth MT, Lechner K, Neugebauer EA, Pabinger I. The postoperative splenic/portal vein thrombosis after splenectomy and its prevention—an unresolved issue. *Haematologica*, 2008, 93(8):1227-32.
61. LaBrecque D., Khan A.G., Sarin S.K., Le Mair A.W. WGO Practice Guideline Esophageal Varices. 2014, c.1-14.
62. Lee SS, Shin HS. Analysis of prognostic factors and 5-year survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Korean J Hepatol* 2012;18:48-55
63. Lencu M. Tratatamentul hepatitei și cirozei hepatice virale A și B: mijloace terapeutice, criteriile de elegibilitate și urmărire. În: *Clujul Medical*. 2010, 83 (Suppl), p.8-12.
64. Liu N., Liu B., Xu RY. Splenectomy with endoscopic variceal ligation is superior to splenectomy with pericardial devascularization in treatment of portal hypertension. *World J. Gastroenterol*, 2006; 12(45):73-79.
65. Lupașco Iu. Hepatitele cronice și alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului (screening-ul profilactic, frecvența factorii de risc, diagnosticul clinico-paraclinic și statutul hormonal, tratamentul). Chișinău, 2014. 328 p.
66. Mellinger JL, Volk ML Multidisciplinary management of patients with cirrhosis: a need for care coordination. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11(3):217-23.
67. Mercado M.A. Surgical treatment for portal hypertension // *Br J Surg.* - 2015. - V. 102(7). - P.717-8. doi: 10.1002/bjs.9849
68. Minca D. G. Sănătate publică și management sanitar. Editura Universitară "Carol Davila" București, 2005, 174 p.
69. Monitorizarea hepatitelor virale cronice în practica medicului de familie. *Practica Medicală*, 2008, Vol.3, Nr.1(10), p. 32-33.
70. Murray K. R., Carithers R.L. Jr. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. In: *Hepatology*, 2005; nr. 41, p. 1407-1432.
71. Odetta Duma. Bolile ficatului ca problemă de sănătate publică. Teză de doctorat. Iași, 2017.
72. Qi X., Bai M., Guo X., Fan D. Pharmacologic prophylaxis of portal venous system thrombosis after splenectomy: a meta-analysis *Gastroenterol Res Pract.*, 2014 : 292689
73. Papachrysos N., Hytioglou H., Papalavrentios L., et al. Antiviral therapy leads to histological improvement of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *Annals of Gastroenterology* (2015), 28 (3), 374-378.
74. Peck-Radosavjevic, M. Thrombocytopenia in chronic liver disease / *Liver Int.* – 2016 Nov 17. doi: 10.1111/liv.13317.
75. Pop R., Pârșan C., Pop S. și alții. Dificultatea gestionării unui caz de îngrijire paliativă în practica medicului de familie. *Revista Română de Medicină de Familie*, 2018, V.1, Nr.3, p. 5-10.
76. Procopeț B., Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Review. Gastroenterology Report*, 5 (2), 2017, 79–89
77. Prisacari V., Paraschiv A. Problema hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancerului hepatic. *Akademios* 2/2018, p. 42-47.
78. „Programul național de combatere a hepatitelor virale B, C, și D”, *Lex.justice.md*, accesat în 2 noiembrie, 2018.
79. Protocol clinic național „Îngrijiri paliative în patologia gastrointestinală”. PCN-135. Chișinău, 2014.
80. Sauerbruch T, Schierwagen R, Trebicka J. Managing portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *F1000Res.* 2018; 7. Epub 2018 May 2.
81. Serrano B. Calle. Dezvoltarea și evaluarea unui scor BEA (baseline- event anticipation score pentru hepatita delta. *Journal of Viral Hepatitis*, 2014, 21, p.154-163.
82. Serpaggi J, Carnot F, Nalpas B, et al. Direct and indirect evidence for the reversibility of cirrhosis. *Hum Pathol.* 2006;37:1519–1526.
83. Shapovalov AS. Surgical treatment and prevention of recurrent bleeding from varicose dilated esophagus and stomach veins in patients with liver cirrhosis. Dissertation for the degree of candidate of Medical Sciences. Rostov-on-Don. 2016 .
84. Shengli Wu, Zheng Wu, Xiaogang Zhang, et al. The incidence and risk factors of portal vein system thrombosis after splenectomy and pericardial devascularization. *Turk J Gastroenterol* 2015; 26: 423-8
85. Solomon L. Impactul cirozei hepatice asupra calității populației Republicii Moldova. Autoref. tezei de dr. în medicină. Chișinău, 2014. 24 p.
86. Țâmbală C. Aportul metodelor imagistice neinvazive în predicția evoluției cirozei hepatice și hipertensiunii portale asociate. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2016, nr. 4 (68), p. 90-94.
87. Târcoveanu E. Rolul îngrijirilor postoperatorii în chirurgia digestivă. *Jurnalul de Chirurgie, Iasi*, 2005, Vol. 1, Nr. 2, p. 21-24.
88. Tcaciuc E. Hemodinamica centrală, pulmonară, hepatică și renală la pacienții cu ciroză hepatică Teză de doctor habilitat în științe medicale. Chisinau, 2017, 230 P.
89. Tofan-Scutaru L, Cazacov V, Dumbrava V.T., et al. Evaluarea manifestărilor clinic-paraclinice la pacienții cu ciroză hepatică după tratamentul chirurgical prin devascularizarea azygo-portală și splenectomie. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. 2014; 5:128-32.
90. Trifan A., Gîrlan I. Tromboza de venă portă în ciroza hepatică. *Gasroenterologie*, 2018, 3 p. revista medical market. ro/articol/tromboza-de-ven-port-n-ciroza-hepatic.
91. Weiss E., Paugam-Burtz. *Le Congres Conferens d Essentiel*. Paris, 2017
92. Wei Lai, Shi-Chun Lu, Guan-Yin Li et al. Anticoagulation therapy prevents portal-splenic vein thrombosis after splenectomy with gastroesophageal devascularization. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(26): 3443-3450.
93. WHO. Republic of Moldova: WHO statistical profile. In: WHO. 2015. <http://www.who.int/gho/countries/mda.pdf?ua=1> (vizitat 09.03.2017)
94. Wigg AJ, McCormick R, Wundke R, Woodman RJ. Efficacy of a chronic disease management model for patients with chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 850-858, p. 1-4.
95. Zatonski W, Sulkowski U., et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *Eur Addict Res.* 2010; 16:193-201.
96. Zhang Y, Wen TF, Yan LN, et al. Preoperative predictors of portal vein thrombosis after splenectomy with periesophago-gastric devascularization. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (15): 1834-1839
97. Zhou J, Wu Z, Wu JC, et al. Laparoscopic splenectomy plus preoperative endo-scope variceal ligation versus splenectomy with pericardial devascularization (Hassab's operation) for control of severe varices due to portal hypertension. *Surgic Endoscop* 2013;11:4371–4377.
98. Zocco M A, Di Stasio E, De Cristofaro R, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol* 2009; 51: 682-9.