

REFERATE GENERALE

IMPLICAȚIILE DIAGNOSTICULUI ȘI TRATAMENTULUI ASUPRA CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR CIROTICI CHIRURGICAL TRATAȚI PENTRU HIPERTENSIUNE PORTALĂ

THE IMPORTANCE OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT ON THE LIFE QUALITY IN CASES OF CIRRHOTIC PATIENTS TREATED SURGICALLY FOR PORTAL HYPERTENSION

Eugeniu Darii

Catedra chirurgie nr.2, USMF "Nicolae Testemițanu"

Rezumat

Hepatitele virale și ciroza hepatică au o largă răspândire și o tendință constantă de creștere a frecvenței în toată lumea, și reprezintă probleme de sănătate publică. Statisticile OMS raportează, că numărul deceselor cauzate de ciroză este estimat la aproximativ 800.000/an, peste 70% din cazurile de mortalitate prin boli digestive datorându-se cirozei hepatice. Calitatea vieții bolnavilor suferinzi de afecțiuni hepatice a constituit și constituie subiect de cercetare interdisciplinară (medicală, socială, psihologică, socio-economică), domeniu prioritar al asistenței medicale, având ca rezultat îmbunătățirea parametrilor psihofiziici, sociali, familiali a acestor pacienți.

Summary

Viral hepatitis are wide spreaded with a constant tendency for increasing in the world and represent a problem of public health. It was recorded by WHO that the number of deaths caused by liver cirrhosis is approximately 800.000/year, more than 70% from them mortality causes in digestive pathology due to liver cirrhosis. The quality of life of patients suffered by hepatic pathology is a subject for interdisciplinary research (medical, social, psychological, socio-economical) as well as priority sphere of public health, having result evident improvement of psychophysical, social, family indexes of these patients.

Ciroza hepatică reprezintă o adevărată problemă de sănătate publică, atât prin costurile spitalizării și tratamentului cât și prin implicațiile socio-economice. Argumentele care susțin această afirmație sunt:

1. În regiunea OMS pentru Europa, mortalitatea specifică prin boli hepatice cronice și ciroză cu 116 decese la 100.000 locuitori, plasează R. Moldova pe primul loc.

2. Ciroza hepatică, patologie complexă, este o provocare pentru medicul internist, gastroenterolog și chirurg deoarece hipertensiunea portală evolutiv instalată determină modificări ce stau la baza dezvoltării ulterioare a celor mai severe complicații: hemoragie digestivă superioară prin sângerarea varicelor esofagiene și prin gastropatia hipertensivă; hemoragie digestivă inferioară; ascita; encefalopatie hepatică; hipersplenism; insuficiență metabolică hepatică; hipoxemia arterială; bacteriemia

3. Pacienții diagnosticați cu ciroză hepatică trăiesc un profund disconfort individual, care se reflectă mai ales asupra calității vieții, constatare care sugerează necesitatea unui studiu complex al impactului bolii și a tratamentului acesteia asupra tuturor aspectelor vieții

Evaluarea calității vieții este importantă pentru pacienți, familiile acestora, clinicieni și factorii decizionali în dorința de a îmbunătăți metodele terapeutice, scăzând morbiditatea și îmbunătățind prognosticul. Remarcăm o serie de beneficii pe care aceasta le aduce întregii societăți, printre care: sporirea cunoștințelor despre boală, aprecierea eficienței tratamentului și a evoluției bolii, posibilitatea identificării problemelor individuale sau ale unor grupuri de pacienți, evaluării calității îngrijirii medicale și psihologice acordate, precum și realizarea

unei legături între sănătatea fizică și cea psihică [1, 2, 3, 15, 19]. La ora actuală, în lumea științifică medicală, se constată o preocupare din ce în ce mai frecventă pentru calitatea vieții [7, 8, 10, 24, 35, 38, 62] și care, constituie un domeniu prioritar al asistenței medico-chirurgicale și a celei medico-sociale și psihologice a pacienților cu suferință hepatică cronică. Interesul elevat în lumea medicală pentru problemele calității vieții pacienților este estimat prin numărul articolelor pe teme despre calitatea vieții, publicate în reviste de prestigiu și prezentate în baza de date PubMed a National Library of Medicine din SUA. Evoluțiile recente în domeniul CV au permis testarea unor scale care explorează aspecte variate ale vieții pacienților, cum sunt activitățile cotidiene, relațiile sociale și imaginea de sine. Pornind de la aceste premise, studierea unor particularități de răspuns terapeutic și corelarea acestora cu evoluția calității vieții, la distanță postterapeutic, este o problemă actuală, o condiție necesară în practica medicală. Reiese cu certitudine că o analiză detaliată a gradului de dizabilitate și a impactului asupra calității vieții la pacienții cu ciroză hepatică este importantă în evaluarea, monitorizarea bolii pe termen lung și scurt și în cuantificarea răspunsului la tratament. Nu este surprinzător deci că Republica Moldova, în 2012, a aprobat cel de-al treilea program național de combatere a hepatitelor virale B, C, D, program valabil până în 2016 care conține multe aspecte: date recente despre situația hepatitelor cronice, impactul acestora asupra calității vieții și a costurilor pe termen lung pe care le impun asupra sistemului, propune categorii foarte variate de populație care trebuie atât vaccinate împotriva hepatitei B cât și testate pentru hepatitele cronice [18]. Practica medicală demonstrează că pacienții cu ciroză hepatică pot fi considerați

„persoane cu ne-voi speciale” deoarece viața lor este influențată global, sever și pe termen lung, practic pe întreaga ei durată, în plus, acești pacienți și familiile lor se confruntă și cu stigmatizarea pe care din păcate o atrage acest diagnostic, care de cele mai multe ori este perceput „mai degrabă ca o sentință și nu doar ca un diagnostic” [72, 73, 76, 79]. Astfel, alături de problemele de ordin medical, pacienții cu ciroză hepatică caracteristic sunt și numeroase provocări de ordin social și economic [50, 84]. Rapoartele indică faptul că pentru pacienții cu ciroză hepatică, conceptul de calitate a vieții diferă față de cel utilizat pentru pacienții cu alte suferințe cronice mai puțin invalidante fiindcă ciroza hepatică are implicații profunde asupra vieții persoanelor afectate, atât în ceea ce privește partea socială, cât și în ceea ce privește starea de sănătate [5, 11, 43]. Cunoscând calitatea vieții pacienților cu ciroză hepatică și a factorilor ce o influențează, putem determina prioritatea prevenției secundare a factorilor de morbiditate ce cresc calitatea vieții pacienților sau viceversa [14, 45, 51, 57, 62]. Cercetările actuale cu privire la impactul cirozei hepatice asupra sănătății merg dincolo de simpla estimare a prevalenței, a severității simptomelor și a complicațiilor [73, 92], demonstrând că impactul cirozei hepatice asupra sănătății populației poate fi judecat după următoarele criterii: frecvență, severitate, consecințe, disponibilitatea intervențiilor, preocuparea publică [5, 6, 51, 72]. Trebuie subliniat totuși faptul că studiile privind calitatea vieții efectuate la pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune portală secundară sunt extrem de heterogene, unele fiind efectuate în perioada de activitate maximală a bolii, altele în perioada de activitate minimală, foarte puține fiind efectuate în funcție de stadiul cirozei (scorul Child A,B,C) și mult mai puține cuantifică impactul medicației antivirale și a tratamentului chirurgical asupra calității vieții, pe loturi relativ mici, astfel că este greu să se efectueze metaanalize sau să se tragă concluzii clare privind indicarea calității vieții la această categorie de pacienți [6, 7, 24, 28, 45, 49]. Este cunoscut faptul, că diversitatea și gama manifestărilor simptomatice ale bolii hepatice cronice nu sunt direct proporționale cu progresia bolii. Există pacienți care le experimentează încă din fazele incipiente, iar alții care progresează în fibroză fără vreun indiciu al infectării [3, 17, 77]. În același timp, spectrul efecte negative asupra calității vieții variază de la simptome ca slăbiciune, prurit, lipsa poftei de mâncare, depresie, dureri abdominale, durere articulară, îngrijorarea despre complicațiile bolii, scăderea activității sexuale, până la singurătate, desperare, probleme de integrare în societate și probleme cu memorie / concentrație [28, 40, 47, 59, 72]. Caracterul infecțios al hepatitei și cirozei, prezența complicațiilor hipertensiunii portale pot duce la: depresie; izolare; probleme la locul de muncă / dificultatea de a găsi un loc de muncă; stigmatizare socială [17, 47, 59]. Stigmatizarea frecvent este asociată cu creșterea anxietății și depresiei, cu înrăutățirea calității vieții și dificultatea de a le face față. O evaluare a 15 studii observaționale, care au comparat calitatea vieții bolnavilor cu hepatopatii cu a persoanelor sănătoase a constatat scăderi semnificative ale valorilor mediane în cazul funcționalității fizice (-20,5%), stării generale de sănătate (-19,6%), vitalității (-14,4%), durerilor corporale (-13,7%) și sănătății mintale (-10%) [35]. Constatăm deci, că sechelele bolii hepatice cronice (BHC), precum și complicațiilor ei evolutive, principala cauză de invaliditate, au un impact deosebit asupra funcționalității individului și sunt corelate cu un prognostic mai rezervat și cu un nivel al calității

vieții mai scăzut. Este dificil de a traduce în termeni reali, economici ce costuri a generat BHC dar trebuie subliniată totuși magnitudinea acestora. Studiile de specialitate [4, 7, 22, 28, 30, 50, 56] demonstrează că cele mai mari costuri sunt generate de cheltuielile de spitalizare (necesare datorită complicațiilor, tratamentului sindromal complex hepatotrop și de durată, perioadelor de exacerbare, intervențiilor chirurgicale paliative, urmate de cele cu terapia antivirală și imunosupresorie posttransplant hepatic, precum și cu invalidizarea anticipată a acestor bolnavi. Actualmente se constată o preocupare a forurilor științifice medicale de a stabili un algoritm eficient de diagnostic, de a implementa protocoale terapeutice și de a realiza un management adecvat al complicațiilor cu analiza calității vieții a acestor pacienți [7, 12, 24, 28, 47, 64, 71, 76]. Activitatea de cercetare este orientată pe de o parte, către elucidarea mecanismelor patogenetice ale hepatopatiilor cronice și, pe de altă parte, către evaluarea unor metode de diagnostic și tratament rigurose și comparativ urmărit în timp. La ora actuală există un consens general că tratamentul bolii cronice hepatice se face diferențiat, în funcție de tipul și stadiul bolii (antifibroze hepatice, corticoizi, interferon, antiviralele, propranolol, norfloxacină, diuretice, paracenteza, albumina) și este un factor extrem de important, atât ca eficiență pe simptomele bolii cât și ca profil al efectelor secundare [10, 11, 24, 28, 64, 71]. Abordările terapeutice moderne [3, 10, 18, 23, 25, 26, 34, 37, 38] implică o intervenție de tip multimodal (tratament medicamentos, endoscopic și intervenții chirurgicale), care să vizeze atât menținerea unui grad de funcționare maxim posibil, gestionarea optimă a simptomelor bolii și a consecințelor acesteia cât și creșterea calității vieții la pacientul cirotic. E știut că simptomele asociate cu hepatitele până în faza cirozei compensate pot fi rezolvate numai prin vindecarea cu tratament antiviral [30, 31, 34, 47, 49, 71]. În prezent, în R. Moldova, circa 400 de persoane, care suferă de boli hepatice, beneficiază de tratament antiviral compensat. Anual, pentru un pacient bolnav de hepatita C, costul tratamentului este de 20 000 de dolari, iar, în ultimii ani, în programul național de tratament au fost incluși și copiii de la 7 ani [10, 11]. Important însă de subliniat că, deși calitatea vieții pacienților cu hepatopatii cronice difuze preocupă în cel mai înalt grad clinicienii implicați în acest domeniu, puține studii și-au propus să evalueze în ce măsură noile strategii terapeutice, diferitele compartimente de îngrijire terapeutică se reflectă în percepția acestor pacienți asupra calității vieții. Nu există încă un consens privind dimensiunile și indicatorii calității vieții la pacienții cirolici operați pentru hipertensiune portală și nici dovezi clare privind eficacitatea tratamentelor actuale din această perspectivă dar eforturile actuale ale cercetătorilor sunt orientate către elucidarea acestor aspecte, spre găsirea unor metode de diagnostic sensibile, specifice, ieftine și ușor aplicabile în practica medicală. Scorurile generale de evaluare a funcționalității Child și Meld și chestionarul de evaluare a calității vieții SF36 s-au dovedit a fi instrumente utile în cuantificarea acestor parametrii, folosirea lor de rutină la pacientul cu ciroză hepatică fiind argumentată [5, 7, 11, 22, 34, 45, 60, 66, 73]. Trebuie însă subliniat, că evoluția clinică a pacienților cu ciroză este adesea complicată de un număr de modificări importante. Acestea includ hipertensiunea portală și consecințele sale (respectiv varicele gastro-esofagiene, ascita și splenomegalia cu hipersplenismul hematologic secundar), encefalopatia hepatică, peritonita bacteriană spontană,

sindromul hepatorenal și carcinomul hepatocelular [3, 4, 41, 58, 63, 70, 76]. Practica zilnică ne aduce frecvent în contact direct cu asemenea cazuri, la care asistăm uneori neputincioși la evoluția progresivă, nefavorabilă spre insuficiență hepatică ireversibilă și deces [5, 7, 10, 37, 42, 54, 55, 56, 63, 70, 76]. În consecință, este înțeles din ce în ce mai mult faptul că pe lângă măsurarea rezultatelor în termenii simptomelor și ai altor aspecte ale funcționării, atunci când se compară diverse abordări terapeutice, perspectiva pacienților asupra tratamentului și modului de administrare are o mare importanță iar rezultatele acestuia pot și trebuie evaluate multidimensional, cu ajutorul chestionarelor hepatice specifice, prin tehnici ce țin de psihometrie și sociologie [22, 30, 47, 48, 60, 62, 65, 66]. O revizuire recentă sistematică a demonstrat că tratamentul pacienților cirofici cu hipertensiune portală secundară reprezintă un efort multidisciplinar care combină două sau mai multe discipline clasice: hepatologia, endoscopia și chirurgia [5]. La nivel mondial sunt aprobate și puse la dispoziția pacienților și a medicilor noi terapii antivirale în tratamentul hepatopatiilor cornice [10, 30, 47, 49, 52, 55]. Studii de calitate vieții pacienților care au suferit un tratament au arătat că medicația antivirală are un impact enorm asupra acesteia, comparativ cu pacienții netratați [15, 20], aduc avantaje uriașe pacienților, iar pentru unii dintre ei reprezintă ultima lor șansa de vindecare, respectiv cresc de aproximativ 2 ori șansele de vindecare la pacienții care nu au fost tratați cu niciun fel de terapie și de 3 ori la pacienții care au fost tratați anterior, dar nu au răspuns la terapia standard. Trebuie subliniat însă că în timpul tratamentului antiviral adesea asistăm la reducerea calității vieții pacientului, lucru explicat prin efectele secundare numeroase la interferon care includ febra, durere musculară, fatigabilitate, depresie, agresiune, impotență, căderea părului și eczemă [30, 47, 49, 52]. Aceste efecte secundare afectează viața de familie, lucrul și altele aspecte a vieții zi de zi. Apariția, în special la primele administrări de peginterferon, a efectelor secundare, uneori extrem de dificil de suportat de către pacient, impune un efort suplimentar din partea medicului curant, acela de a explica în detaliu semnificația diverselor tulburări posibile, atât înaintea primei injecții, cât și ulterior, la apariția acestora [47]. Efectul psihologic de încurajare a bolnavului pentru a depăși disconfortul generat de efectele adverse este esențial pentru succesul menținerii complianței pacientului pe o perioadă adecvată de tratament. Literatura medicală a ultimilor ani [3, 19, 28, 63, 77] consemnează o modificare importantă în atitudinea terapeutică în cazul pacienților cu hipertensiune portală prin ciroză hepatică. Chirurgia hipertensiunii portale prin ciroză este o chirurgie de graniță, în care sunt implicate mai multe specialități [5]. În unele situații clinice particulare tratamentul chirurgical oferă singura speranță de vindecare a pacientului cirotic asociat cu diverse complicații ale hipertensiunii portale [4, 23, 25, 56, 63, 66]. Progresele înregistrate în tehnica chirurgicală, precum și în managementul pre- și postoperator al acestor pacienți au crescut mult siguranța chirurgiei hepatice [4,5]. Înafara de rezultatele supraviețuirii postoperatorii la distanță, calitatea vieții pacienților supuși acestei chirurgii "agresive" a început să capete o importanță crescândă în plan general, făcându-se multe eforturi în încercarea de a standardiza atitudinea chirurgicală și în stabilirea tipului optim de operație care să ofere cele mai bune rezultate în timp atât sub raport subiectiv-simptomatic, cât și obiectiv [22, 36, 37, 38, 52, 65, 66]. Se știe că, de cele mai multe ori, decizia terapeutică este rezultatul cântăririi unor bene-ficii

în raport cu efectele nedorite ale aceluia tratament. Plecând de la aceste observații, încercarea de a ajusta radicalitatea intervenției chirurgicale în concordanță cu factorii de prognostic și prezența comorbidităților pacientelor pare a fi una din cele mai bune strategii pentru a reduce incidența complicațiilor și severitatea lor [5, 70]. Dezvoltarea rapidă a tehnologiei conexe actului operator, explorările imagistice pre și intraoperatorii, la care se adaugă posibilitatea explorării rezervei funcționale hepatice, au determinat ameliorarea evidentă a rezultatelor cu o mortalitate admisă [20, 21, 26, 38, 56, 61, 70]. Amploarea intervenției chirurgicale trebuie întotdeauna dimensionată în raport cu caracterul radical sau paliativ al acesteia. În fazele avansate ale bolii apare ascita ireductibilă, care mult agravează parametrii calității vieții și numai intervenția chirurgicală poate oferi o paliativă optimă la pacienții cu ciroză hepatică parenchimatous decompensată. În plus, numeroși cirofici prezintă comorbiditate psihiatrică și tulburări psihologice. Odată cu îmbunătățirea managementului pacienților cu ciroză hepatică, cu introducerea tratamentului paliativ endoscopic sau chirurgical intervențiile terapeutice moderne aduc un plus de eficiență și avantaje de necontestat față de metodele tradiționale [5, 17, 22, 38, 46, 46, 56, 61], ameliorează calitatea vieții pacienților cu hipertensiune portală prin ciroza. Evaluarea calității vieții pacienților ajută profesioniștii să aleagă între diferite tratamente alternative, să informeze pacienții asupra efectelor posibile ale diferitelor intervenții chirurgicale și în luarea unor decizii dificile, să monitorizeze efectele terapeutice din punctul de vedere al pacientului, al evoluției bolii, precum și să elaboreze proto-coale terapeutice eficiente și adecvate [9, 27, 48, 59, 64, 73]. În anumite situații, se poate recurge la transplantul hepatic, cu rezultate încurajatoare, atât sub aspectul prelungirii vieții pacientului, cât și al calității ei [26, 38, 44]. Ratele de supraviețuire a pacienților de aproximativ 85% după primul an și de 75% la cinci ani după transplant au fost raportate în Registrul Transplant Hepatic European [www.eltr.org]. Amintim ca introducerea transplantului de ficat în R. Moldova a reprezentat un moment crucial în dezvoltarea chirurgiei hepatice autohtone și a transplantului. Primul transplant hepatic (TH) cu supraviețuire a fost realizat în Departamentul de chirurgie hepato-bilio-pancreatică de prof. V. Hotineanu și echipa sa în februarie 2013. Experiența acumulată la nivel mondial relevă că eficacitatea, efectele secundare, impactul tratamentului asupra vieții pacientului și indicațiile transplantului hepatic trebuie reevaluate periodic, pentru fiecare pacient în parte [45]. Importantă crucială o are pregătirea psihologică preoperatorie și asistența psihologică postoperatorie precum și estimarea factorilor care influențează legătura calității sănătății vieții la pacienți cu transplant hepatic. Trebuie însă subliniat că transplantul hepatic reprezintă un important factor de stres. Pregătirea, teama de operație și de rezultat, viața cu un ficat nou, împreună cu întreg corolarul emoțional pentru pacient și familie, sunt de natură să modifice masiv stilul de viață. Calitatea vieții este de aceea alterată înainte și imediat după transplant, dar se îmbunătățește evident dacă operația a fost realizată cu succes. Dintre complicațiile generale ale transplantului hepatic notate în literatura de specialitate trebuie menționate în special complicațiile neurologice [44]. Incidenta acestora este estimată a fi între 2,8 și 47% din pacienți [38]. Manifestările apar, de regulă, în primele trei luni post-TH, având o gamă diversă, de la alterări discrete ale statusului mental, deficite focale până la convulsii, comă și deces [45]. Tulburările neuropsihice survin

pe fondul alterărilor deja existente la candidații cu boală hepatică în stadiu terminal (encefalopatie hepatică sau și portal-hipertensivă). Spectrul problemelor neuropsihice variază de la tulburări cognitive discrete, disfuncții sexuale, alterări ale ritmului circadian, la delir și tulburări ale conștiinței [47]. Simptomele apar în medie la 3-7 zile post transplant; chiar după rezoluția simptomelor evidente, pentru mai multe săptămâni pot persista tulburări psihice discrete (care trebuie căutate activ), memoria și capacitatea de concentrare fiind ultimele reabilite. Modificări ale statusului psihic al pacienților cu TH au fost remarcate și în seria noastră. Datele expuse motivează necesitatea elaborării unei cercetări specializate, consacrate studiului problemelor evaluării impactului transplantului hepatic asupra calității vieții posttransplant și rezultatelor acestuia [38, 44, 45]. Analiza efectelor tratamentelor sau bolii, din punctul de vedere al pacientului, precum și în determinarea nevoilor pacientului de suport psihic, fizic și social pe durata îmbolnăvirii conferă intervenției chirurgicale perspectiva multidimensională a unui act care ține seama atât de dezideratul primar, de ameliorare sau de ștergere a simptomatologiei, cât și de respectarea pacientului ca persoană, luând în calcul toate aspectele importante ale vieții acestuia [26, 38, 44]. Uneori

chiar din interviul cu pacientul putem obține date prețioase pentru luarea unei decizii terapeutice care să aducă beneficii atât în ceea ce privește evoluția bolii cât și în ceea ce privește calitatea vieții.

În sumar, recunoașterea și urmărirea calității vieții pacienților cirofici chirurgical asistați a devenit o condiție necesară în practica medicală. Studiile de calitate a vieții trebuie să cuantifice statutul pacienților atât în perioada imediată postoperatorie cât și la distanță. Trebuie subliniat că la ora actuală, pe o patologie atât de des întâlnită cum este ciroza hepatică, lipsesc date care ar studia complex impactul bolii și a tratamentului acesteia asupra tuturor aspectelor vieții. Nu avem un program național de screening postterapeutic corelat cu indicii calității vieții și nu este cuantificat efectul diferitor gesturi terapeutice asupra calității vieții. În acest sens sarcina specialistului nu este doar aceea de a identifica terapia adecvată pacientului cu ciroză hepatică, ci și de a sprijini în managementul „social”. În literatura de specialitate nu există un consens privind factorii cauzali care negativ influențează calitatea vieții pacienților cu ciroză și hipertensiune portală asociată. Problema calității vieții pacienților cirofici, chirurgical asistați pentru hipertensiune portală, practic nu este studiată.

Bibliografia

1. Adina Karner –Huțuleac Aspecte etice ale cercetării calității vieții pacienților cronici. Revista Română de Bioetică. Vol. 11, Nr 1. 2013. Pag. 79-82.
2. Bhangui P, Laurent A., Amathieu R., Azoulay D. Assessment of risk for non-hepatic surgery in cirrhotic patient. Jurnal de Hepatology, 2012, Vol. 57, pag. 874-884
3. Cazacov V., Hotineanu V., Gherghelieju P., Guțan V. Particularități și controverse în abordarea hipersplenismului portal cirogen sever. Anale științifice V. IV, USMF „N. Testemițanu”. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2005, p. 57-62.
4. Cazacov V. Considerații clinico-morfologice și terapeutice în splenopatia portală. Chișinău, 2012, 133 p.
5. Cazacov V. Impactul chirurgical asupra raportului morfo-funcțional al splenopatiei portale cu component autoimun secundar hipertensiunii portale. Rezumat teză de doctorat. Chișinău, 2013, pag. 3 -50.
6. Constantinescu R., Vicol MC. Tratamentul antiviral în hepatitele B și C – mai mult decât un demers terapeutic. Revista Română de Bioetică, 2009, Vol. 7, Nr. 3, pag. 65-68
7. Corneci Dan. Managementul perioperator al pacientului cu insuficiență hepatică. Actualități în ATI și medicina de urgență. Timișoara, 2005, 54 p.
8. Cotârla L. Posibilitățile de optimizare a calității vieții la bolnavi renali, dializați cronic. Rezumat teză de doctorat. Sibiu, 2009, 22p.
9. Diaconu C.G. Anchetă asupra autoevaluării calității vieții pacienților cu insuficiența renală conică în stadiu de dializă AMT, vol II, nr. 4, 2010, pag. 99-103
10. Dumbravă V-T. Hepatologie. Ghid practic național. Chișinău, 2005.
11. Dumdrava V., Romanciuc I., Țurcan S. Tulburările funcționale gastrointestinale. Criteriile de la Roma III. Arta Medica, 2007, Nr.2(23), pag.30-34
12. O.M.S., - Les buts de la Santé pour tous. La politique de santé de l'Europe. Version actualisée. Copenhague, 1991.
13. Foster G. R. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality life in absence of cirrhosis / G. R. Foster, R. D. Goldin, H. S. Thomas // Hepatology. — 1998. — Vol. 27. — P. 209–212.
14. Foster G.R. Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C. Journal of viral hepatitis. 2009, 16. pp. 605-611.
15. Grozăvescu R. Dimensiunile și indicatorii calității vieții copiilor și adolescenților cu psihoze, Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România, SNPCAR 2009 - vol. 12 - nr. 4, pag. 26-40.
16. Heidarzadeh A. Quality of life in chronic hepatitis B and C patients / A. Heidarzadeh, M. Yousefi-Mashhour, F. Mansour-Ghanaei [et al.] // Journal of hepatitis. — 2007. — Vol. 7, N 2. — P. 67–72.
17. Heidarzadeh A., Yousefi-Mashhour M., Mansour-Ghanaei F., et al. Quality of life in chronic hepatitis B and C patients. Journal of hepatitis. V.7, I.2. 2007. pp. 67 – 72.
18. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova Nr. 90 din 13.02.2012 privind aprobarea Programului național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016, publicat: 17.02.2012 în Monitorul Oficial Nr. 34-37 art. Nr. 11
19. Hotineanu V., Cazacov V., Dumbravă V., Brănzea Gh. Atitudinea chirurgicală în hipersplenismul secundar hipertensiunii portale cirofice, Curier Medical, 1997, nr.2, p.4-7.
20. Hotineanu V., Cazacov V. Soluție tehnică de necesitate pentru omentopexie în tratamentul hipertensiunii portale. Materialele congresului IX al Asociației Chirurgilor din RM, 2003, p.35-69
21. Hotineanu V., Cazacov V., Țâmbală C., Cuțitaru I., Cotoșneț A., Darii E. Importanța metodelor imagistice moderne în diagnosticul hipertensiunii portale și splenopatiei portal hipertensive cirogene. Arta Medica 2010 Nr. 3. (42), p. 37-3
22. Hotineanu V., Cazacov V., Anghelici Gh., Dumbrava V.T. Hipertensiunea portală la adulți. Protocol clinic național. Chișinău, 2009. 36p.
23. Hotineanu V., Cazacov V., Casnaș V. Sindromul hipertensiunii portale. În: Indicații metodice. 2002, p. 3-31.
24. Hotineanu V., Cazacov V., Cazac A. și alții. Noi abordări chirurgicale ale hipersplenismului portal cirogen autoimun. În: Proiect științific în cadrul programului de stat "Hepatitele și cirozele, profilaxia și metode avansate de tratament". Academia de Științe a Republicii Moldova. Chișinău, 2009, p. 3-41.
25. Hotineanu V., Cazacov V., Dumbrava V., Moscalu Iu. Hipersplenismul portal – atitudine terapeutică în Clinica 1 Chirurgie. Arta Medica, Nr. 4(25), 2007 :68-69
26. Hotineanu V., Cazacov V., Gasnaș V. Sindromul hipertensiunii portale. Recomandări practice. Chișinău, 2002, 32 p.

27. Hsu P. C. Health Utilities and Psychometric Quality of Life in Patients With Early- and Late-Stage Hepatitis C Virus Infection / P. C. Hsu, C. A. Federico, M. Krajden, E. M. Yoshida [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Jun 16. — Pag. 1440–1446.
28. 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.
29. Jain, A., Brody, D., Hamad, I., Rishi, N., Kanal, E., Fung, J. Conversion to neofor for neurotoxicity after primary adult liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation*, 2000, 69:172.
30. Lencu M. Tratatamentul hepatitei și cirozei hepatice virale A și B: mijloace terapeutice, criteria de elegibilitate și urmărire. *Clujul Medical*, 2010, Vol. LXXXIII-Supliment, pag.8-12
31. Marcellin P. Hepatitis B and hepatitis C in 2009. *Liver International*, 2009; 29 (s1): 1 – 8.
32. Marius D. C. Interrelații anatomoclinice în studiul morfologic al hepatopatiilor cronice inflamator distrofice. În: *Rezumat teză de doctorat*. 2012, p. 5-35
33. Mucci S, Citero V., Gonzalez A., et al. Adaptação cultural do Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) para população brasileira. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2010, 26(1):199-205.
34. Noi abordări ale Sănătății Publice și Managementului în Regiunea Europeană a Organizației Mondiale a Sănătății/Cristina Maria Borzan. Cluj-Napoca : Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", 2007. 254 p.
35. Orr G.O., Homer T., Newton J., et al. Health related quality of life in people with advanced chronic liver disease. *Journal of Hepatology* 2014, Vol.61, pag. 1158-1165
36. Popa M., Vasilescu C. Splenectomy minimal invazivă la pacientul cirotic. *Chirurgia*, 105(1):15-20.
37. Popovici A., Grigoriu G. Splenectomy: indicații medico-chirurgicale. *București*, 1995, p.3-252.
38. Popescu I., Turbule D., Ionescu M. și alții. Transplantul hepatic - consideratii asupra a 8 cazuri operate în anul 2000. *Chirurgia (Bucur.)*, 2001, 96:453.
39. Rodger A.J., Jolley D., Thompson S.C., et al. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999; 30: 1299 – 1301.
40. Schulz KH, Kroencke S, Ewers H, Schulz H, Younossi ZM. The factorial structure of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ). *Qual Life Res* 2008; 17: 575-584
41. Seeff L.B. The history of "the natural history" of hepatitis C (1968 – 2009). *Liver Int.* 2009; 29 (1): 89 – 99.
42. Soblonslidsuk A., Silkapit C., Konqsakon R., et al. Factors influencing health related quality of life in chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2006; 12 (48): 7786 – 7791.
43. Sumskiene J. Disease specific health-related quality of life and its determinants in liver cirrhosis patients in Lithuania / J. Sumskas, L. Sumskas, D. Petrauskas, L. Kupcinskas // *World. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12 (48). — P. 7792–7797.
44. Strouse, T. B. - Neuropsychiatric outcomes in liver transplantation. Sub redactia: Busutill, R.W. și Klintmalm, G.B. *Transplantation of the liver*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996, pag. 659-664.
45. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol* 2007; 60: 34-42
46. Tomikawa M, Akahoshi T, Sugimachi K. Laparoscopic splenectomy may be a superior supportive intervention for cirrhotic patients with hypersplenism. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Feb;25(2):397-402.
47. Formann E., Steindl-Munda P., Hofer H., W. Продолжительное наблюдение больных хроническим гепатитом В, у которых был достигнут устойчивый вирусологический ответ на фоне различных схем интерферонотерапии. <http://www.hv-info.ru/info/statyi/gepatit-s/222-gepatit-s-uvo.html>
48. Foster G.R. Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C. *Journal of viral hepatitis*. 2009, 16. pp. 605-611.
49. Veldt B.J., Saracco G., Boyer N. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy // *Gut.* – 2004. – V.53 – P.1504–1508.
50. Vulcu, L. Precup, I. – „Introducere la necesitatea unei priviri economice asupra sănătății”, *Rev. Acta Medica Transilvanica, Sibiu*, nr. 1, 1998, p.32-38
51. Younossi Z., Kallman J., Kincaid J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology*. 2007; 45 (3): 806 – 816.
52. Алексов О. Особенности диспансеризации и ведения больных после комплексного консервативного и хирургического лечения диффузных заболеваний печени в поликлинических условиях Автореферат к. М. Н., Великий Новгород, 2006, стр. 3-23
53. Алексеева А.С. Клинико-морфологические проявления хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии во взаимосвязи с психологическим профилем и качеством жизни пациентов: Автореф. Дис. Д-Ра Мед. Наук. Томск, 2010. 42 С.
54. Анализ летальности у больных циррозом печени / Г.И. Сторожаков, Н.Н. Мерзликина, И.Г. Федоров и др. // *Российский Медицинский Журнал.* -2009.-№4.-С. 10-14.
55. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Кузьмина О.С., Трофимова М.Н. Стратегии лечения цирроза печени. *Клиницист*, № 4, 2006, с.68-73.
56. Бойко В.В. Портальная гипертензия и ее осложнения. Харьков, 2008.
57. Буеверов А.О. Гастроэнтерология, базирующаяся на доказательствах. // *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.* – 2002. – №4. – Т.12. – С.45-49
58. Гарбузенко Д.В. Факторы риска внепечёночных абдоминальных операций у больных циррозом печени // *Хирургия. Журнал Им. Н.И. Пирогова* - 2013.-№ 8. - С. 86-92.
59. Григорьева И.Н., Романова Т.И. Методологические аспекты исследования качества жизни в современной медицине // *клинико-эпидемиологические и этнокологические проблемы заболеваний органов пищеварения*. Красноярск, 2005. С. 364—371
60. Дудник О. В. Качество жизни и возможности его улучшения у больных хроническими гепатитами В и С. М., 2013, стр. 2-21
61. Дзидзава И.И. Отдаленные результаты хирургической коррекции портальной гипертензии и прогностические факторы выживаемости у больных циррозом печени Автореферат диссертации д. М. н. Санкт-Петербург, 2010, с.1-38.
62. Задорожная О. В. Адаптация и качество жизни пациентов страдающих шизофренией с сопутствующим поражением печени вирусной этиологии. Диссерт к м н Томск, 2014, стр 1-39
63. Ким И.Н. Коррекция гиперспленизма у больных с синдромом портальной гипертензии. Дисс. канд. Мед. Наук. Новосибирск, 2009.
64. Левитан Б.Н., Колчина В.П., Дедов А.В. Проблема выживаемости и причины летальности при циррозах печени по результатам длительного проспективного наблюдения // *Южно-Рус. Мед. Журн.* 1999. № 2. С. 76-78
65. Машенко И. В. Метод Оценки Индивидуального Качества Жизни. Минск, 2012
66. Назыров Ф. Г., Девятов А. В., Бабаджанов А. Х., Мардонов Л. Л. Анализ качества жизни больных циррозом печени с портальной гипертензией после портоси-

- темного шунтирования. *Bulletin of experimental and clinical surgery*, 2012, том. 3, С. 509-516
67. Никушкина И.Н. Состояние портально-печеночного кровотока при хронических диффузных заболеваниях печени (Межорганные И Гемодинамические Взаимоотношения)// Дисс. Д.М.Н. М., 2007. 415 С.
68. Новик А.А., Ионова Т.И.. «Руководство По Исследованию Качества Жизни В Медицине», С-Питербург, 2002 г. С.15-40
69. Орлов В.А., Гиляровский С.Р. Проблемы Изучения Качества Жизни В Современной Медицине. М.: Б. 1992.
70. Рачковский М. И. Прогнозирование выживаемости при циррозе печени различной этиологии: Автореф. Дисс. Д-Ра Мед. Наук. Томск, 2009. - 39 С.
71. 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.
72. Романова Н.В. Клинико-лабораторные особенности, психологические аспекты личности и уровень качества жизни у пациентов с печеночной энцефалопатией на фоне хронических заболеваний печени: Автореф. Дис.Канд.Мед.Наук.,Спб., 2007. 24 С.
73. Рутгайзер Я. М., Михайлов А.Г. Возможности оценки качества жизни больных в гастроэнтерологической практике // *Клин. Мед.*— 1999.— № 3.С. 35—38.
74. Сенкевиц Н.Ю., Белявская А.С. Качество жизни — предмет научных исследований в пульмонологии // *Терапевт. Арх.* 2000. Т. 72, № 2. С. 35-38.
75. Сыркин А.Л., Печорина Е.А., Дриницина С.В. Определение качества жизни у больных ишемической болезнью сердца — стабильной стенокардией напряжения // *Клинич. Медицина.* 1998. № 6. С. 52—57.
76. Хазанов А.И. Из полувекового опыта наблюдения за больными циррозом печени // *Рос. Журн. Гастроэнтерологии, Гепатологии и Колопроктологии.* 1998. Т. 8, № 2. С. 50—56.
77. Шахгильдян И.В. Гепатиты В, С И Д – Проблемы диагностики, лечения и профилактики. – М.: 2001. – С. 381 – 384.