

CZU: 616.36-004:616.149-008.331.1+615.225.2

**OPTIMIZAREA TRATAMENTULUI COMPLEX
AL PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ**

**Nicolae BODRUG, Doina BARBA, Irina COȘCIUG,
Natalia Antonova, Elena TOFAN,
Suzana CHISTOL, Ion Ivasco,**
Departamentul Medicină Internă,
Disciplina Boli ocupaționale,
USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Optimization of the complex treatment in patients with liver cirrhosis

The study was prospective, comparative, randomized and opened. By the simple random selection method, patients with liver cirrhosis with portal hypertension formed 2 groups: the basic group – patients who have administered the basic therapy in association with the preparation Tivortin; the control group – patients who received only the basic therapy. The objectives of the treatment of included in the study patients with cirrhosis and portal hypertension were: normalization of biochemical parameters, optimization of portal hypertension, reduction of the risk of decompensation and improvement of the quality of life.

Keywords: liver cirrhosis with portal hypertension, Tivortin, quality of life

Резюме

Оптимизация комплексного лечения пациентов с циррозом печени

Исследование было проспективным, сравнительным, рандомизированным, открытым. Путем простого метода случайного отбора пациенты с циррозом печени с портальной гипертензией составили 2 группы: основная группа – пациенты, которые

принимали базисную терапию, в ассоциации с препаратом Тивортин; контрольная группа – пациенты, получившие только базисную терапию. Целями лечения включенных в исследование пациентов с циррозом печени с портальной гипертензией были: нормализация биохимических параметров, оптимизация портальной гипертензии, снижение риска декомпенсации и улучшение качества жизни.

Ключевые слова: цирроз печени с портальной гипертензией, Тивортин, качество жизни

Introducere

Globalizarea problemelor condiționate de hepatopatii dictează necesitatea de a preciza particularitățile structurale, diagnosticul, reperate terapeutice și de profilaxie ale maladiilor hepatice [11]. Afecțiunile hepatice, având o incidență și o prevalență majore în lume, reprezintă o mare problemă de sănătate publică. Evoluția afecțiunilor hepatice are loc prin agravarea și persistența leziunilor hepatice, a căror consecință este dezvoltarea hipertensiunii portale (HTP), sindrom care poate spori morbiditatea și mortalitatea [8].

Hipertensiunea portală în ciroza hepatică reprezintă una dintre marile probleme ale patologiei gastroenterologice, de asemenea este o problemă de sănătate publică prin incidența crescută, severitatea complicațiilor și costurile pe care le presupune îngrijirea acestor pacienți [1, 3]. Cirozele hepatice fac parte din bolile aparatului digestiv, care ocupă locul VI (5,5%) în structura incidenței generale în Republica Moldova. Analiza datelor statistice ne demonstrează că incidența prin CH în anul 2014 s-a majorat cu 3,8%, comparativ cu anul 2009. Indicatorii de incidență și prevalență a morbidității prin hepatite cronice și ciroze hepatice pe anii 2014-2015 indică o situație alarmantă: 224,0 cazuri la 100 000 locuitori în 2014; 211,8 cazuri la 100 000 locuitori în 2015 și corespunzător prevalența: 2350,7 cazuri în anul 2014 și 2347,1 cazuri în 2015 [3].

Ciroza hepatică (CH) reprezintă stadiul final al majorității hepatopatiilor difuze și se caracterizează prin distrucție celulară cronică, deseori având un debut insidios, evoluție lentă și progresivă. Hipertensiunea portală este o consecință, cu prezența unei arhitectonici anormale, stând la baza complicațiilor clinice ale acestei maladii [1, 6]. De regulă, tratamentul necesar pacienților cu HTP asociată cirozei hepatice este unul complex și realizat multidisciplinar.

Importanța diagnosticului timpuriu și a administrării tratamentului complex bolnavilor cu ciroză hepatică asociată cu HTP, precum și al

modificărilor severe ale hemodinamicii portale, este definitorie, deoarece permite, prin măsuri curative, să fie ameliorate calitatea vieții acestui contingent de bolnavi gravi. În acest context, realizarea unui studiu clinic privind evaluarea răspunsului la tratamentul complex cu asocierea remediului Tivortin – Arginini hydrochlorridum este indispensabilă. Managementul diagnosticului și cel curativ adecvat al patologiei hepatice pot îmbunătăți cu certitudine prognosticul și pot spori durata vieții pacienților cirofici și reprezintă una dintre sarcinile majore în hepatologie [13].

În întreaga lume, maladiile hepatice ocupă un loc important printre cauzele pierderii capacității de muncă și ale mortalității. Se majorează numărul de pacienți cu leziuni cronice ale ficatului, răspândite în special la persoanele apte de muncă, ceea ce are un impact social și necesită elaborarea metodelor eficiente noi de tratament.

Actualmente, tratamentul hipertensiunii portale în ciroza hepatică include pe larg preparate medicamentoase ce conțin aminoacizi [14]. Aminoacizii sunt unitățile structurale din care sunt compuse toate tipurile de proteine. În prezent, unii aminoacizi sunt studiați mai profund, datorită acțiunii lor terapeutice, punând baza unei noi ramuri impresionante a medicinei. Aminoacizii sunt materialul de bază pentru sinteza proteinelor specifice țesuturilor, enzimelor, hormonilor peptidici și a altor compuși fiziologic activi. Citrarginina este o combinație din doi aminoacizi naturali – arginina (1 g) și betaina (1 g), sub formă de soluție pentru administrare orală.

Tivortin – Arginini hydrochlorridum este aminoacidul care participă la sinteza de proteine și aminoacizi; toate țesuturile utilizează arginina pentru biosinteza intranucleară și citoplasmatică. Acest remediu favorizează menținerea echilibrului de azot, excreția azotului în exces, este un component al unui șir de enzime și hormoni implicați în reglarea reacțiilor imunologice. Tivortin – Arginini hydrochlorridum este donator de oxid nitric (NO) – factor relaxant al endoteliului; de asemenea, este o substanță cu proprietăți biologice, un mediator al proceselor biochimice, un vasodilatator endogen puternic, citoprotector. El majorează fluxul de sânge arterial spre ficat, reduce rezistența venoasă în vena portă, îmbunătățește microcirculația hepatică, reduce hipoxia ficatului.

Betaina, ca agent lipotrop, facilitează mobilizarea grăsimilor din ficat și transportul de trigliceride, este implicată în biosinteza fosfolipidelor.

În cazul cantității insuficiente de betaină are loc acumularea excesivă de gliceride în hepatocite, ceea ce duce la degenerarea grăsoasă a ficatului. Betaina facilitează oxidarea grăsimilor acumulate în ficat, precum și utilizarea acestora.

Ionii de citrat care intră în componența preparatului Citrarginină posedă efect antiacid și au acțiune pozitivă asupra proceselor digestive în cazul acidității crescute a sucului gastric, previn garguimentele, greața, voma, disconfortul în epigastru, normalizează scaunul. În consecință, proprietățile principale ale Citrargininei sunt corecția metabolismelor proteic și lipidic în ficat, precum și restabilirea proceselor microcirculatorii în ficat [12].

În prezent nu există o schemă unică de tratament, însă există algoritme terapeutice care au ca scop diminuarea sau eliminarea factorilor de risc. Tratamentul trebuie să fie complex, să includă modificarea stilului de viață, indicarea aminoacizilor la necesitate, precum și a medicamentelor ce ameliorează funcția hepatică.

Spectrul larg de medicamente cu acțiune asupra diferitor factori patogenici și lipsa unei abordări unice a terapei patologiei date argumentează necesitatea cercetărilor, cu scopul aprecierii eficienței diferitor preparate farmacologice și al optimizării schemelor de tratament existente.

Scopul studiului a fost cercetarea comparativă a eficienței clinice a remediei Tivortin – Arginini hydrochlorridum la pacienții cu hipertensiune portală în ciroza hepatică și aprecierea influenței lui asupra dinamicii simptomelor clinice, stării funcționale a ficatului, cu evaluarea parametrilor sindroamelor citolitic și colestatic ale funcției de sinteză proteică a ficatului.

Material și metode

În studiu a fost incluși 38 de pacienți cu diagnosticul de „ciroză hepatică cu hipertensiune portală”, care s-au tratat în Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova pe parcursul anilor 2016-2017. În funcție de tratamentul administrat, bolnavii au fost divizați în două etanșioane: primul grup a cuprins 24 de bolnavi cu administrarea tratamentului asociat cu Tivortin – Arginini hydrochlorridum, soluție perfuzabilă 4,2% 100 ml; al doilea grup a inclus 14 bolnavi cu tratament tradițional, fiind investigați complex clinic, prin teste de laborator și imagistic.

Vârsta medie a pacienților din lotul de bază a constituit $58,4 \pm 4,7$ ani și nu s-a deosebit semnificativ de vârsta pacienților din lotul de control

– $62,7 \pm 4,7$ ani ($p > 0,05$), iar distribuția pe sexe a fost: femei – 24 (64%), bărbați 14 (36%). Deoarece ciroza hepatică este o maladie care afectează atât populația urbană, cât și cea rurală, în ambele loturi de studiu nu a fost stabilită o diferență semnificativă privind ponderea pacienților conform mediului de trai ($p > 0,05$).

Diagnosticul de „ciroză hepatică cu hipertensiune portală” a fost stabilit după colectarea minuțioasă a acuzelor pacienților, anamnezei bolii și a vieții, analiza datelor obiective, de laborator și instrumentale, endoscopiei, scintigrafiei, Fibroscanului.

Studiul stării funcționale a ficatului s-a efectuat pentru determinarea indirectă a gradului de activitate a procesului patologic în ficat prin evaluarea sindroamelor biochimice de bază: citolitic, colestatic și inflamator mezenchimal (proteina totală și fracțiunile proteice, bilirubina, testul cu timol, glucoza, transaminazele, fosfataza alcalină, GGTP, amilaza, electroliții, fibrinogenul, ureea) prin metode standardizate. De asemenea, la pacienți s-a studiat lipidograma, cu determinarea colesterolului total (CT), trigliceridelor (TG), lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL), cu densitate joasă (LDL); s-a calculat coeficientul aterogenității.

Pentru stabilirea diagnosticului s-a efectuat studiul virusologic al sângelui prin metoda imunofluorescentă (ELISA) și reacția de polimerizare în lanț (PCR). Tuturor pacienților li s-au efectuat teste cu determinarea anticorpilor și markerilor virali pentru excluderea hepatitelor virale, inclusiv ADN-PCR pentru VHB și ARN-PCR pentru VHC.

Gradul depresiei hepatice la pacienții incluși în cercetare a fost cuantificat folosind scorul Child-Pugh (bilirubina totală, albumina serică, protrombina, encefalopatia hepatică, ascita).

Ecografia abdominală complexă s-a efectuat strict pe stomacul gol cu ajutorul aparatului ultrasonografic *Logic-400* (US) cu emițătorul convex, la frecvența de 3,5 MHz, și a inclus studiul ultrasonografic în timp real în regimul B cu mapare Doppler color și utilizarea Doppler-efectului pentru studiul vaselor hepatice. În timpul studiului s-au înregistrat dimensiunile organelor (ficat, vezica biliară și căile biliare, splina, pancreasul), forma lor, contururile și structura ecografică (omogenitatea, granularitatea ficatului), ecogenitatea țesutului hepatic, prezența ecogenității majorate sau scăzute a țesutului și vaselor hepatice, starea desenului vascular hepatic, particularitățile

de vizualizare și mărirea lor, diametrul venelor portală și splenică.

Esofagogastroduodenoscopia a fost investigația obligatorie la toți pacienții pentru excluderea varicelor esofagiene și gastrice, manifestări ale hipertensiunii portale.

Remediul Tivortin – Arginini hydrochloridum fiind un donator de oxid nitric, citoprotector, antioxidant, detoxifiant și protector hepatic, reduce nivelul amoniacului și al celorlalți derivați toxici de azot din organism, prin metabolizarea lor hepatică în uree, mai puțin toxică, ce se elimină prin urină și stimulează metabolismul energetic al celulei musculare prin participarea la sinteza hepatică a creatinei cu rol în contracția musculară. Este un anabolizant – menține masa musculară prin participarea la sinteza proteinelor. Preparatul a fost administrat o dată în zi, în doză de 100 ml 4,2%, timp de două săptămâni.

Rezultate și discuții

Studiul a fost unul prospectiv, comparativ, randomizat, deschis. Prin metoda de selecționare aleatorie simplă, pacienții au format două loturi: lotul de bază – 28 de bolnavi cărora li s-a administrat terapia de bază suplinită cu preparatul Tivortin – Arginini hydrochloridum, soluție perfuzabilă 4,2% 100 ml în zi; lotul martor – 16 pacienți care au primit doar terapie de bază. Durata tratamentului a fost de 4 săptămâni. Pentru fiecare pacient s-a completat o fișă individuală de evidență, adițional la documentele necesare. În fișa dată s-au înregistrat rezultatele monitorizărilor clinice, de laborator și ultrasonografice efectuate la examenul primar; la a 9-a zi – evaluarea criteriilor de includere/excludere; la 4 săptămâni de studiu – cercetarea eficacității și toleranței remediului. Eficacitatea clinică a tratamentului a fost stabilită prin consens de către medic și pacienți ca una din trei variante: *bună* (fără acuze), *satisfăcătoare* (plângeri minore), *absentă* (persistarea acuzelor primare, abandonarea tratamentului).

Tabloul clinic la pacienții din loturile de bază și martor până la începerea tratamentului era comparabil similar ($p > 0,1$). Administrarea diferitelor scheme de tratament a influențat evident evoluția simptomelor clinice la pacienții din lotul de bază versus lotul martor. Dinamica indicilor simptomelor clinice de bază pe parcursul terapiei s-a deosebit în funcție de tratamentul administrat, fapt care s-a comparat prin calcularea multiplicității acestora.

Dinamica simptomelor principale la pacienții cu ciroză hepatică asociată cu hipertensiune

portală a variat esențial pe parcursul studiului și a depins de schemele farmacoterapeutice aplicate, ceea ce se reflectă în diferențele rezultatelor obținute la finele tratamentului. Pe fundalul terapiei cu Tivortin – Arginini hydrochloridum, manifestările sindromului algic, și anume durerile în hipocondrul drept s-au diminuat de 8 ori (de la $2,6 \pm 0,3$ până la $0,2 \pm 0,1$ puncte, $p < 0,001$).

Până la inițierea tratamentului, la toți bolnavii incluși în studiu s-au atestat: slăbiciune generală, mărirea abdomenului în volum, meteorism, edeme periferice și eritem palmar, care aveau expresie practic identică. Administrarea remediului Tivortin – Arginini hydrochloridum pe fundalul tratamentului de bază inducea regresarea dereglărilor dispeptice la a 8-9-a zi de tratament, durata medie de jugulare fiind de $8,5 \pm 0,3$ zile, iar în lotul-martor – $11,0 \pm 0,5$ zile, datele fiind statistic autentice. La 80% pacienți din lotul de bază, către acest termen a dispărut slăbiciunea generală, s-au ameliorat dispoziția și capacitatea de muncă, iar în lotul-martor – numai la 50% din pacienți.

Rezultatele obținute la finele curei au relevat ameliorarea stării generale a pacienților, normalizarea somnului și apetitului, micșorarea intensității sindroamelor astenic și dispeptic. Comparând datele statistice, am observat îmbunătățirea stării pacienților clasei Child C (s-au redus de la 45% la 36%) și creșterea frecvenței clasei Child B de la 55% la 74%. Astfel, se constată un efect pozitiv al tratamentului aplicat printr-o ameliorare semnificativă a funcției hepatice.

Pe fundalul tratamentului de bază asociat cu Tivortin – Arginini hydrochloridum, soluție perfuzabilă 4,2% 100 ml, hepatomegalia s-a diminuat de la $2,4 \pm 0,3$ până la $1,5 \pm 0,3$ cm (de 1,5 ori, $p < 0,05$) și până la $0,4 \pm 0,12$ cm (de 6 ori, $p < 0,001$) după 4 săptămâni de terapie, respectiv. La pacienții din lotul-martor, care au folosit doar tratament de bază, hepatomegalia s-a redus de la $2,5 \pm 0,3$ până la $1,7 \pm 0,8$ cm (de 1,5 ori, $p > 0,1$) și până la $1,3 \pm 0,6$ cm (de 1,9 ori, $p > 0,1$) după 4 săptămâni de cură, respectiv.

Introducerea remediului Tivortin – Arginini hydrochloridum, soluție perfuzabilă 4,2% 100 ml, în schema terapeutică complexă a determinat diminuarea semnificativă a meteorismului la săptămâna a 4-a de $1,5$ ori (de la $1,7 \pm 0,2$ până la $1,1 \pm 0,1$ puncte; $p < 0,001$). De asemenea, s-a înregistrat, la a 4-a săptămână de tratament, reducerea eritemului palmar de 1,9 ori (de la $1,3 \pm 0,1$ până la $0,7 \pm 0,1$ puncte; $p < 0,001$).

Un criteriu important în aprecierea stării funcționale a ficatului la bolnavi sunt indicii bio-

chimici ai serului sangvin. Examenul biochimic al sângelui a decelat prezența markerilor sindromului citolitic – nivel majorat de ALT și AST în ambele loturi studiate.

Schemele terapeutice utilizate au avut efect similar în ceea ce privește sindromul citolitic, care s-a caracterizat prin nivelul mărit al enzimelor hepatice ALT și AST în sânge. După 4 săptămâni de tratament, s-a determinat diminuarea ALT de 1,8 ori (de la $75,5 \pm 3,7$ până la $41,2 \pm 3,9$ U/l, $p < 0,001$), a nivelului AST – de 1,6 ori (de la $70,4 \pm 3,6$ până la $40,2 \pm 3,6$ U/l, $p < 0,001$).

Nivelul bilirubinei de asemenea a fost majorat la 33 (84,8%) pacienți din lotul de bază și la 20 (57,0%), preponderent din contul fracției neconjugate. Conform datelor studiului efectuat, apreciem că la pacienții ce au folosit Tivortin – Arginini hydrochloridum, soluție perfuzabilă 4,2% 100 ml, acesta a avut un efect pozitiv asupra concentrației serice a bilirubinei totale, care a diminuat de 1,4 ori Activitatea enzimelor sindromului colestatic GGTP și fosfatazei alcaline a fost majorată și era egală cu $93,2 \pm 6,3$ un/l ($p < 0,05$) și $78,5 \pm 4,8$ un/l ($p < 0,05$), respectiv, la pacienții din lotul de bază și cu $96,4 \pm 6,5$ un/l ($p < 0,05$) și $77,2 \pm 4,6$ un/l ($p < 0,05$), respectiv, la pacienții din lotul-martor. Astfel, nivelul γ -glutamyltransferazei s-a normalizat în 25 (41,6%) cazuri, proba cu timol – în 17 (58,3%), la restul pacienților indicii rămânând majorați. Indicele protrombinic a rămas neschimbat în ambele loturi și a coincis cu valorile persoanelor condiționat sănătoase.

Tratamentul complex administrat a influențat pozitiv metabolismul proteic, ceea ce este confirmat de majorarea conținutului general de proteină și albumină, diminuarea globulinelor β și γ . A fost atestată scăderea de 1,7 ori a hiper-gamaglobulinemiei, majorarea de 1,5 a hipoalbuminemiei comparativ cu lotul-martor, în care au fost semnalate schimbări pozitive. Cantitatea generală de proteină s-a diminuat și a constituit $64,8 \pm 0,3$ g/l ($p > 0,1$) în lotul de bază versus $66,7 \pm 0,5$ g/l ($p > 0,1$) în lotul-martor.

Concomitent cu modificările clinice și ale indicatorilor sindroamelor citolitic, colestatic, hepatopriv, au fost studiați în dinamică indicii lipidogramei pe parcursul tratamentului.

Asocierea remediului Tivortin – Arginini hydrochloridum, soluție perfuzabilă 4,2% 100 ml, la tratamentul de bază al pacienților cu ciroză hepatică a influențat benefic dinamica concentrației totale a colesterolului în sânge. La pacienții din lotul de bază, tratați cu Tivortin – Arginini

hydrochloridum, soluție perfuzabilă 4,2% 100 ml, nivelul mediu al colesterolului total a scăzut semnificativ la finele săptămânii a 4-a de tratament – de la $7,84 \pm 0,25$ până la $6,61 \pm 0,27$ mmol/l (de 1,2 ori; cu 15,6%; $p < 0,001$). Tratamentul cu asocierea concomitentă a acestui preparat a influențat și dinamica trigliceridelor, care, deja la a 4-a săptămână de tratament combinat, s-au redus de la $3,01 \pm 0,28$ până la $2,11 \pm 0,28$ mmol/l (cu 30,0%; $p < 0,001$), iar la finalul tratamentului – până la $1,57 \pm 0,25$ mmol/l (de 1,9 ori; cu 59,4%; $p < 0,001$), LDL – de la $6,15 \pm 0,22$ până la $5,00 \pm 0,15$ mmol/l (cu 18,7%; $p < 0,001$), VLDL – de la $1,30 \pm 0,10$ până la $1,08 \pm 0,09$ mmol/l (cu 16,9%; $p < 0,05$), iar nivelul HDL s-a majorat de la $0,95 \pm 0,09$ până la $1,15 \pm 0,02$ mmol/l (cu 21,1%; $p < 0,05$).

Pe fundalul tratamentului administrat s-a înregistrat o dinamică pozitivă a indicelui de aterogenitate, care s-a diminuat de la $6,18 \pm 0,14$ până la $4,52 \pm 0,16$ u.c. (de 1,4 ori; cu 26,8%; $p < 0,05$).

Concluzii

1. Asocierea preparatului Tivortin – Arginini hydrochloridum, soluție perfuzabilă 4,2% 100 ml, la tratamentul complex standardizat al cirozei hepatice însoțite de hipertensiune portală, a avut un efect benefic asupra stării funcționale a ficatului.

2. Obiectivele tratamentului pacienților cirofici cu HTP incluși în studiu au fost normalizarea parametrilor biochimici, reducerea riscului de decompensare și ameliorarea calității vieții, ceea ce a fost obținut.

Bibliografie

1. Albano E. *New concepts in the pathogenesis of liver disease*. In: Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2014, Dec.; nr. 2(6), p. 749-759. PMID: 19090736.
2. Alisi A., Panera N., Nobili V. *The link between hepatosteatosis and cells of the immune system*. In: Hepatology, 2012, Apr.; nr. 51(4), p. 1472; author reply 1472-3. Comment on: Hepatology, 2010, Jan.; nr. 51(1), p. 130-141. PMID: 20373379.
3. Bellentani S., Scaglioni F., Marino M. et al. *Epidemiology and natural history of liver disease*. In: Dig. Dis., 2010; nr. 28(1), p. 155-161. PMID: 20460905.
4. Centis E., Marzocchi R., Di Domizio S. et al. *The effect of lifestyle changes in liver disease*. In: Dig. Dis., 2012; nr. 28(1), p. 267-273. PMID: 20460922.
5. Dassanayake A.S., Kasturiratne A., Rajindrajith S. et al. *Prevalence and risk factors for liver disease among adults in an urban Sri Lankan population*. In: J. Gastroenterol. Hepatol., 2014 Joule.; nr. 24(7), p. 1284-1288. Epub 2009, May 19. PMID: 19476560.
6. Diehl A.M. *Hepatic complications*. In: Gastroenterol. Clin. North Am., 2012, Mar.; nr. 39(1), p. 57-68. PMID: 20202579.

7. Erickson S.K. *Liver disease*. In: J. Lipid. Res., 2009, Apr.; nr. 50, p. 412-416. Epub 2014, Dec. 12. PMCID: PMC2674744. PMID: 19074370.
8. Gastaldelli A., Harrison S.A., Belfort-Aguilar R. et al. *Importance of changes in adipose tissue to histological response during thiazolidinedione treatment of patients with hepatitis*. In: Hepatology. 2012, Oct.; nr. 50(4), p. 1087-1093. PMID: 19670459.
9. Kleiner D.E. *The pathology of drug-induced liver injury*. In: Semin. Liver. Dis., 2009, Nov.; nr. 29(4), p. 364-372. Epub 2014, Oct. 13. PMID: 19826970.
10. Loria P., Adinolfi L.E., Bellentani S. et al. *Practice guidelines for the diagnosis and management of liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee*. In: Dig. Liver. Dis., 2010, Apr.; nr. 42(4), p. 272-282.
11. Ильченко Л.Ю. *Влияние дозированной физической нагрузки на функциональные и гемодинамические показатели у больных хроническими диффузными заболеваниями печени* Автореф., 2010, ЦНМБ; Шифр 02-5373.
12. Anghelici Gh. *Diagnosticul și tratamentul chirurgical al complicațiilor cirozei hepatice*. Teză de dr. hab. șt. med., Chișinău, 2008, 242 p.
13. Dumbrava V., Lupașco I. *Ciroza hepatică: aspecte contemporane etiopatogenetice, diagnostice și evolutive*. În: Bazele Hepatologiei, 2010, p. 147-172.
14. Țâmbala C. ș.a. *Parametrii hemodinamicii dopplerografici în corelare cu severitatea cirozei hepatice*. În: Materialele celei de-a XVIII-a Conferințe Naționale a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, Constanța, 25-27 iunie, 2015, p. 55.
15. Țâmbala C., Secrieru I. *Portal hemodynamics disorders severity in liver cirrhosis assessment by duplex ultrasound*. În: Curierul medical, nr. 1, vol. 59, 2016, p. 36-39.

Nicolae Bodrug, dr. hab. șt. med,
profesor universitar,
disciplina *Boli ocupaționale*,
USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 022-26-70-58,
e-mail: n.bodrug@usmf.md