

ASOCIAȚIA ECONOMIE, MANAGEMENT
ȘI PSIHOLOGIE ÎN MEDICINĂ

THE ECONOMY, MANAGEMENT AND
PSYCHOLOGY ASSOCIATION IN MEDICINE

АССОЦИАЦИЯ ЭКОНОМИКА, МЕНЕДЖМЕНТ И
ПСИХОЛОГИЯ В МЕДИЦИНЕ

SĂNĂTATE PUBLICĂ, ECONOMIE ȘI MANAGEMENT ÎN MEDICINĂ

PUBLIC HEALTH, ECONOMY AND
MANAGEMENT IN MEDICINE

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ЭКОНОМИКА
И МЕНЕДЖМЕНТ В МЕДИЦИНЕ

revistă științifico-practică
fondată în anul 2003

scientific-practical review
founded in 2003

научно-практический журнал
основан в 2003 году

2(104)/2025

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-07-2003.
Certificat de înregistrare nr. 145.

Revista este inclusă în *Tipul B* cu atribuția statutului de publicație științifică de profil prin HOTĂRÂREA comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei și a Consiliului de Conducere al Agenției Naționale de Asigurare a Calității în Educație și Cercetare nr. 18 din 01 martie 2022 pentru publicarea rezultatelor științifico-practice din tezele de doctorat în domeniile medicină, farmacie, economie și psihologie.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiști din domeniile respective.

Întemeietor al ediției periodice și redactor-șef onorific
Founder of the periodical edition and Honorary Editor-in-Chief

Constantin EȚCO

Redactor-șef Chief Editor

Natalia Zarbailov

Colegiul de redacție Editorial Board

Elena Raevschi – *redactor-șef adjunct*

Ghenadie Damașcan – *secretar*

Nicolae Bacinschi, Emil Ceban, Boris Gîlca,

Aliona Serbulenco, Larisa Spinei

Consiliul editorial

Ion Ababii

Emil Anton (România)

Doina Azoicăi (România)

Ion Bahnarel

Grigore Belostecinic

Vasyl Cheban (Germania)

Adotata Coman (România)

Ghenadie Curocichin

Dorina Donici

Vasile Dumitraș

Ludmila Ețco

Roxana Folescu (România)

Grigore Friptuleac

Mihai Gavriluic

Gheorghe Ghidirim

Ludmila Goma

Eva Gudumac

Hakan Gulmez (Turcia)

Constantin Iavorschi

Sava Kostin (Germania)

Sergiu Matcovschi

Ion Mereuța

Editorial council

Razvan Miftode (România)

Mihai Moroșanu

Andrea Neculau (România)

Kurtulus Ongel (Turcia)

Mihai Popovici

Viorel Prisacari

Ivan Puiu

Ninel Revenco

Liliana Rogozea (România)

Mihai Todiraș (Germania)

Brigitha Vlaicu (România)

Autorii poartă toată responsabilitatea pentru conținutul articolelor publicate.

Editura *Epigraf S.R.L.*
2012, str. București 60, of. 11, or. Chișinău
tel./fax 022 22.85.87,
e-mail: epigraf2018@gmail.com

Redactor literar – *Ala Rusnac*
Machetare computerizată – *Galina Țurcan*
Coperta – *Iulian Grossu*

Conținutul revistei poate fi consultat la pagina: www.revistaspemmm.md

Datele de contact ale redacției:

Telefon: 069 481 481

E-mail: redactor.spemmm@gmail.com

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA

**AL VI-LEA CONGRES NAȚIONAL
DE GASTROENTEROLOGIE ȘI HEPATOLOGIE
DIN REPUBLICA MOLDOVA
CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ**

Chișinău, 21-22 noiembrie 2025

Culegerea materialelor Congresului este editată sub redacția:

prof. univ., dr. hab. șt. med. Eugen TCACIUC

dr. hab. șt. med. Svetlana ȚURCAN

dr. șt. med. Elina BERLIBA

Stimați colegi, dragi prieteni!

Comitetul organizatoric are deosebita onoare și plăcere de a Vă ura un sincer bun-venit la cel de-al VI-lea *Congres Național de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova cu participare internațională*, desfășurat în perioada 21-22 noiembrie 2025, la Chișinău.

Acest eveniment de amploare continuă tradiția consolidată a congreselor anterioare, reunind specialiști iluștri din țară și din străinătate, dedicați promovării progreselor în diagnosticul, tratamentul și cercetarea bolilor tractului gastrointestinal și bolilor hepatice.

Ne bucurăm de prezența colegilor din mai multe țări, precum România, Germania, Turcia, Ucraina, a căror participare conferă un caracter internațional și o valoare științifică deosebită acestui forum medical.

Organizat de Societatea de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova, afiliată Uniunii Europene de Gastroenterologie (UEG) și Organizației Mondiale de Gastroenterologie (WGO), în parteneriat cu Disciplina de Gastroenterologie a USMF „Nicolae Testemițanu”, precum și cu sprijinul specialiștilor gastroenterologi, infecționiști, medici interniști, chirurghi și al specialiștilor în ecografie abdominală și endoscopie, sub egida Ministerului Sănătății al Republicii Moldova și a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, congresul își propune să ofere un cadru amplu de schimb activ de experiență profesională și științifică pentru perfecționarea continuă și îmbunătățirea calității actului medical.

Tematica celui de-al VI-lea *Congres Național de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova* este amplă și complexă, reunind cele mai actuale și relevante aspecte din domeniul patologiei digestive. Comunicările și prezentările științifice reflectă progresele semnificative în diagnosticul, tratamentul și prevenția bolilor tractului gastrointestinal și hepatobiliare, oferind noi perspective interdisciplinare bazate pe dovezi științifice moderne. Congresul își propune să faciliteze schimbul de experiență între specialiști, să consolideze colaborarea dintre diferitele ramuri ale medicinei și să promoveze integrarea rezultatelor cercetării în practica clinică, în spiritul excelenței profesionale și al îngrijirii continue a pacienților – obiectivul fundamental al activității noastre.

Acest Congres nu este doar un eveniment științific, ci și un prilej de reîntâlnire între colegi și prieteni, de colaborare și de consolidare a relațiilor profesionale.

Dorim ca aceste zile să fie marcate de dialog constructiv, inspirație și progres comun, în beneficiul pacienților noștri.

Exprimăm recunoștința noastră sinceră tuturor participanților, invitaților și celor care contribuie la organizarea și buna desfășurare a acestui eveniment, în mod special sponsorilor, pentru sprijinul constant, încrederea acordată și contribuția valoroasă la succesul congresului. Vă dorim tuturor mult succes în cadrul congresului și realizări remarcabile în activitatea științifică, iar oaspeților noștri dragi – o ședere cât mai plăcută și memorabilă în Chișinău!

Președintele Congresului,
Profesor universitar **Eugen TCACIUC**

HEMOSTAZA ENDOSCOPICĂ CU ADEZIV FIBRINIC ÎN MANAGEMENTUL HEMORAGIILOR VARICEALE CIROGENE

Gheorghe Anghelici, Oleg Savin, Viorel Moraru, Sergiu Pisarenco, Ion Panici, Galina Pavliuc, Tatiana Zugrav, Marina Ceban, Sava Cernei..... 9

TRATAMENTUL ENDOSCOPIC AL VARICELOR GASTRICE FUNDALE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Gheorghe Anghelici, Oleg Savin, Viorel Moraru, Sergiu Pisarenco, Ion Panici, Galina Pavliuc, Tatiana Zugrav, Marina Ceban, Ana Otgon..... 14

DE LA SINDROMUL INTESTINULUI IRITABIL COMORBID CU SINDROMUL POST-COVID-19 SPRE SINDEMIE

Alexandru Babin, Pavel Babin 19

DIMENSIUNI ETICE ÎN CONTEXTUL BOLILOR ASOCIATE STILULUI DE VIAȚĂ: CAZUL STEATOZEI HEPATICE

Ion Banari, Iulianna Lupașco, Inna Vengher..... 24

ROLUL FACTORULUI VON WILLEBRAND ÎN BOALA HEPATICĂ CRONICĂ

Daniela Buruiană, Adela Țurcanu 30

HEPATOTOXICITATEA INDUSĂ DE ANTIMICROBIENE: REVIZUIRE FARMACOLOGICĂ

Carolina Catcov, Ina Pogonea, Tatiana Chiriac, Ecaterina Stratu, Nicolae Bacinschi 34

STUDIU PILOT OBSERVAȚIONAL PRIVIND SCORURILE NON-INVAZIVE COMPARATIV CU BIOPSIA ÎN APRECIEREA FIBROZEI HEPATICE: REFLECȚII ÎN CONTEXTUL LITERATURII ACTUALE

Felicia Darii, Cristina Trocin, Silvia Stratulat, Tatiana Ghelimir, Kalina Bugor, Iulianna Lupașco, Olga Tagadiuc..... 41

MODIFICĂRI METABOLICE LA PACIENȚII OBEZI CU BOALA HEPATICĂ STEATOZICĂ ASOCIATĂ DISFUNȚIEI METABOLICE

Tatiana Ghelimir, Iulianna Lupașco, Gheorghe Harea, Natalia Taran, Liudmila Golovatuic, Daniella Lupașco, Tatiana Burda, Mariana Ouș, Mariana Podurean 46

ASOCIEREA ANOMALIILOR DENTO-MAXILARE CU SINDROMUL REFLUXULUI GASTRO-ESOFAGIAN

Alexandru Ghețiu, Alina Bulmaga, Constantin Ghețiu, Adriana Moroi, Olga Soltan, Vadim Jurjiu, Dumitru Sirbu 51

BOALA HEPATICĂ ASOCIATĂ CONSUMULUI DE ALCOOL – ASPECTE EVOLUTIVE ȘI COMPLICAȚII

Adriana Gorița, Rodica Bugai..... 58

ENDOSCOPIC HEMOSTASIS WITH FIBRIN GLUE IN THE MANAGEMENT OF CIRRHOTIC VARICEAL BLEEDING

Gheorghe Anghelici, Oleg Savin, Viorel Moraru, Sergiu Pisarenco, Ion Panici, Galina Pavliuc, Tatiana Zugrav, Marina Ceban, Sava Cernei..... 9

ENDOSCOPIC TREATMENT OF FUNDAL GASTRIC VARICES IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Gheorghe Anghelici, Oleg Savin, Viorel Moraru, Sergiu Pisarenco, Ion Panici, Galina Pavliuc, Tatiana Zugrav, Marina Ceban, Ana Otgon..... 14

FROM IRRITABLE BOWEL SYNDROME COMORBID WITH POST-COVID-19 SYNDROME TO SYNDROMIA

Alexandru Babin, Pavel Babin 19

ETHICAL DIMENSIONS IN THE CONTEXT OF LIFESTYLE-RELATED DISEASES: THE CASE OF HEPATIC STEATOSIS

Ion Banari, Iulianna Lupașco, Inna Vengher..... 24

THE ROLE OF VON WILLEBRAND FACTOR IN CHRONIC LIVER DISEASE

Daniela Buruiana, Adela Țurcanu..... 30

ANTIMICROBIAL-INDUCED HEPATOTOXICITY: A PHARMACOLOGICAL REVIEW

Carolina Catcov, Ina Pogonea, Tatiana Chiriac, Ecaterina Stratu, Nicolae Bacinschi 34

OBSERVATIONAL PILOT STUDY ON NON-INVASIVE SCORES VERSUS LIVER BIOPSY IN THE ASSESSMENT OF HEPATIC FIBROSIS: REFLECTIONS IN THE CONTEXT OF CURRENT LITERATURE

Felicia Darii, Cristina Trocin, Silvia Stratulat, Tatiana Ghelimir, Kalina Bugor, Iulianna Lupașco, Olga Tagadiuc..... 41

METABOLIC CHANCES IN OBESE PATIENTS WITH STEATOTIC LIVER DISEASE ASSOCIATED WITH METABOLIC DYSFUNCTION

Tatiana Ghelimir, Iulianna Lupașco, Gheorghe Harea, Natalia Taran, Liudmila Golovatuic, Daniella Lupașco, Tatiana Burda, Mariana Ous, Mariana Podurean 46

ASSOCIATION OF DENTO-MAXILLARY ANOMALIES WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Alexandru Ghetiu, Alina Bulmaga, Constantin Ghetiu, Adriana Moroi, Olga Soltan, Vadim Jurjiu, Dumitru Sirbu..... 51

ALCOHOL RELATED LIVER DISEASE – EVOLUTIONARY ASPECTS AND COMPLICATIONS

Adriana Gorita, Rodica Bugai..... 58

IMPACTUL BOLII FICATULUI STEATOZIC ASOCIATE DISFUNCȚIEI METABOLICE ÎN PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ LA COPII ȘI ADOLESCENȚI

Victoria Grosu, Angela Ciuntu, Iuliana Lupașcu,
Angela Cracea, Galina Gorbunov..... 63

ROLUL GLICĂRII ÎN CANCERUL COLORECTAL

Evgheni Grușac, Roman Munteanu, Beatrice Rudic,
Valeriana Pantea, Silvia Stratulat, Veronica Sardari..... 71

ROLUL MICROBIOTEI INTESTINALE ÎN CANCERUL COLORECTAL

Evgheni Grușac, Svetlana Protopop, Silvia Stratulat,
Ala Ambros, Veronica Sardari..... 76

MANIFESTĂRILE EXTRAHEPATICE LA COPII ASOCIATE CU PREZENȚA HBsAg: REVIEW DE LITERATURĂ

Marina Guitu, Ludmila Bologa-Gasnaș..... 81

EVALUAREA DISMICROBISMULUI INTESTINAL LA PACIENȚII CU SCLERODERMIE SISTEMICĂ: DEZECHILIBRE ÎNTRE FLORA PATOGENĂ ȘI BACTERIILE COMENSALE

Maria Lungu, Svetlana Agachi, Liliana Groppa,
Oxana Bujor, Rodica Usatîi, Lilia Taran..... 85

HIPERTRIGLICERIDEMIA SEVERĂ LA ADULȚI - CONSIDERAȚII DE MANAGEMENT ÎNTR-UN CAZ CLINIC RAR

Lidia Maidanschi, Mariana Podurean,
Nicanor Maidanschi, Cătălina Oлару-Stăvilă,
Eugen Tcaciuc..... 89

TUBERCULOZA ȘI PATOLOGIA TRACTULUI GASTRO-INTESTINAL

Alina Malic, Adriana Niguleanu, Tatiana Osipov,
Evelina Lesnic..... 94

ANOMALIILE CONGENITALE RENALE - CAUZĂ A PATOLOGILOR HEPATICE

Natalia Minzatu, Ala Ambros..... 101

DIAREEA ASOCIATĂ ANTIBIOTICELOR: FACTORI DE RISC, FORME CLINICE ȘI TRATAMENT

Iulian Negru, Svetlana Țurcan..... 105

CIROZA HEPATICĂ ȘI INSUFICIENȚA HEPATICĂ LATENTĂ CA O COMPLICAȚIE A ECHINOCOZOZEI HEPATICE

Galina Pavliuc, Gheorghe Anghelici, Viorel Moraru,
Sava Cernei, Irina Eșanu, Liliana Lisnic..... 110

RETINOPATIA HEPATICĂ DIN PERSPECTIVĂ BIOCHIMICĂ

Ecaterina Pavlovski, Felicia Darii, Olga Tagadiuc..... 112

OPISTORCHIAZA: DE LA MANIFESTARI CLINICE POLIMORFE LA PROVOCĂRILE DIAGNOSTICE MODERNE

Gheorghe Plăcintă, Victor Pîntea, Lilia Cojuhari,
Valentin Cebotarecu, Lidia Plăcintă, Ana Ghereg,
Ariadna Guțu, Pavlina Jimbei, Ira Gherb..... 116

THE IMPACT OF METABOLIC ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE ON CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Victoria Grosu, Angela Ciuntu, Iuliana Lupascu,
Angela Cracea, Galina Gorbunov..... 63

THE ROLE OF GLICATION IN COLORECTAL CANCER

Evgheni Grusac, Roman Munteanu, Beatrice Rudic,
Valeriana Pantea, Silvia Stratulat, Veronica Sardari..... 71

THE ROLE OF INTESTINAL MICROBIOTA IN COLORECTAL CANCER

Evgheni Grusac, Svetlana Protopop, Silvia Stratulat,
Ala Ambros, Veronica Sardari..... 76

EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS IN CHILDREN ASSOCIATED WITH THE PRESENCE OF HBSAG: LITERATURE REVIEW

Marina Guitu, Ludmila Bologa-Gasnas..... 81

EVALUATION OF INTESTINAL DYSMICROBISM IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA: IMBALANCES BETWEEN PATHOGENIC FLORA AND COMMENSAL BACTERIA

Maria Lungu, Svetlana Agachi, Liliana Groppa, Oxana Bujor, Rodica Usatîi, Lilia Taran..... 85

SEVERE HYPERTRIGLYCERIDEMIA IN ADULTS - MANAGEMENT CONSIDERATIONS IN A RARE CLINICAL CASE

Lidia Maidanschi, Mariana Podurean,
Nicanor Maidanschi, Catalina Oлару-Stavila,
Eugen Tcaciuc..... 89

TUBERCULOSIS AND PATHOLOGY OF THE GASTRO-INTESTINAL TRACT

Alina Malic, Adriana Niguleanu, Tatiana Osipov,
Evelina Lesnic..... 94

CONGENITAL RENAL ANOMALIES - CAUSE OF LIVER PATHOLOGIES

Natalia Minzatu, Ala Ambros..... 101

ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA: RISK FACTORS, CLINICAL FORMS AND TREATMENT

Iulian Negru, Svetlana Turcan..... 105

LIVER CIRRHOSIS AND LATENT LIVER FAILURE AS A COMPLICATION OF LIVER ECHINOCOCCOSIS

Galina Pavliuc, Gheorghe Anghelici, Viorel Moraru,
Sava Cernei, Irina Eșanu, Liliana Lisnic..... 110

HEPATIC RETINOPATHY FROM A BIOCHEMICAL PERSPECTIVE

Ecaterina Pavlovski, Felicia Darii, Olga Tagadiuc..... 112

OPISTHORCHIASIS: FROM POLYMORPHIC CLINICAL MANIFESTATIONS TO MODERN DIAGNOSTIC CHALLENGES

Gheorghe Placinta, Victor Pintea, Lilia Cojuhari,
Valentin Cebotarecu, Lidia Placinta, Ana Ghereg,
Ariadna Gutu, Pavlina Jimbei, Ira Gherb..... 116

ACUTIZAREA HEPATITEI VIRALE B CRONICE: PROVOCĂRI CLINICO-DIAGNOSTICE ÎNTR-UN CONTEXT EVOLUTIV

Gheorghe Plăcintă, Victor Pîntea, Lilia Cojuhari,
Valentin Cebotarescu, Pavlina Jimbei, Lidia Plăcintă,
Ana Ghereg, Ariadna Guțu, Stanislav Gribincea,
Ira Gherb 122

PATOLOGIA HEPATICĂ ȘI CEA GASTRO- INTESTINALĂ ÎN CORELAȚIE CU SINDROMUL DE FRAGILITATE LA PACIENȚII VÂRSTNICI

Ana Popescu, Gabriela Șoric, Ana Popa,
Adriana Botezatu, Nicolae Bodrug,
Anatolie Negară..... 128

CORELAȚIA MOLECULARĂ ȘI CLINICĂ ÎNTRE FIBROZA RENALĂ ȘI CEA HEPATICĂ: MECANISME COMUNE ȘI IMPLICAȚII TERAPEUTICE

Victoria Rotaru, Ala Ambros..... 135

EVOLUȚIA FIBROZEI HEPATICE LA PACIENȚII CU CIROZA HEPATICĂ VIRALĂ C DUPĂ TRATAMENTUL CU PREPARATE ANTIVIRALE CU ACȚIUNE DIRECTĂ

Irina Russu, Mariana Avricenco, Ina Bistrițchi,
Nina Tamojnic-Mazureac, Adelina Butnaru,
Tiberiu Holban 141

INSUFICIENȚA CARDIACĂ ȘI BOALA HEPATICĂ: INTERACȚIUNI CARDIOHEPATICE

Diana Sasu, Mihaela Stoica, Aiswarya, Valeriu Istrati..... 147

LIMFADENOPATIA ABDOMINALA NESPECIFICĂ – CAUZĂ A SINDROMULUI PSEUDOABDOMINAL

Anatolie Scorpan, Doina Cerbar, Mihaela Stoica, Alina
Scurtu, Valeriu Istrati, Oxana Sârbu, Ghenadie Calin,
Ecaterina Munteanu 155

INTERVENȚII COMPORTAMENTALE ȘI DIETETICE ÎN TRATAMENTUL BOLII DE REFLUX GASTROESOFAGIAN: REVIEW-UL LITERATURII

Mihaela Stoica, Ecaterina Munteanu, Oxana Sârbu,
Ghenadie Calin, Diana Sasu, Anatolie Scorpan,
Valeriu Istrati 160

DEREGLĂRILE METABOLICE LA PACIENȚII CU TRANSPLANT HEPATIC

Natalia Taran, Iulianna Lupașco, Inna Vengher,
Tatiana Ghelmici..... 167

HAMARTOAMELE BILIARE CA FACTORI DE CONFUZIE ÎN EVALUAREA NON-INVAZIVĂ A FIBROZEI HEPATICE

Eugen Tcaciuc, Elina Berliba, Mariana Ouș-Cebotar,
Cătălina Oлару-Stăvilă, Nicoleta Costin,
Felicia Secrieru 173

VOCEA TĂCUTĂ A FICATULUI ÎNTR-O BOALĂ SISTEMICĂ. STUDIU DE CAZ ÎN SARCOIDOZA HEPATICĂ

Eugen Tcaciuc, Elina Berliba, Cătălina Oлару-Stăvilă,
Mariana Ouș- Cebotar, Ana Maria Bădărău,
Iulia Brega 179

ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC HEPATITIS B: CLINICAL AND DIAGNOSTIC CHALLENGES IN AN EVOLVING CONTEXT

Gheorghe Placinta, Victor Pinte, Lilia Cojuhari,
Valentin Cebotarescu, Pavlina Jimbei, Lidia Placinta,
Ana Ghereg, Ariadna Gutu, Stanislav Gribincea,
Ira Gherb 122

HEPATIC AND GASTROINTESTINAL PATHOLOGY IN CORRELATION WITH FRAILTY SYNDROME IN THE ELDERLY PATIENTS

Ana Popescu, Gabriela Soric, Ana Popa,
Adriana Botezatu, Nicolae Bodrug,
Anatolie Negara..... 128

MOLECULAR AND CLINICAL CORRELATION BETWEEN RENAL AND HEPATIC FIBROSIS: COMMON MECHANISMS AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS

Victoria Rotaru, Ala Ambros..... 135

THE EVOLUTION OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS C AFTER TREATMENT WITH DIRECT-ACTING ANTIVIRAL DRUGS

Irina Russu, Mariana Avricenco, Ina Bistritchi,
Nina Tamojnic-Mazureac, Adelina Butnaru,
Tiberiu Holban 141

HEART FAILURE AND LIVER DISEASE: CARDIOHEPATIC INTERACTIONS

Diana Sasu, Mihaela Stoica, Aiswarya, Valeriu Istrati 147

DISORDERS OF THE HEMATOPOIETIC SYSTEM - CAUSE OF PSEUDOABDOMINAL SYNDROME

Anatolie Scorpan, Doina Cerbar, Mihaela Stoica, Alina
Scurtu, Valeriu Istrati, Oxana Sarbu, Ghenadie Calin,
Ecaterina Munteanu 155

BEHAVIORAL AND DIETARY INTERVENTIONS IN THE TREATMENT OF GASTROESOPHAGIAL REFLUX DISEASE – LITERATURE REVIEW

Mihaela Stoica, Ecaterina Munteanu, Oxana Sarbu,
Ghenadie Calin, Diana Sasu, Anatolie Scorpan,
Valeriu Istrati 160

METABOLIC DISORDERS IN LIVER TRANSPLANT PATIENTS

Natalia Taran, Iulianna Lupasco, Inna Vengher,
Tatiana Ghelmici..... 167

BILIARY HAMARTOMAS AS CONFOUNDING FACTORS IN THE NON-INVASIVE ASSESSMENT OF LIVER FIBROSIS

Eugen Tcaciuc, Elina Berliba, Mariana Ous-Cebotar,
Catalina Oлару-Stavila, Nicoleta Costin,
Felicia Secrieru 173

THE SILENT VOICE OF THE LIVER IN A SYSTEMIC DISEASE. CASE STUDY OF HEPATIC SARCOIDOSIS

Eugen Tcaciuc, Elina Berliba, Catalina Oлару-Stavila,
Mariana Ous- Cebotar, Ana Maria Badarau,
Iulia Brega 179

**ETIOLOGIA CARCINOMULUI HEPATOCELULAR:
ANALIZA RETROSPECTIVĂ DIN CADRUL
SPITALULUI CLINIC REPUBLICAN
„TIMOFEI MOȘNEAGA”**

*Eugen Tcaciuc, Diana Rusnac, Cătălin Condrea,
Cătălina Olaru-Stăvilă, Kalina Bugor,
Liudmila Tofan-Scutaru 184*

**ASOCIEREA BIDIRECȚIONALĂ DINTRE BOALA
DE REFLUX GASTROESOFAGIAN ȘI DIABETUL
ZAHARAT DE TIP 2**

*Eugen Tcaciuc, Cătălina Olaru-Stăvilă,
Pranjal Aggarwal 190*

**PARTICULARITĂȚILE MANIFESTĂRIILOR
NEUROLOGICE ALE DEFICITULUI DE VITAMINA
B12 LA PACIENȚII VÂRSTNICI: STUDIU DE CAZ**

*Galina Topciu, Maria Mihalachi-Anghel, Ianoș Corețchi,
Vladimir Topciu 197*

**REMODELAREA COMPORTAMENTULUI
ALIMENTAR CA STRATEGIE INTEGRATIVĂ
ÎN CONTROLUL OBEZITĂȚII ȘI AL FICATULUI
STEATOZIC ASOCIAT DISFUNCȚIEI METABOLICE**

*Inna Vengher, Iulianna Lupașco, Elena Berezovskaia,
Ludmila Golovatiuc, Natalia Taran, Ion Banari 204*

**ETIOLOGY OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA:
A RETROSPECTIVE ANALYSIS FROM THE
„TIMOFEI MOȘNEAGA” REPUBLICAN
CLINICAL HOSPITAL**

*Eugen Tcaciuc, Diana Rusnac, Catalin Condrea,
Catalina Olaru-Stavila, Kalina Bugor,
Liudmila Tofan-Scutaru..... 184*

**THE DUAL ASSOCIATION BETWEEN
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND
TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

*Eugen Tcaciuc, Catalina Olaru-Stavila,
Pranjal Aggarwal 190*

**NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF VITAMIN
B12 DEFICIENCY IN ELDERLY PATIENTS: CASE
REPORT**

*Galina Topciu, Maria Mihalachi-Anghel, Ianos Coretchi,
Vladimir Topciu 197*

**EATING BEHAVIOR REMODULATION AS AN
INTEGRATIVE STRATEGY IN THE MANAGEMENT
OF OBESITY AND STEATOTIC LIVER DISEASE
ASSOCIATED WITH METABOLIC DYSFUNCTION**

*Inna Vengher, Iulianna Lupasco, Elena Berezovskaia,
Ludmila Golovatiuc, Natalia Taran, Ion Banari 203*

HEMOSTAZA ENDOSCOPICĂ CU ADEZIV FIBRINIC ÎN MANAGEMENTUL HEMORAGIILOR VARICEALE CIROGENE

CZU 616.149-007.64-005.1-08:616.36-004

Gheorghe ANGHELICI¹, Oleg SAVIN³, Viorel MORARU¹,
Sergiu PISARENCO¹, Ion PANICI³, Galina PAVLIUC¹,
Tatiana ZUGRAV³, Marina CEBAN², Sava CERNEI¹

¹Catedra de chirurgie nr. 2, IP USMF Nicolae Testemițanu²Laboratorul Hepatochirurgie, IP USMF Nicolae Testemițanu³IMSP SCM Sfânta Treime, Chișinău[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).01](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).01)

Rezumat

Hemoragiile variceale reprezintă complicația fatală a cirozei hepatice soldată cu o mortalitate înaltă, astfel hemostaza endoscopică eficientă are importanță primordială. Scopul studiului a constituit aprecierea eficacității hemostazei endoscopice prin plombare cu adeziv fibrinic în hemoragiile variceale la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de timpul de la debutul hemoragiei și rezervele hepatice funcționale. Studiul a inclus 463 de pacienți cirofici cu hemoragii variceale, supuși hemostazei endoscopice prin plombare cu adeziv fibrinic, preparat „ex tempore”. În funcție de timpul de la debutul hemoragiei pacienții au fost repartizați în două grupe: hemostaza realizată în mai puțin de 6 ore de la debut (104 pacienți) și în mai mult de 6 ore (359 de pacienți). Controlul hemoragiei variceale a fost realizat în 460 de cazuri (99,4%). În primul grup, au decedat de șoc hemoragic 10 pacienți (9,6%), indiferent de gradul de disfuncție hepatică. În al doilea grup au decedat 62 de pacienți (17,3%) prin insuficiența hepatică, stabilindu-se o corelație cu disfuncția hepatică. Hemostaza endoscopică cu adeziv fibrinic este o metodă eficientă de control al hemoragiei variceale la cirofici. Supraviețuirea pacienților în primele 6 ore de la debutul hemoragiei corelează direct cu viteza efectuării hemostazei, oferind o șansă de supraviețuire chiar și pacienților cu rezerve hepatice minime.

Cuvinte-cheie: ciroză hepatică, hemoragii variceale, hemostază endoscopică, adeziv fibrinic

Summary

Endoscopic hemostasis with fibrin glue in the management of cirrhotic variceal bleeding

Variceal bleeding is a life-threatening complication of liver cirrhosis, associated with high mortality; therefore, effective endoscopic hemostasis is of paramount importance. The aim of the study was to evaluate the efficacy of endoscopic hemostasis using fibrin glue in variceal bleeding among patients with liver cirrhosis, depending on the time from bleeding onset and the level of hepatic functional reserve. The study included 463 cirrhotic patients with variceal bleeding who underwent endoscopic hemostasis using extemporaneously prepared fibrin adhesive. Based on the time from bleeding onset, patients were divided into two groups: hemostasis performed within less than 6 hours (104 patients) and more than 6 hours (359 patients) from the onset. Variceal bleeding was successfully controlled in 460 cases (99.4%). In the first group, 10 patients (9.6%) died from hemorrhagic shock, regardless of the degree of liver dysfunction. In the second group, 62 patients (17.3%) died from liver failure, with a correlation found between mortality and hepatic dysfunction. Endoscopic hemostasis using fibrin glue is an effective method for controlling variceal bleeding in cirrhotic patients. Patient survival within the

first 6 hours after the onset of bleeding directly correlates with the speed of hemostasis, offering a chance of survival even for those with minimal hepatic reserve.

Keywords: liver cirrhosis, variceal bleeding, endoscopic hemostasis, fibrin glue

Резюме

Эндоскопический гемостаз с использованием фибринового клея в лечении цирротических варикозных кровотечений

Варикозные кровотечения являются смертельным осложнением цирроза печени и сопровождаются высокой летальностью, поэтому эффективный эндоскопический гемостаз имеет первостепенное значение. Целью исследования была оценка эффективности эндоскопического гемостаза путем пломбирования фибриновым клеем при варикозных кровотечениях у пациентов с циррозом печени в зависимости от времени, прошедшего с начала кровотечения, и функциональных резервов печени. В исследование были включены 463 пациента с циррозом печени и варикозными кровотечениями, которым был выполнен эндоскопический гемостаз с использованием фибринового клея, приготовленного ex tempore. В зависимости от времени с начала кровотечения пациенты были разделены на две группы: гемостаз выполнен менее чем через 6 часов от начала (104 пациента) и более чем через 6 часов (359 пациентов). Контроль кровотечения был достигнут в 460 случаях (99,4%). В первой группе от геморрагического шока умерли 10 пациентов (9,6%), независимо от степени печёночной дисфункции. Во второй группе умерли 62 пациента (17,3%) от печёночной недостаточности, установлена корреляция с печёночной дисфункцией. Эндоскопический гемостаз с применением фибринового клея является эффективным методом контроля варикозного кровотечения у пациентов с циррозом. Выживаемость пациентов в первые 6 часов с начала кровотечения напрямую зависит от времени выполнения гемостаза, предоставляя шанс на выживание даже пациентам с минимальными печёночными резервами.

Ключевые слова: цирроз печени, варикозные кровотечения, эндоскопический гемостаз, фибриновый клей

Introducere

Hemoragia variceală (HV) constituie una dintre cele mai severe complicații ale hipertensiunii portale la pacienții cu ciroză hepatică, având o incidență anuală de aproximativ 10–15% și o rată de mortalitate de până la 20–25% în primele 6 săptămâni de la debut [1-3].

Riscul de sângerare crește proporțional cu dimensiunea varicelor, prezența semnelor de ruptură variceală iminentă și severitatea disfuncției hepatice [4].

Prognosticul HV este sumbru la pacienții cirofici cu rezerve hepatice funcționale reduse. Probabilitatea supraviețuirii în perioada critică de 6 luni după hemoragie la bolnavii Child „A” constituie 80%, la pacienții clasei funcționale „B” – 50-60%, comparativ cu 15 la sută cazuri la bolnavii categoriei „C” [5].

Ameliorarea rezultatelor poate fi obținută prin hemostaza precoce eficientă și prevenirea recidivelor hemoragice [6]. Aceasta constituie standardul terapeutic de primă linie, iar momentul efectuării sale poate influența semnificativ prognosticul. Importanța intervenției precoce este majoră, deoarece mortalitatea este cea mai mare în primele 6 săptămâni de la debutul sângerării acute, interval considerat „fereastra critică” pentru supraviețuire [7].

În pofida progreselor terapeutice, momentul optim pentru efectuarea endoscopiei rămâne controversat. Ghidurile europene și americane recomandă efectuarea acesteia în primele 12 ore de la internare [8], în timp ce ghidurile chineze sugerează o fereastră mai extinsă, de 12–24 de ore [9]. Totuși, dovezile care susțin aceste recomandări sunt limitate, majoritatea studiilor fiind retrospective și prezentând rezultate contradictorii, iar concluziile se bazează doar pe „opinia experților”, în lipsa unor dovezi bine argumentate [10-15].

Astfel, unele studii au arătat că momentul hemostazei endoscopice nu este asociat cu mortalitatea sau rata resângेरărilor la pacienții cu hemoragii variceale [11, 14, 15]. În mod contrar, alți autori consideră că hemostaza endoscopică non-urgentă (> 12 ore) reprezintă un factor de risc independent de mortalitate în HV [12, 13].

O astfel de inconsecvență între rezultatele cercetărilor a ridicat întrebări cu privire la momentul optim al hemostazei endoscopice. Realizarea unui studiu clinic randomizat controlat ar fi cea mai bună modalitate de a determina momentul optim al endoscopiei, dar ar fi dificilă din cauza dificultăților etice evidente.

În concluzie, putem constata faptul că până în prezent nu a fost stabilit în mod clar un standard de aur care să recomande momentul oportun al hemostazei endoscopice la pacienții cirofici cu hemoragie variceală.

Scopul cercetării a constatat în aprecierea eficacității hemostazei endoscopice prin plombare cu adeziv fibrinic în hemoragiile variceale la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de timpul de la debutul hemoragiei și rezervele hepatice funcționale.

Materiale și metode

Prezentul studiu a inclus 463 de pacienți (bărbați/femei 257/206) cu ciroză hepatică și hemoragii variceale tratați în clinică în anii 2021-2024, supuși hemostazei endoscopice prin plombare cu adeziv fibrinic, preparat „ex tempore”.

Rezervele hepatice funcționale au fost apreciate conform clasificării Child-Pugh, bolnavii fiind incluși în categoriile Child A/B/C – 21/310/132.

Varicele esofago-gastrice au fost repartizate conform clasificării Societății Japoneze de Cercetare pentru Hipertensiune Portală: **F1**: varice mici, rectilinii, compresibile; **F2**: varice de calibru mediu, tortuoase, care ocupă < 50% din lumenul esofagian; **F3**: varice mari, care ocupă > 50% din lumen, cu semne de ruptură iminentă.

În funcție de debutul HV și efectuarea hemostazei endoscopice cu adeziv fibrinic, pacienții au fost repartizați în două grupe: I – hemostaza realizată în mai puțin de 6 ore de la debut (hemostaza urgentă – 104 pacienți) și II – hemostaza realizată în timp de peste 6 ore (hemostaza precoce – 359 de pacienți).

Controlul eficient al HV a fost catalogat ca absența sângerării active în decurs de 72 de ore după intervenția endoscopică. Resângेरarea a fost definită ca hematemă, hematochezie sau melenă însoțite de modificări ale indicilor de laborator sau ale semnelor vitale (scăderea tensiunii arteriale sistolice sub 90 mmHg, creșterea frecvenței cardiace peste 100 bătăi/min.) și confirmată endoscopic. Rata de resângेरare și mortalitatea au fost analizate în termen de 30 de zile din momentul sângerării variceale.

Datele au fost analizate statistic prin utilizarea pachetului software SPSS, versiunea 20. Rezultatele au fost exprimate ca procente pentru variabilele categorice și ca medie ± deviație standard (SD) pentru cele continue. Analiza variabilelor a fost realizată folosind statistici descriptive. $P < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ.

Rezultate

Caracteristicile de bază ale lotului analizat din cei 463 de pacienți incluși în studiu sunt prezentate în tabelul 1.

Analiza rezultatelor obținute denotă că majoritatea pacienților cu HV au prezentat varice grad F3 ($n = 156$, 33,7%) și rezerve hepatice decompensate (Child C: 81 pacienți, > 50%). Varicele F2 au fost cele mai frecvent întâlnite (78,2% din cazuri) la pacienții cu funcții hepatice subcompensate (Child B: 186 de cazuri). Această distribuție a permis o analiză corelativă între severitatea varicelor, disfuncția hepatică și prognosticul post-intervenție.

Tabelul 1

Repartizarea pacienților în funcție de gradul varicelor și rezervele hepatice funcționale

Grad varice / Scor Child	Child A	Child B	Child C	Total
F1	8	52	9	69
F2	10	186	42	238
F3	3	72	81	156
Total	21	310	132	463

Astfel, distribuția gradelor de varice a fost diferită în raport cu severitatea disfuncției hepatice, iar pacienții Child C au o probabilitate de peste 5 ori mai mare de a prezenta varice hemoragice de grad F3 comparativ cu cei din clasele Child A + B (OR= 5.22, Interval de încredere 95%: [3.37 – 8.08]). Totodată, pacienții Child C au un risc de peste 3 ori mai mare de deces în termen de 30 zile comparativ cu pacienții din clasele A și B (OR= 3.06, Interval de încredere 95%: [1.62 – 5.79]).

Controlul hemoragiei variceale a fost realizat în 460 din cele 463 de cazuri (99,4%). Recidiva hemoragiei a evoluat în lotul general în 37 de cazuri, ce au constituit 8% din observații. În funcție de gradul varicelor, pacienții cu recidivă hemoragică au fost repartizați astfel: varice F1 – 0 recidive (0%), varice F2 – 12 (5%), varice F3 – 25 (16,0%) de cazuri. În conexiune cu rezervele hepatice funcționale recidiva hemoragică a evoluat în Child A – 1 din 21 de pacienți (4,8%), Child B – 13 din 310 (4,2%) și Child C – 23 din 132 (17,4%).

Analiza acestor rezultate relevă că progresia severității disfuncției hepatice, reflectată prin scorul Child-Pugh, este puternic asociată cu HV în varice de grad F3. Riscul crește semnificativ în clasa Child C, ceea ce susține utilizarea acestui scor nu doar pentru prognostic hepatic, ci și pentru stratificarea riscului de hemoragii variceale majore.

În funcție de termenul de realizare a hemostazei endoscopice, am consemnat o diferență semnificativă – în grupa 1 (< 6 h) au evoluat 4 recidive din 104 pacienți (3,9%), pe când în grupa 2 (> 6 h) am constatat 33 de recidive din 359 de pacienți (9,2%).

În acest context remarcăm importanța hemostazei endoscopice efectuate precoce, în special în primele 6 ore de la debutul hemoragiei variceale, cu impact favorabil asupra controlului sângerării și prognosticului general, fără a crește semnificativ riscul de mortalitate. Strategiile terapeutice trebuie să includă evaluarea rapidă a severității hemoragiei și a disfuncției hepatice, pentru a orienta intervenția endoscopică într-un interval de timp optim.

Mortalitatea în lotul general în termen de 30 de zile a constituit 15,6%, din cei 463 de pacienți au supraviețuit 391 de pacienți (84,4%). În primul grup, au decedat de șoc hemoragic 10 pacienți (9,6%), indiferent de gradul de disfuncție hepatică. În al doilea grup au decedat 62 de pacienți (17,3%) prin insuficiență hepatică, aici s-a observat o corelație cu rezervele hepatice funcționale: Child A/B/C/ – 14/255/90 de pacienți, dintre care au decedat în Child A – 1 (7,1%), Child B – 37 (14,5%) și Child C – 24 (26,7%) de pacienți.

Discuții

Hipertensiunea portală determină evoluția unor complicații dramatice, iar hemoragia variceală impune o intervenție medicală promptă și coordonată, al cărei element central este reprezentat de hemostaza endoscopică [16].

Actualmente rămâne discutabil termenul optim al hemostazei endoscopice în HV, iar datele literaturii de specialitate adesea sunt contradictorii [8,10,17]. Rezultatele studiilor analizate evidențiază faptul că timpul scurs de la debutul hemoragiei până la intervenția endoscopică influențează în mod semnificativ prognosticul pacientului, însă nu într-o manieră uniformă [9, 15, 18, 19].

Studiul retrospectiv realizat de Yan et al. (2022) arată că efectuarea hemostazei endoscopice în primele 6 ore de la internare (urgent-endoscopy) nu a fost asociată cu o reducere semnificativă a mortalității la 6 săptămâni sau a ratei de resângerare, comparativ cu intervențiile efectuate între 6–24 de ore (early-endoscopy). Cu toate acestea, un timp scurt între debutul hemoragiei și hemostază (< 12 h) s-a asociat cu o reducere semnificativă a mortalității, sugerând că momentul real al debutului sângerării este mai relevant decât ora internării propriu-zise [20].

În contrast, studiul lui Wu et al. (2022) evidențiază un aspect contraintuitiv: pacienții care au beneficiat de hemostază endoscopică în primele 12 ore au avut o rată semnificativ mai mare de resângerare la 30 de zile comparativ cu cei tratați după acest

interval (15% vs 6.8%), fără diferențe semnificative în ceea ce privește mortalitatea la 30 de zile (3% vs. 3,8%) [17]. Acest rezultat poate fi explicat printr-un posibil dezechilibru în pregătirea pacientului sau prin interferențe cu stabilizarea hemodinamică, cum a fost sugerat și în alte cercetări [12, 14, 19, 20, 21].

O meta-analiză cuprinzând mai multe studii clinice a confirmat faptul că hemostaza endoscopică urgentă (realizată în ≤ 12 ore) nu influențează semnificativ rata mortalității sau rata recidivei hemoragice, dar poate contribui la reducerea duratei spitalizării și la stabilizarea rapidă a pacientului [18].

Un alt studiu de cohortă (Cho et al., 2022) a evidențiat o corelație directă între timpul scurs de la debutul hemoragiei și mortalitatea la 6 săptămâni. Autorii subliniază că hemostaza endoscopică realizată în primele 6–12 ore oferă beneficii clinice importante, în special la pacienții compensați [3].

Studiul nostru oferă o perspectivă suplimentară prin utilizarea unei metode mai puțin uzuale – hemostaza endoscopică cu adeziv fibrinic. Acesta a demonstrat o eficiență ridicată în oprirea sângerărilor (99,4%) și o reducere semnificativă a mortalității atunci când intervenția a fost efectuată în primele 6 ore. Mortalitatea în grupul cu hemostază urgentă (< 6 h) a fost de 9,6%, comparativ cu 17,3% în cea precoce, ceea ce subliniază potențialul benefic al acestei metode, mai ales în rândul pacienților cu rezerve hepatice minime. De asemenea, severitatea disfuncției hepatice și gradul varicelor s-au dovedit a fi factori predictivi importanți pentru recidivă și mortalitate.

În sumar, datele disponibile sugerează următoarele: - momentul optim al hemostazei endoscopice trebuie raportat la debutul real al sângerării, nu doar la ora internării; - efectuarea precoce a hemostazei (< 6 h) poate reduce semnificativ mortalitatea, chiar și la pacienții cu funcție hepatică compromisă; - intervenția prea rapidă fără stabilizarea adecvată a pacientului poate crește riscul de complicații și resângerări.

Astfel, este necesară o abordare personalizată, care să țină cont de statusul clinic al pacientului, resursele disponibile și metodele specifice de hemostază, pentru a asigura un echilibru optim între eficiență și siguranță.

Concluzii

Hemostaza endoscopică cu adeziv fibrinic este o metodă eficientă de control al hemoragiei variceale la cirofici.

Supraviețuirea pacienților în primele 6 ore de la debutul hemoragiei corelează direct cu viteza efectuării hemostazei, oferind o șansă la supraviețuire chiar și pacienților cu rezerve hepatice minime.

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

- GARCIA-TSAO, G., ABRALDES, J., BERZIGOTTI, A., BOSCH, J. Portal Hypertension and Variceal Bleeding- Unresolved Issues. In: *Liver International*, 2017, vol. 37(Suppl 1), pp. 53–61. <https://doi.org/10.1111/liv.13302>
- de FRANCHIS, R., BOSCH, J., GARCIA-TSAO, G. et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. In: *J Hepatol*, 2022, nr. 76(4), pp. 959–974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>
- CHO, Y., JEONG, S., LEE, D. et al. Timing of endoscopy in patients with acute variceal bleeding: impact on six-week mortality. In: *Clin Mol Hepatol*, 2022, nr. 28(1), pp. 76–85.
- D'AMICO, G., GARCIA-TSAO, G., PAGLIARO, L. (2006). Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. In: *J Hepatol*, 2006, nr. 44(1), pp. 217–231. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>
- GARCIA-TSAO, G., ABRALDES, J., BERZIGOTTI, A., BOSCH, J. Portal Hypertension and Variceal Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management. In: *Hepatology*, 2017, nr. 65(1), pp. 310–335. doi:10.1002/hep.28906
- ANGHELICI, Gh., MORARU, V., CAZACOV, V., ȚÎBÎRNĂ, C., HOTINEANU, V. Orientări în managementul hemoragiilor digestive superioare la bolnavul cirotic (revista literaturii). In: *Arta Medica*, 2008, nr. 2(29), pp. 25–29. ISSN 1810-1852.
- LAU, J., YU, Y., TANG, R. et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. In: *N Engl J Med*, 2020, nr. 382(14), pp. 1299–1308.
- de FRANCHIS, R. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. In: *J Hepatol*, 2015, nr. 63(3), pp. 743–752.
- CHINESE SOCIETY OF HEPATOLOGY CMACSO. Guidelines for the diagnosis and treatment of esophageal and gastric variceal bleeding in cirrhotic portal hypertension. In: *Clinical journal of gastrointestinal endoscopy*, 2015, nr. 2(004), pp. 1–21.
- REVERTER, E., TANDON, P., AUGUSTIN, S., TURON, F. et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. In: *Gastroenterology*, 2014, nr. 146(2), pp. 412–419.e413.
- CHEUNG, J., SOO, I., BASTIAMPILLAI, R., ZHU, Q., MA, M. Urgent vs. non-urgent endoscopy in stable acute variceal bleeding. In: *Am J Gastroenterol*, 2009, nr. 104(5), pp. 1125–1129. doi: 10.1038/ajg.2009.78.
- HSU, Y., CHUNG, C., TSENG, C., LIN, T. et al. Delayed endoscopy as a risk factor for in-hospital mortality in cirrhotic patients with acute variceal hemorrhage. In: *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, nr. 24(7), pp. 1294–1299. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05903.x.

13. CHEN, P., CHEN, W., HOU, M., LIU, T. et al. Delayed endoscopy increases rebleeding and mortality in patients with hematemesis and active esophageal variceal bleeding: a cohort study. In: *J Hepatol*, 2012, nr. 57(6), pp. 1207-1213. doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.038.
14. YOO, J., CHANG, Y., CHO, E., MOON, J. et al. Timing of upper gastrointestinal endoscopy does not influence short-term outcomes in patients with acute variceal bleeding. In: *World J Gastroenterol*, 2018, nr. 24(44), pp. 5025-5033. doi: 10.3748/wjg.v24.i44.5025.
15. HUN, C., KIM, J., JUNG, D., YANG, J. et al. Optimal endoscopy timing according to the severity of underlying liver disease in patients with acute variceal bleeding. In: *Dig Liver Dis*, 2019, nr. 51(7), pp. 993-998.
16. ANGHELICI, Gh., MORARU, V., CAZACOV, V., ȚÎBÎRNĂ, C., HOTINEANU V. Aspecte ale patogeniei hipertensiunii portale. Modificări ale hemocirculației portale la bolnavul cirotic (Revista literaturii). In: *Arta Medica*, 2008, nr. 1(28), pp. 53-58. ISSN 1810-1852.
17. WU, Z., YU, Y., CHEN, Q. et al. Urgent versus non-urgent endoscopy for acute variceal bleeding: a propensity-score matched analysis. In: *BMC Gastroenterol*, 2022, nr. 22(1), pp. 239-247.
18. BAI, Y., WANG, Y., WANG, X. et al. Urgent endoscopy versus non-urgent endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. În: *PLoS ONE*, 2021, nr. 16(4), e0250033.
19. JUNG, D., HUH, C., KIM, N., KIM, B. Optimal endoscopy timing in patients with acute variceal bleeding: A systematic review and meta-analysis. În: *Sci Rep*, 2020, nr. 10(1), pp. 4046. doi: 10.1038/s41598-020-60866-x.
20. YAN, X., LENG, Z., XU, Q. et al. The influences of timing of urgent endoscopy in patients with acute variceal bleeding: a cohort study. In: *BMC Gastroenterol*, 2022, vol. 22, pp. 506-514. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02595-1>
21. MISHIN, I., TSYBIRNE, C., ANGHELICI, Gh., PANICI, I., MORARU, V. Fibrin tissue sealant in the endoscopic embolization of esophageal and gastric varices. A pilot study. In: *World Congress of Surgery: Acapulco (Mexico)*, Ed. 37, 24-30 august 1997, Acapulco. Acapulco, Mexico: International Society of Surgery, 1997, Ediția 37, p. 139.

Autor corespondent:

Marina Ceban, cercetător științific stagiar,
Laboratorul de Hepatochirurgie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.+37368728722
e-mail: cebanmarina95@gmail.com

Gheorghe ANGHELICI¹, Oleg SAVIN³, Viorel MORARU¹,
Sergiu PISARENCO¹, Ion PANICI², Galina PAVLIUC¹,
Tatiana ZUGRAV³, Marina CEBAN², Ana OTGON³

¹Catedra de chirurgie nr. 2, IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Laboratorul Hepatochirurgie, IP USMF Nicolae Testemițanu,

³IMSP SCM Sfânta Treime, Chișinău

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).02](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).02)

TRATAMENTUL ENDOSCOPIC AL VARICELOR GASTRICE FUNDALE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Rezumat

Varicele gastrice fundale reprezintă o complicație severă a hipertensiunii portale la pacienții cu ciroză hepatică, caracterizată prin risc hemoragic crescut și mortalitate înaltă. Managementul endoscopic modern implică utilizarea adezivilor tisulari (trombină, adeziv fibrinic) ca alternativă la injectare de cianacrilat, în special în cazurile cu funcție hepatică compromisă. Studiul de față a inclus 46 de pacienți cu ciroză hepatică și hemoragii din varice gastrice fundale, tratați endoscopic prin plombarea cu adeziv fibrinic, preparat ex tempore. Criteriile de includere au vizat exclusiv pacienții cu varice gastrice fundale hemoragice, iar funcția hepatică a fost evaluată conform clasificării Child-Pugh. Hemostaza primară a fost obținută în 95,7% din cazuri. Rata globală de resângerare a fost de 13,0%, fără complicații majore. Mortalitatea generală a fost de 15,2%, asociată predominant cu insuficiența hepatică posthemoragică. Episoadele de resângerare au survenit în principal din noi colaterale, nu din varicele tratate inițial. Plombarea varicelor gastrice fundale cu adeziv fibrinic este o metodă eficientă și sigură de control al hemoragiei la pacienții cu ciroză hepatică, inclusiv la cei cu rezerve hepatice reduse. Tehnica oferă o alternativă viabilă la cianacrilat, cu risc minim de complicații embolice și locale, susținând includerea sa în ghidurile de practică clinică.

Cuvinte-cheie: ciroză hepatică, varice gastrice fundale, hemostaza endoscopică, adeziv fibrinic

Summary

Endoscopic treatment of fundal gastric varices in patients with liver cirrhosis

Fundal gastric varices represent a severe complication of portal hypertension in patients with liver cirrhosis, characterized by a high risk of bleeding and elevated mortality. Modern endoscopic management involves the use of tissue adhesives (thrombin, fibrin glue) as an alternative to cyanoacrylate injection, especially in cases with impaired liver function. This retrospective study included 46 patients with liver cirrhosis and bleeding from fundal gastric varices, treated endoscopically through obliteration using ex tempore prepared fibrin glue. Inclusion criteria targeted exclusively patients with bleeding fundal gastric varices, and liver function was assessed according to the Child-Pugh classification. Primary hemostasis was achieved in 95.7% of cases. The overall rebleeding rate was 13.0%, with no major complications. The overall mortality rate was 15.2%, predominantly associated with post-hemorrhagic liver failure. Rebleeding episodes mainly occurred from newly formed collaterals, not from the initially treated varices. Obliteration of fundal gastric varices with fibrin glue is an effective and safe method of hemorrhage control in patients with liver

cirrhosis, including those with limited hepatic reserves. The technique provides a viable alternative to cyanoacrylate, with minimal risk of embolic and local complications, supporting its inclusion in clinical practice guidelines.

Keywords: liver cirrhosis, fundal gastric varices, endoscopic hemostasis, fibrin glue

Резюме

Эндоскопическое лечение варикозно расширенных вен фундального отдела желудка у пациентов с циррозом печени

Варикозно-расширенные вены фундального отдела желудка представляют собой серьезное осложнение портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени, характеризующееся высоким риском кровотечения и высокой смертностью. Современное эндоскопическое лечение включает использование тканевых клеев (тромбин, фибриновый клей) как альтернативу цианоакрилату, особенно у пациентов с нарушенной печеночной функцией. Ретроспективное исследование включило 46 пациентов с циррозом печени и кровотечением из фундальных желудочных варикозно-расширенных вен, которым проводилось эндоскопическое лечение путем пломбировки фибриновым клеем, приготовленным ex tempore. Критерии включения касались исключительно пациентов с кровоточащими фундальными варикозами; функция печени оценивалась по классификации Чайлд-Пью. Первичный гемостаз был достигнут в 95,7% случаев. Рецидив кровотечения составил 13,0%, серьезных осложнений не наблюдалось. Общая смертность составила 15,2% и в основном была связана с постгеморрагической печеночной недостаточностью. Эпизоды повторного кровотечения происходили преимущественно из новых коллатералей, а не из ранее пломбированных желудочных вен. Пломбировка фибриновым клеем варикозно-расширенных вен фундального отдела желудка является эффективным и безопасным методом контроля кровотечений у пациентов с циррозом печени, включая тех, у кого снижены печеночные резервы. Метод представляет собой альтернативу применению цианоакрилата с минимальным риском эмболических и местных осложнений, что оправдывает его включение в клинические рекомендации.

Ключевые слова: цирроз печени, варикозно-расширенные вены фундального отдела желудка, эндоскопический гемостаз, фибриновый клей

Introducere

Hipertensiunea portală cirogenă induce o gamă diversă de modificări hemodinamice ale hemocirculației pe axul spleno-portal, cu o varietate de manifestări clinice ulterioare [1, 2].

Una din ele reprezintă varicele gastrice fundale (VGF), entitate distinctă, fiind definită ca dilatații venoase patologice localizate exclusiv la nivelul fornixului gastric, în absența varicelor esofagiene [3]. Mai puțin frecvente decât varicele esofagiene, VGF au o importanță clinică majoră datorită potențialului hemoragic ridicat și mortalității asociate înalte [4].

Frecvența VGF în rândul pacienților cu hipertensiune portală este estimată la aproximativ 5–30% [5], însă prevalența lor variază în funcție de etiologia cirozei și severitatea bolii hepatice. VGF sunt cele mai susceptibile la sângerare, cu o rată anuală de hemoragie între 10% și 25% și se disting prin predispoziție de a sângera la presiuni portale mai mici în comparație cu cele esofagiene [6].

Atunci când apare sângerarea, aceasta este adesea severă, asociată cu un risc ridicat de recurență, fiind masivă și greu controlabilă, cu o mortalitate semnificativă, care în timp de 6 săptămâni poate depăși 45% [7, 8]. De asemenea, VGF tind să apară mai frecvent la pacienții cu tromboză de v. splenică sau după intervenții chirurgicale ce modifică fluxul portal, complicând tabloul evolutiv [9].

Tratamentul endoscopic al varicelor gastrice este stabilit în funcție de tip, localizare, riscul de sângerare și starea clinică a pacientului. Conform ghidurilor actuale, în special cele elaborate de Societatea Europeană de Endoscopie Gastrointestinală (ESGE, 2021) [10] și consensul *Baveno VII* (2022) [11], strategia terapeutică diferă în funcție de clasificarea conform criteriilor Sarin S. [3], care le diferențiază în: 1) GEV1 (gastroesofagiene tip 1) – extensia varicelor esofagiene pe curbura mică a stomacului, *opțiunea de tratament* – ligaturarea endoscopică; 2) GEV2 (gastroesofagiene tip 2) – extensia spre fundul gastric, *opțiunea de tratament* – injectare cu cianacrilat; 3) VGI1 (izolate tip 1) – varice izolate în fundul gastric (VGF), fără conexiune cu varice esofagiene, *opțiunea de tratament* – injectare cu cianacrilat; 4) VGI2 (izolate tip 2) – varice izolate în alte porțiuni gastrice (corp, antrum), *opțiunea de tratament* – injectare cu cianacrilat, embolizare radiointervențională sau șuntul portosistemic transjugular.

Comparativ cu cercetările ample privind managementul varicelor esofagiene sângerânde, dovezile privind cea mai bună modalitate de tratare a VGF sunt mult mai limitate. Tratamentul endoscopic al varicelor gastrice, în special al celor de tip VGI 1 este recunoscut ca fiind complex din punct de vedere teh-

nic și asociat cu cele mai mari riscuri. Anatomia dificil accesibilă a fundului gastric îngreunează manevrele endoscopice, iar localizarea profundă și dimensiunea crescută a varicelor le face mai puțin susceptibile la tratamentele clasice, cum ar fi ligatura elastică, necesitând o altă abordare terapeutică.

În prezent, tehnica recomandată de ghidurile moderne este injectarea cu N-butyl-2-cyanoacrylat, o substanță cu efect sclerozant și de obturare a lumenului variceal. Deși eficiența hemostatică inițială este ridicată, procedura nu este lipsită de complicații grave, cea mai serioasă fiind embolizarea sistemică, cu potențial letal de afectare pulmonară sau cerebrală. Alte reacții adverse includ ulcerarea mucoasei gastrice și dureri epigastrice post-procedurale. Seewald S. et al. [12] au evidențiat faptul că, în ciuda unui control eficient al sângerării, riscul de complicații rămâne semnificativ, chiar și în centrele cu experiență largă.

O alternativă reprezintă utilizarea trombinei [13] sau a adezivului fibrinic [14, 15] în managementul varicelor esofagiene, gastrice sau ectopice hemoragice, demonstrând că este eficientă în obținerea hemostazei cu o rată scăzută de resângerare de 10,8%. O eficacitate similară a fost raportată și de alți autori [16], cu unele variații ale ratelor de resângerare observate [17], iar avantajele majore ale metodei includ atât siguranța excelentă, în ceea ce privește complicațiile embolice, cele locale, cât și simplitatea în utilizare [18, 19].

Sumarizând, constatăm că tratamentul endoscopic al VGF reprezintă o componentă esențială în managementul complicațiilor hipertensiunii portale, având un impact major asupra reducerii mortalității. Alegerea corectă a metodei de tratament, adaptată tipului de varice și contextului clinic al pacientului, permite intervenții endoscopice eficiente, cu riscuri reduse, contribuind la stabilizarea hemodinamică rapidă și la prevenirea recidivelor.

Avansul tehnologic și standardizarea procedurilor prin ghiduri moderne (ESGE, *Baveno VII*) consolidează rolul endoscopiei nu doar ca metodă terapeutică de urgență, ci și ca instrument strategic în profilaxia primară și secundară a sângerărilor varicoase. Deci, cunoașterea și aplicarea corectă a protocoalelor moderne este vitală pentru optimizarea prognosticului acestor pacienți.

Scopul cercetării a constat în aprecierea eficacității tratamentului endoscopic prin plombare cu adeziv fibrinic al varicelor gastrice fundale sângerânde la pacienții cu ciroză hepatică.

Materiale și metode

Studiul dat reprezintă o cercetare retrospectivă observațională, care a inclus 46 de pacienți cu ciroză hepatică și hemoragii din varicele gastrice fundale, tratați consecutiv în clinică în perioada 2021-2024.

Hemostaza endoscopică a fost realizată prin injectarea intravariceală a adezivului fibrinic, prelevat „ex tempore”. Varicele au fost clasificate conform *Sarin S.* (1989) în studiu fiind înrolați doar pacienții cu VGF – tipul 1 al varicelor gastrice izolate [3].

Drept criterii de excludere din studiu au servit prezența altor tipuri de varice sau pacienții care au suportat anterior tratament endoscopic profilactic sau de urgență atât pentru varice esofagiene, cât și pentru varice gastrice de etiologie non-cirotică (hipertensiune portală extrahepatică segmentară prin tromboză spleno-portală).

Rezervele hepatice funcționale în lotul de studiu au fost specificate conform criteriilor clasificării Child-Pugh.

Protocolul hemostazei endoscopice. Adezivul fibrinic a fost injectat direct intravariceal, cu folosirea unui cateter original biluminal, până la un volum maxim de 10 ml la o sesiune. Inițial s-a injectat în lumenul varicelui o soluție de ceftriaxon 0,5-1,0 g, dizolvată în 5,0-10,0 ml soluție de lidocaină de 2%, apoi prin cateterul biluminal s-au introdus concomitent componentele adezivului fibrinic, și anume, primul component ce a inclus soluție de fibrinogen, iar al doilea component – un amestec de soluții de aprotinină, trombină și clorură de Ca^{+2} , în următorul raport al componentelor la 1 ml: fibrinogen (mg) 15-30, aprotinină (KIU) 250-1000, trombină (IU) 25-100, clorură de Ca^{+2} (μmol) 15-30.

Scopul intervenției endoscopice a constat nu numai în obținerea unei hemostaze eficiente, ci și în eradicarea tuturor varicelor (inclusiv a celor non-hemoragice) pentru a preveni recurența hemoragiei.

Endoscopia repetată a fost programată inițial la intervale de o săptămână, apoi la intervale de două săptămâni, până când endoscopistul a considerat că o nouă injecție nu este necesară, deoarece mucoasa supraiacentă a revenit la normal, varicele fiind ocluzionate pe deplin, fără stigmat de hemoragie recentă. Au fost documentate numărul de sesiuni de endoscopie, volumul total de adeziv fibrinic utilizat și incidența complicațiilor.

Rezultate

Din cei 46 de pacienți incluși în studiu, 29 au fost bărbați și 17 – femei, cu vârsta medie de 56,4 ani. Etiologia de bază a hipertensiunii portale a fost ciroza hepatică postvirală (HBV – 19, HCV – 27). În raport cu rezervele hepatice funcționale conform criteriilor clasificării Child, pacienții au fost stratificați în categoriile A/B/C – 4/27/15, astfel 91,3% dintre bolnavi având funcții hepatice subcompensate sau decompensate.

În marea majoritate a cazurilor – 32 (69,6%) hemostaza endoscopică a fost realizată în termen

de până la 12 ore de la debutul hemoragiei din varicele gastrice și respectiv în 14 (30,4%) observații în termen mai mare de 12 ore de la debut. Acești bolnavi au fost, de regulă, instabili hemodinamic și au necesitat tratament intensiv înainte de efectuarea hemostazei endoscopice, fiind aplicată provizoriu sonda Sengstaken-Blakemore.

Hemostaza inițială prin plombarea varicelor gastrice sângerânde cu adeziv fibrinic a fost obținută la 44 (95,7%) din cei 46 de pacienți. În cele 2 cazuri când hemostaza imediată nu a fost obținută, s-a recurs la tamponada cu sonda Blakemore ca măsură temporară, a cărei îndepărtare la 24-48 de ore a fost urmată de terapie endoscopică de salvare cu injectarea repetată a adezivului fibrinic, obținându-se hemostază secundară eficientă.

Volumul total mediu de adeziv fibrinic injectat per pacient a fost de 7,2 ml (limite: 5-11,5 ml) pe parcursul a 1-2 ședințe endoscopice.

Episoadele de resângere au fost identificate ca un episod suplimentar de pierdere evidentă de sânge gastrointestinal (hematemeză sau melenă) sau o scădere a hemoglobinei cu confirmare endoscopică. Resângerarea a fost împărțită în: precoce (< 5 zile de la hemostaza inițială), la 30 de zile (sângere 0-30 de zile după endoscopie) și la distanță (> 30 de zile). Rata generală de resângere a fost de 13,0%: resângere precoce – 1 pacient (2,2%); la 30 de zile – 2 pacienți (4,4%); la distanță – 3 pacienți (6,5%). De notat faptul că recurența hemoragiei variceale la distanță, de regulă, a avut drept sediu nu varicele gastrice plombate, ci cele nou constituite cu o localizare atopică gastroesofagiană.

Mortalitatea generală a constituit 15,2% (7 pacienți) și a fost determinată primordial de insuficiența hepatică posthemoragică, în special la bolnavii cu rezerve hepatice decompensate. Toți pacienții supraviețuitori care au resângerat au fost tratați cu succes prin terapie endoscopică suplimentară cu adeziv fibrinic.

Nu am înregistrat evenimente adverse semnificative sau complicații secundare injectării de adeziv fibrinic pe durata studiului nostru. Acest lucru subliniază cât de sigură este plombarea varicelor cu adeziv fibrinic ca modalitate de tratament, evitând riscurile documentate ale complicațiilor locale și embolitice observate în cazul injectării de cianacrilati.

Discuții

Tratamentul endoscopic al VGF, o complicație severă a hipertensiunii portale cirogene, continuă să reprezinte o provocare majoră pentru clinicieni [8,19]. Deși mai puțin frecvente comparativ cu cele esofagiene, VGF sunt caracterizate printr-un risc crescut de hemoragie severă și mortalitate ridicată [7].

Opțiunile endoscopice actuale pentru VGF includ ligatura endoscopică și injectarea directă de adezivi tisulari. Ligaturarea endoscopică este bine stabilită pentru tratamentul varicelor esofagiene sângerânde și poate fi utilizată în cazul varicelor de tip GEV1, deoarece acestea sunt considerate o extensie a celor esofagiene [3, 5]. Dovezile pentru utilizarea ligaturării endoscopice în cazul GEV2 și varicele gastrice izolate rămân însă mult mai neclare, determinate adesea de imposibilitatea tehnică de a obține hemostaza prin ligaturare endoscopică [6, 9].

Injectarea de cianacrilati în VGF sângerânde asigură o hemostază eficientă, dar comportă riscuri precum embolii sistemice, reacții inflamatorii locale și deteriorarea echipamentului endoscopic [1, 12]. În aceste situații, o alternativă valoroasă reprezintă utilizarea trombinei sau a adezivului fibrinic în scopul hemostazei VGF sângerânde [14-16]. Astfel, Williams S. et al. (1994) au raportat o hemostază inițială în 100% din cazuri utilizând trombină bovină, cu o rată de resângere de doar 9% [17]. Similar, McAvoy et al. (2012) au arătat că trombina umană a fost eficientă în oprirea hemoragiilor din varice gastrice și ectopice, cu o rată de resângere de aproximativ 11%, fără complicații majore raportate [13].

În studiul nostru, pe un lot de 46 de pacienți, hemostaza endoscopică prin plombarea VGF sângerânde cu adeziv fibrinic a fost obținută în 95,7% din cazuri, ceea ce evidențiază potențialul terapeutic ridicat al acestei metode chiar și în contexte clinice severe, caracterizate prin disfuncții hepatice avansate (91,3% dintre pacienți fiind în clasele Child B/C).

Un element notabil a fost rata de resângere globală (13,0%), împărțită în: precoce (2,2%), la 30 de zile (4,4%) și la distanță (6,5%). Este important de menționat că majoritatea episoadelor de resângere au avut ca sursă varice nou-apărute, în altă localizare, și nu varicele gastrice plombate. Acest fapt susține ipoteza conform căreia tratamentul endoscopic cu adeziv fibrinic nu doar oprește hemoragia, ci și induce obliterarea eficientă a varicelor tratate, reducând riscul de recurență locală. Astfel, recurențele apar mai curând prin progresia bolii și formarea de noi colaterale portosistemice decât prin eșecul tehnic al metodei.

În concluzie, prezentul studiu consolidează rolul adezivului fibrinic ca alternativă eficientă și sigură în tratamentul endoscopic al VGF, în special în cazurile cu funcție hepatică compromisă sau instabilitate hemodinamică, unde riscul complicațiilor trebuie minimizat. Rămâne necesară includerea metodei în studii randomizate, pentru a o putea poziționa mai ferm în ghidurile clinice internaționale.

Concluzii

Varicele gastrice fundale sunt o entitate clinică gravă, cu risc hemoragic înalt și prognostic rezervat.

Plombarea VGF cu adeziv fibrinic constituie o metodă endoscopică eficientă de control al hemoragiei la bolnavii cirofici, cu o rată acceptabilă de resângere și supraviețuire, chiar și în cazul pacienților cu rezerve hepatice reduse.

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

1. TRIPATHI, D., STANLEY, A., HAYES, P., PATCH, D. et al. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. In: *Gut*, 2015, nr. 64, pp. 1680-1704. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309262.
2. ANGHELICI, Gh., MORARU, V., CAZACOV, V., ȚÎBÎRNĂ, C., HOTINEANU V. Aspecte ale patogeniei hipertensiunii portale. Modificări ale hemocirculației portale la bolnavul cirotic (Revista literaturii). In: *Arta Medica*, 2008, nr. 1(28), pp. 53-58. ISSN 1810-1852.
3. SARIN, S., KUMAR, A. Gastric varices: profile, classification, and management. In: *Am J Gastroenterol*, 1989, nr. 84(10), pp. 1244-1249.
4. CHOUDHURI, G., CHETRI, K., ALEXANDER, G., DAS, K., NUNDY, S. Gastric varices: profile and natural history. In: *Am J Gastroenterol*, 1992, nr. 87(6), pp. 858-862.
5. SARIN, S., LAHOTI, D., SAXENA, S., MURTHY, N., MAKWANA, U. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: A long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. In: *Hepatology*, 1992, nr. 16, pp. 1343-1349. doi: 10.1002/hep.1840160607.
6. MOUSSAWI, A., BAHIRWANI, R. Exploring current practices and perspectives on gastric varices management in the US. In: *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2025, nr. 38(2), pp. 135-136. doi: 10.1080/08998280.2024.2446019.
7. GORAL, V., YILMAZ, N. Current Approaches to the Treatment of Gastric Varices: Glue, Coil Application, TIPS, and BRTO. In: *Medicina*, 2019, nr. 55(7), p. 335. <https://doi.org/10.3390/medicina55070335>.
8. ANGHELICI, Gh., MORARU, V., CAZACOV, V., ȚÎBÎRNĂ, C., HOTINEANU, V. Orientări în managementul hemoragiilor digestive superioare la bolnavul cirotic (revista literaturii). In: *Arta Medica*, 2008, nr. 2(29), pp. 25-29. ISSN 1810-1852.
9. HENRY, Z., PATEL, K., PATTON, H., SAAD, W. AGA clinical practice update on management of bleeding gastric varices: expert review. In: *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, nr. 19(6), pp. 1098-1107.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2021.01.027.
10. AUGUSTIN, S., MA, M., GONZALEZ, A. et al. *Management of gastric varices: ESGE Guideline*. In: *Endoscopy*, 2021, nr. 53(8), pp. 750-765. doi: 10.1055/a-1464-3421
11. de FRANCHIS, R., BOSCH, J., GARCIA-TSAO, G. et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. In: *J Hepatol*, 2022, nr. 76(4), pp. 959-974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>
12. SEEWALD, S., ANG, T., IMAZU, H. et al. Cyanoacrylate injection in gastric varices: is it safe? In: *World J Gastroenterol*, 2008, nr. 14(37), pp. 5789-5796.

13. McAVOY, N. Human thrombin for the treatment of gastric and ectopic varices. În: *World J Gastroenterol*, 2012, nr. 18(41), pp. 5912-5917. doi: 10.3748/wjg.v18.i41.5912.
14. DATTA, D., VLAVIANOS, P., ALISA, A., WESTABY, D. Use of fibrin glue (beriplast) in the management of bleeding gastric varices. În: *Endoscopy*, 2003, nr. 35(8), pp. 675-678. doi: 10.1055/s-2003-41517.
15. HENEGHAN, M., BYRNE, A., HARRISON, P. An open pilot study of the effects of a human fibrin glue for endoscopic treatment of patients with acute bleeding from gastric varices. În: *Gastrointest Endosc*, 2002, nr. 56(3), pp. 422-426. doi: 10.1016/s0016-5107(02)70054-0.
16. SMITH, M., TIDSWELL, R., TRIPATHI, D. Outcomes of endoscopic human thrombin injection in the management of gastric varices. În: *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, nr. 26(8), pp. 846-852. doi: 10.1097/MEG.0000000000000119.
17. WILLIAMS, S., PETERS, R., WESTABY, D. Thrombin--an effective treatment for gastric variceal haemorrhage. În: *Gut*, 1994, nr. 35(9), pp. 1287-1289. doi: 10.1136/gut.35.9.1287.
18. GILLESPIE, S., McAVOY, N., YUNG, D., ROBERTSON, A. et al. Thrombin Is an Effective and Safe Therapy in the Management of Bleeding Gastric Varices. A Real-World Experience. În: *J Clin Med*, 2021, nr. 10(4), p. 785. doi: 10.3390/jcm10040785.
19. MISHIN, I., TSYBIRNE, C., ANGHELICI, Gh., PANICI, I., MORARU, V. Fibrin tissue sealant in the endoscopic embolization of esophageal and gastric varices. A pilot study. În: *World Congress of Surgery: Acapulco (Mexico)*, Ed. 37, 24-30 august 1997, Acapulco. Acapulco, Mexico: International Society of Surgery, 1997, Ediția 37, p. 139.

Autor corespondent:

Viorel Moraru, conferențiar universitar,
Catedra de chirurgie nr. 2,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.+37369053781,
e-mail: viorel.moraru@usmf.md

DE LA SINDROMUL INTESTINULUI IRITABIL COMORBID CU SINDROMUL POST-COVID-19 SPRE SINDEMIE

Alexandru BABIN, Pavel BABIN

IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).03](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).03)

Rezumat

Sindromul intestinului iritabil (SII) este o tulburare funcțională frecventă, iar în contextul sindromului post-COVID-19 se observă tot mai des o comorbiditate între cele două. Această asocieră implică factori imunologici, infecțioși și psiho-emoționali, conturând un tablou clinic complex. Dincolo de simpla coexistență, interacțiunea acestor condiții reflectă o dinamică de tip sindemic, în care componenta biologică se împletește cu contextul social și psihologic. Articolul analizează această evoluție de la comorbiditate la sindemie, cu implicații importante pentru practica clinică. Studiul curent a inclus 39 de pacienți cu SII + sindromul post-COVID (NICE) + obezitate ($IMC = 30-34,9 \text{ kg}/[(m)^2]$). Vârsta medie a fost de $42 \pm 2,8$ ani; raportul femeii/bărbați a fost de 3:2. Pacienții au fost supuși fibrocolonoscopiei (FCS) cu biopsie, Stool Ag-test Hp, CDI (Cl. dificilă infecție, toxine A, B, AB), aprecierii calprotectinei (cantitativ/calitativ), onco-markerilor (CEA, CA-19.9, CA-153, CA-125), lipidogramei, controlului glicemiei, aprecierii Ratei Filtrării Glomerulare (eRFG, CKD-EPI). Divizarea conform ROMA IV a evidențiat predominant SII cu diaree (15 pacienți – 38,5%) și SII mixt (11 pacienți – 28,2%), dintre care 19 pacienți (73%) au demonstrat și prezența MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease). Conform criteriilor sindromului cardiometabolic (CM), examinarea eRFG a reflectat și BCR st. G3a-b, adică sindromul Cardio-Reno-Metabolic (CaReMe), ceea ce este sindemia și se explică prin dereglarea integrității mucoasei, inflamație de intensitate scăzută. Comorbiditatea SII cu sindrom post-COVID-19 (prezența MASLD→CaReMe) este un sindrom overlap. Gestionarea acestor pacienți necesită o abordare comprehensivă de către medicul de familie, multidisciplinară, tratamentul presupunând, de asemenea, includerea sinbioticeilor, metabioticeilor, Rifaximinei, Rebamipidei, GLP-1 RA și i-SGLT-2.

Cuvinte-cheie: SII, post-COVID-19, MASLD, CaReMe, sindemia

Summary

From irritable bowel syndrome comorbid with post-COVID-19 syndrome to syndemia

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional disorder, and in the context of the post-COVID-19 syndrome, a comorbidity between the two is increasingly observed. This association involves immunological, infectious and psycho-emotional factors, outlining a complex clinical picture. Beyond simple coexistence, the interaction of these conditions reflects a syndemic-type dynamic, in which the biological component is intertwined with the social and psychological context. The article analyzes this evolution from comorbidity to syndemic, with important implications for clinical practice. The current

study included 39 patients with IBS + post-COVID syndrome (NICE) + obesity ($BMI = 30-34.9 \text{ kg}/[(m)^2]$). The mean age was 42 ± 2.8 years; the female/male ratio was 3:2. Patients underwent fibrocolonoscopy (FCS) with biopsy, Stool Ag-test Hp, CDI (Cl. difficile infection, toxins A, B, AB), calprotectin assessment (quantitative/qualitative), onco-markers (CEA, CA-19.9, CA-153, CA-125), lipidogram, blood glucose control, Glomerular Filtration Rate assessment (eGFR, CKD-EPI). The division according to ROMA IV revealed predominantly IBS with diarrhea (15 patients - 38.5%) and mixed IBS (11 patients - 28.2%), of which 19 patients (73%) also demonstrated the presence of MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease). According to the criteria of cardiometabolic syndrome (CM), the eGFR examination also reflected CKD st. G3a-b, that is Cardio-Reno-Metabolic syndrome (CaReMe) – which is syndemia, and is explained by the disruption of mucosal integrity, low-intensity inflammation. Comorbidity of IBS with post-COVID-19 syndrome (presence of MASLD→CaReMe) is an overlap syndrome. Management of these patients requires a comprehensive, multidisciplinary approach by the family doctor, but treatment also involves the inclusion of synbiotics, metabiotics, Rifaximin, Rebamipide, GLP-1 RA and i-SGLT-2.

Keywords: IBS, post COVID-19, MASLD, CaReMe, syndemia

Резюме

От синдрома раздраженного кишечника, сопутствующего постковидному синдрому, до синдемии

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является распространенным функциональным расстройством и в контексте постковидного синдрома всё чаще наблюдается коморбидность между ними. Эта связь включает иммунологические, инфекционные и психоэмоциональные факторы, обрисовывая сложную клиническую картину. Помимо простого сосуществования, взаимодействие этих состояний отражает динамику синдемического типа, в которой биологический компонент переплетается с социальным и психологическим контекстом. В статье анализируется эта эволюция от коморбидности к синдемии с важными последствиями для клинической практики. Текущее исследование включило 39 пациентов с СРК + пост-COVID-19 синдромом (NICE) + ожирением ($ИМТ = 30-34,9 \text{ кг}/[(м)^2]$). Средний возраст составил $42 \pm 2,8$ года; соотношение женщин и мужчин составило 3:2. Пациентам проводилась фиброколоноскопия (ФКС) с биопсией, анализ кала на антиген Hp, CDI (инфекция Cl. difficile, токсины A, B, AB), оценка кальпротектина (количественная/каче-

стенная), онкомаркеры (CEA, CA-19.9, CA-153, CA-125), липидограмма, контроль уровня глюкозы в крови, оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ, CKD-EPI). Разделение по ROMA IV выявило преимущественно CPK с диареей (15 пациентов – 38,5%) и смешанный CPK (11 пациентов – 28,2%), из которых у 19 пациентов (73%) также наблюдалось наличие стеатоза печени, связанного с метаболической дисфункцией (MASLD). Согласно критериям кардиометаболического синдрома (KMC) исследование СКФ также отражало ХБП ст. G3a-b, а именно кардио-рено-метаболический синдром (CaReMe) – который является синдемией и объясняется нарушением целостности слизистой оболочки, воспалением низкой интенсивности. Коморбидность CPK с пост-COVID-19 синдромом (а также наличие MASLD → KMC → CaReMe) является перекрестным синдромом (overlap). Ведение этих пациентов требует комплексного, мультидисциплинарного подхода со стороны семейного врача, а лечение включает синбиотики, метабиотики, рифаксимин, ребамипид, GLP-1 RA и i-SGLT-2.

Ключевые слова: CPK, пост-COVID-19, MASLD, CaReMe, синдемия

Introducere

Stresul imens asupra pacienților cu Sindromul Intestinului Iritabil (SII), după „suportarea” COVID-19, a dus la modificarea simptomatologiei bolilor cauzate de axa *Brain-Gut*, inclusiv a comorbidităților, prin modificarea în ultimii ani a compoziției microbiotei, afectarea integrității mucoasei intestinale, inflamație de intensitate scăzută (*low inflammation*) [2].

Odată cu pandemia de COVID-19, tot mai multe studii evidențiază apariția sau exacerbarea simptomatologiei SII în contextul sindromului post-COVID-19 (*Long COVID*), sugerând o interacțiune complexă între disbioză, inflamația cronică de grad redus, perturbările neuro-imune și componenta psihologică. Această suprapunere clinică între două entități cronice, amplificată de factori sociali și psihologici, definește premisele unei *sindemii* – concept care depășește simpla comorbiditate și reflectă interdependența biologică și contextuală a bolilor.

Interacțiunea emergentă necesită explorarea, oferind o perspectivă multidisciplinară asupra diagnosticării și gestionării pacientului afectat de această dublă povară funcțională și post-infecțioasă, inflamatorie.

Scopul cercetării

Reflectarea simptomatologiei SII la pacienții cu sindromul post-COVID-19 în condițiile comorbidităților (obezitatea, *boala steatotică hepatică asociată cu disfuncția metabolică* (MASLD), sindromul Cardio-Reno-Metabolic (CaReMe)) – conceptul de *sindemie*, precum și abordarea acestor pacienți.

Materiale și metode

În studiul curent au fost incluși 39 de pacienți cu SII + sindromul post-COVID-19 (*NICE*) + obezitate (IMC = 30-34,9 kg/(m)²). Vârsta medie a pacienților a fost de 42±2,8 ani; raportul femei/bărbați a fost de 3:2. Pacienții au fost supuși fibrocolonoscopiei (FCS) cu biopsie, detectării *H. pylori* în materiile fecale (*Stool Ag-test Hp*), CDI (*Cl. difficile infection, toxine A, B, AB*), aprecierii calprotectinei (cantitativ/calitativ), onco-markerilor (CEA, CA-19.9, CA-153, CA-125), lipidogramei, controlului glicemiei, aprecierii ratei filtrării glomerulare (*eRFG, CKD-EPI*), cu determinarea stadiului bolii cronice de rinichi (BCR).

Rezultate

Divizarea conform *ROMA IV* a evidențiat predominant SII cu diaree (15 pacienți – 38,5%) și SII mixt (11 pacienți – 28,2%), dintre care 19 pacienți (73%) au demonstrat și prezența bolii steatotice hepatice asociate cu disfuncția metabolică (MASLD).

Conform criteriilor sindromului cardiometabolic (CM), examinării ratei filtrării glomerulare (*eRFG*) cu stabilirea BCR st. G3a-b, a fost diagnosticat și sindromul *Cardio-Reno-Metabolic* (CaReMe) – conceptul de *sindemie*, ceea ce se explică prin dereglarea integrității mucoasei, sindromul creșterii permeabilității epiteliale (SCPE), inflamație de intensitate scăzută. Având în vedere că în jur de 80% sânge în ficat este sângele din intestin, toxicoza (endotoxemia) a evoluat în inflamație de intensitate scăzută → MASLD → CaReMe cu *eRFG* în diapazonul 45-59 ml/min/1,73m².

Discuții

Mecanismele patofiziologice posibile comorbidității COVID-19 și SII sunt reflectate în [11]. COVID-19 a jucat un rol semnificativ în patofiziologia SII, deoarece este unul dintre factorii iritanți ai mediului microbial intestinal.

Funcția bidirecțională a *axei intestin-plămân*, prin intermediul moleculelor biochimice și de semnalizare din sistemul imunitar, are ca rezultat tulburările din sistemul gastro-intestinal (GI), fiind frecvent legată de sistemul respirator.

Este constatat că bogăția și varietatea comună medie a bacteriilor sunt scăzute la pacienții cu SARS-CoV-2, în comparație cu martorii sănătoși. Mai mult, a existat o creștere a numărului de agenți patogeni oportuniști și o reducere a populației de simbioți benefici [12]. De remarcat că disfuncția homeostaziei intestinale se poate dezvolta la pacienții cu o infecție SARS-CoV-2 și poate rămâne după eliminarea virusului, chiar și la pacienții fără manifestări gastro-intestinale. Un astfel de rezultat poate fi explicat prin interacțiunea *axei intestin-plămân*.

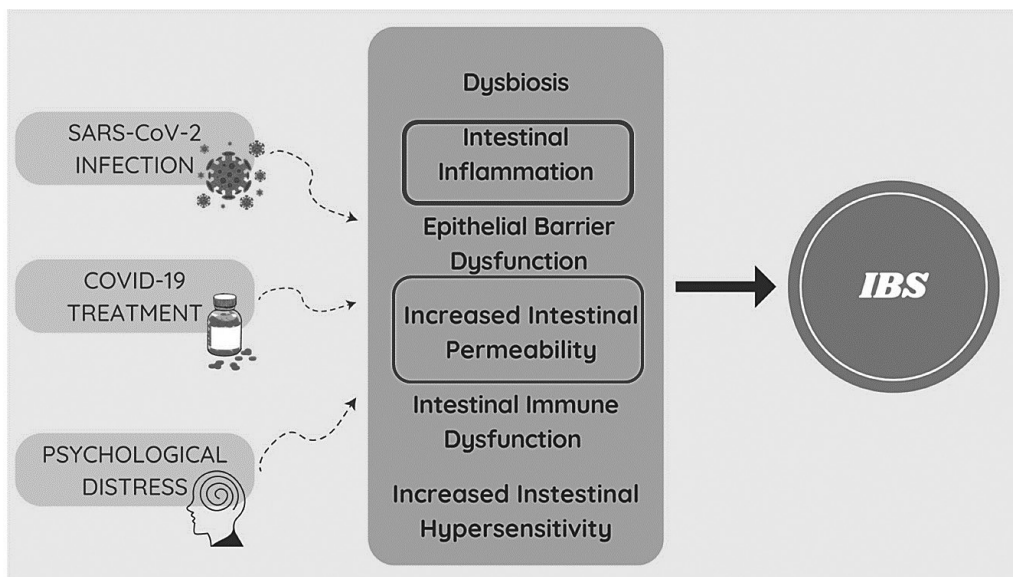


Figura 1. Posibile mecanisme fiziopatologice ale COVID-19 și SII-PI.

În plus, atât sistemul respirator, cât și cel gastro-intestinal provin din același organ embrionar, și anume *foregut* (intestinul anterior), microbiota lor crește aproape concomitent după naștere și sunt afectate de factori comuni.

În general, o tulburare a *axei intestin-plămân*, posibil indusă de COVID-19, amplifică manifestarea SII, iar manifestările pulmonare au fost raportate la aproximativ 33% dintre pacienții cu SII [6].

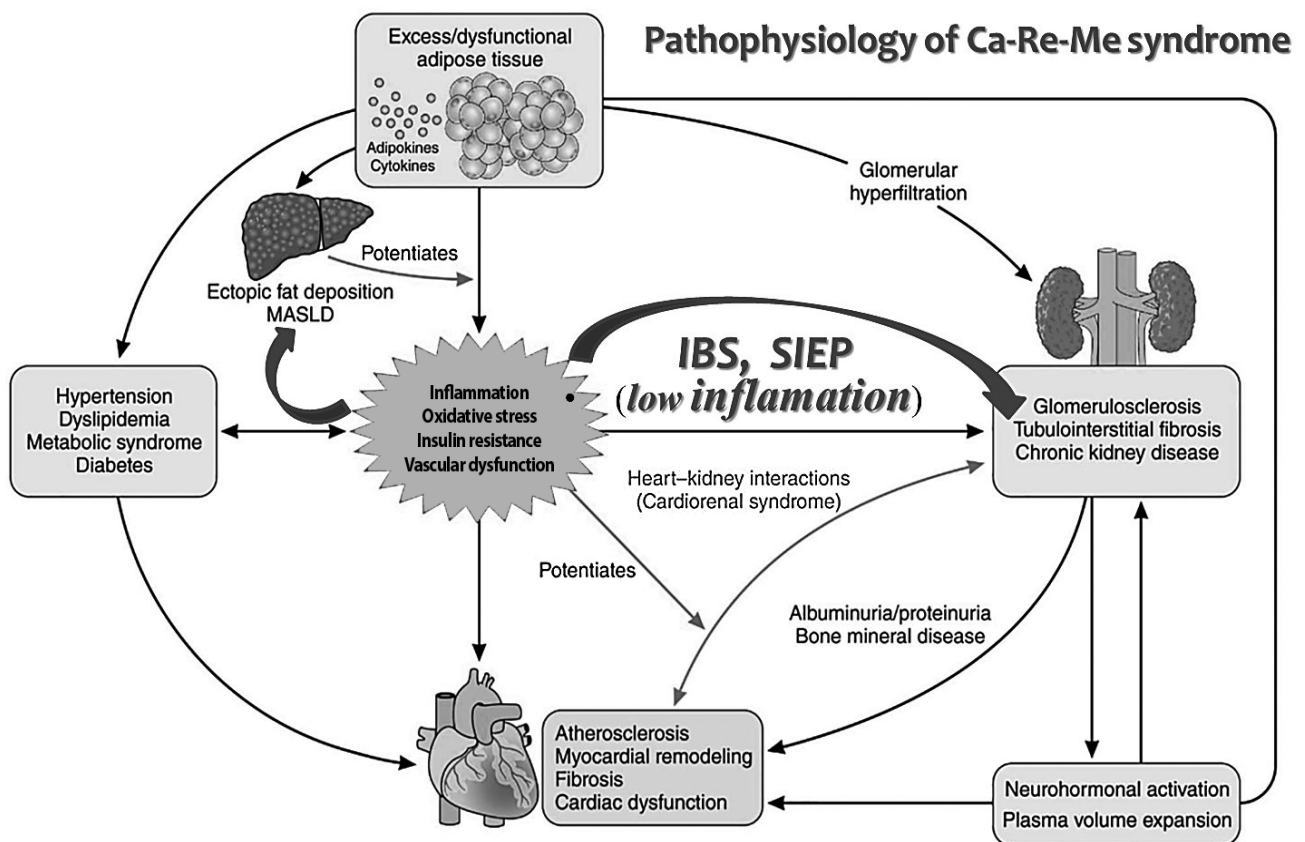


Figura 2. O sinteză a dovezilor pentru managementul clinic al sindromului Cardio-Reno-Metabolic (CaReMe); (adaptat după Babin A.)

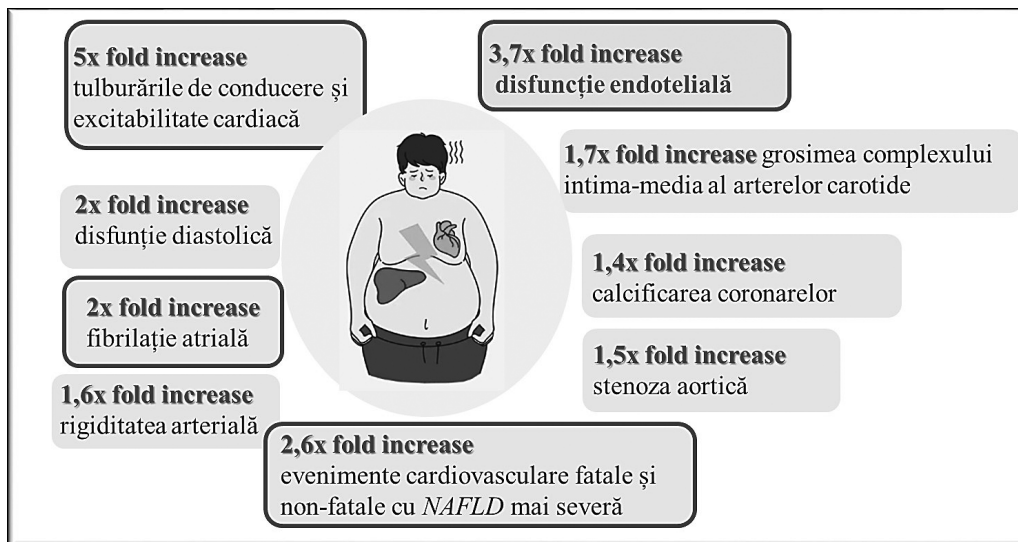


Figura 3. MASLD și riscurile cardiovasculare

Gastroenterita acută, care se poate dezvolta după o infecție virală sau bacteriană, pare a fi factorul de risc dominant pentru SII-post-infecțios. Cu toate acestea, incidența SII-post-infecțios în urma unei infecții virale nu a fost studiată la fel de mult ca SII-post-infecțios indus de infecția bacteriană. Există un alt mecanism considerat a fi implicat în sporirea SII după infectarea cu SARS-CoV-2. Faptul că SARS-CoV-2 poate avea un tropism enteric și poate provoca inflamații intestinale presupune că acest virus acționează cu un mecanism similar cu cel al norovirusului – permeabilitatea intestinală crescută (*Syndrome of increased epithelial permeability – SIEP*) [9]. Aceasta este confirmată și prin studiile care au identificat simptome GI persistente în timpul sindromului post-COVID-19 (dintre care 18,1% diaree; 5,7% greață și vomă) [7, 11].

Pornind de la această analiză și aceste dovezi, patofiziologia sindromului *CaReMe* cu comorbidități ca manifestarea *sindemiei* este prezentată în figura 2 [4].

Din aceasta reiese că are loc disbalanța axei intestin-ficat (*Gut-Liver axis*), ceea ce stă la baza explicației că MASLD este manifestarea hepatică a sindromului Cardio-Metabolic (*CaMe's*). Microbiota intestinală promovează depunerea de grăsime hepatică prin modularea receptorului nuclear farnesoid X (*FXR*), care este responsabil pentru reglarea sintezei acizilor biliari și a acumulării trigliceridelor în ficat [5]. Organizațiile medicale cu autoritate (*AACE, AMA, WHO, FDA*) au recunoscut *obezitatea ca o boală* și o problemă medicală gravă (implicațiile definirii obezității ca boală: raportul prezentat la conferința Asociației pentru Studiul Obezității, 2021) [8]. Integritatea epiteliului intestinal, apărarea imună în intestin și ficat și compoziția microbiotei par să joace un rol integrat în menținerea sănătății și echilibrului în axa intestin-ficat (este descrisă și o creștere a raportului *Firmicutes/Bacteroidetes*) [1]. Pierderea echilibrului în populația și funcția microbiană (sau disbioza) pro-

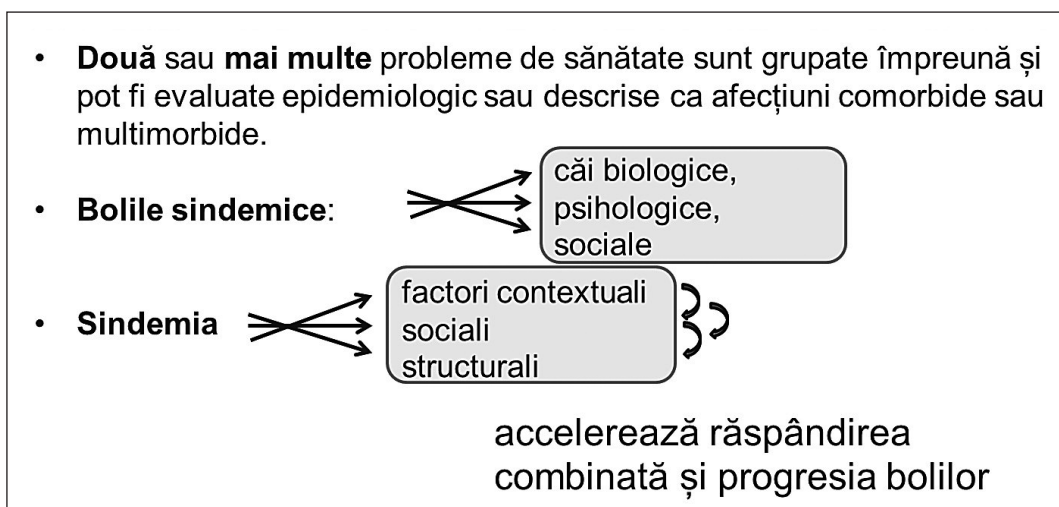


Figura 4. Componentele principale ale sindemiei

voacă perturbarea joncțiunilor strânse ale barierei intestinale; această modificare morfologică duce la creșterea permeabilității intestinale – *SIEP* (cunoscută și sub denumirea de „intestin permeabil” – *leaky gut*) și la o creștere a influxului portal al bacteriilor sau a produselor lor către ficat.

Meta-analiza și *review-ul* 2010-2022 (peste 770.000 de pacienți) relevă că *MASLD* crește semnificativ riscurile cardiovasculare (fig. 3) [3].

Așadar, continuumul poate fi prezentat în felul următor: inflamația de intensitate joasă (*low inflammation*) → *MASLD* → *CaReMe* cu eRFG în diapazonul 45-59 ml/min/1,73m² – conceptul de *sindemie*.

Tratamentul *MASLD* implică: utilizarea Urso-deoxycholic Acid (*UDCA*), Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist (*GLP-1RA*), inhibitor al co-transportorului sodiu-glucoză de tip 2 (*i-SGLT-2*) (prevenirea comorbidităților).

Integritatea epiteliului intestinal și a compoziției microbiotei obligă menținerea echilibrului axei intestin-ficat; în acest caz folosim Rebamipidă (citoprotector-inductor sintezei *PG E₂ I₂*) [7]; terapie ținută pentru normalizarea microbiotei – probiotice, sinbiotice, metabiotice.

Conceptul de *sindemie* a fost propus de către antropologul Merrill Singer. „*Sindemik*” înseamnă „două sau mai multe boli care interacționează într-un asemenea mod, încât provoacă mai mare daună decât simpla sumă a celor două boli”. Conceptual, *sindemia* are trei componente principale (fig. 4) [10].

Concluzii

1. Comorbiditatea SII cu sindrom post-COVID-19 nespecificat (în asociere cu *MASLD* și evoluția în *CaReMe's*) este un sindrom *overlap*, care demonstrează conceptul de *sindemie* și agravează impactul negativ asupra simptomelor.

2. Gestionarea acestor pacienți (cu sindromul *overlap* – *sindemie*) necesită o abordare comprehensivă de către *medicul de familie*, multidisciplinară, tratamentul presupunând includerea inclusiv a sinbioticelor, metabioticelor, Rifaximinei, Rebamipidei, *GLP-1 RA* și *i-SGLT-2*.

Bibliografie

- ALBILLOS, A., GOTTARDI, A., RESCIGNO, M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J. Hepatol.* 2020;72:558–577. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.
- BABIN, A., TOLMACI, V., BABIN, P. Peculiarities of Irritable Bowel Syndrome in comorbid patients with COVID-19 *Medicine and Pharmacy Reports Volumul 95, Supliment nr. 1 2022/ISSN 2602-0807/ISSNe 2668-0572*
- BYRNE, C.D., TARGHER, G. Non-alcoholic fatty liver disease-related risk of cardiovascular disease and other cardiac complications. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Feb;24 Suppl 2:28-43. doi: 10.1111/dom.14484.
- CHIADI, E. et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2023;148:00–00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001186.
- CROCI, S. et al. Dietary Strategies for Management of Metabolic Syndrome: Role of Gut Microbiota Metabolites. *Nutrients.* 2021;13(5):1389.
- FANOS, V., PINTUS, M.C., PINTUS, R. MARCIALIS, M.A. Lung microbiota in the acute respiratory disease: From coronavirus to metabolomics. *J. Pediatr. Neonat. Individ. Med.* 2020;9:e090139.
- KOVALEVA, A., POLUEKTOVA, E., MASLENNIKOV, R. Effect of Rebamipide on the Intestinal Barrier, Gut Microbiota Structure and Function, and Symptom Severity Associated with Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia Overlap: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Med.* September 2023;12(18). DOI:10.3390/jcm12186064.
- LULIA, M., YEOB, G., FARRELL, E. et al. The implications of defining obesity as a disease. *The Lancet Discovery Science.* Volume 58, 101962, April 2023.
- MARASCO, G., CREMON, C., BARBARO, M.R., CACCIARI, G., FALANGONE, F., KAGRAMANOVA, A., BORDIN, D., DRUG, V., MIFTODE, E., FUSAROLI, P. et al. Post COVID-19 irritable bowel syndrome. *Gut.* 2022;72:328483.
- MENDENHALL, E., SINGER, M. What constitutes a syndemic? Methods, contexts, and framing from 2019. *Curr. Opin.* 2020;15(4):213–217.
- PARAMYTHIOTIS, D., KARLAFTI, E., DIDAGELOS, M. et al. Post-COVID-19 and Irritable Bowel Syndrome: A Literature Review. *Medicina.* 2023 Nov 6;59(11):1961. doi: 10.3390/medicina59111961.
- SETTANNI, C.R., IANIRO, G., PONZIANI, F.R., BIBBÒ, S., SEGAL, J.P., CAMMAROTA, G., GASBARRINI, A. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: A review of potential mechanisms. *World J. Gastroenterol.* 2021;27:7433–7445.

Autor corespondent:

Alexandru Babin, conf. univ., dr. șt. med.,

IP USMF Nicolae Testemițanu,

tel.: +37369046467,

e-mail: alexandru.babin@usmf.md

DIMENSIUNI ETICE ÎN CONTEXTUL BOLILOR ASOCIATE STILULUI DE VIAȚĂ: CAZUL STEATOZEI HEPATICE

Ion BANARI, Iulianna LUPAȘCO, Inna VENGHER

Laboratorul de gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).04](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).04)

Rezumat

Schimbările sociale, industriale, tehnologice și culturale rapide din ultimele decenii și adeseori nocive ale stilului de viață au impus necesitatea unor abordări noi, interdisciplinare, cu accent pe schimbările comportamentului cu risc pentru sănătate. În ultimii 30 de ani, bolile ficatului au fost în atenția diverselor abordări clinice, dar și interdisciplinare, cea mai frecventă afecțiune fiind steatoza hepatică non-alcoolică, bine cunoscută ca boala ficatului gras non-alcoolic (BFGNA), actualmente boala ficatului steatozică, asociată cu disfuncții metabolice. Treptat, au fost acumulate date importante cu privire la factorii de risc comportamentali și genetici, la complicațiile hepatice ori extrahepatice și la strategiile de tratament adecvat. Cu toate progresele obținute, prevalența bolii se află în creștere continuă, mai mult decât atât, sunt ridicate o serie de probleme etice și provocări morale atât pentru sistemul de sănătate în general, cât și pentru clinicieni, în particular. Studiul își propune să configureze un tablou descriptiv și de sinteză al subiectelor de etică aplicată spațiului biomedical în contextul afecțiunilor asociate stilului de viață, pentru a identifica repere etice privind acordarea îngrijirilor medicale personalizate pacientului cu boala hepatică steatozică.

Cuvinte-cheie: boala ficatului gras non-alcoolic, steatoză hepatică, etică, stil de viață, comportament cu risc pentru sănătate

Summary

Ethical Dimensions in the Context of Lifestyle-Related Diseases: The Case of Hepatic Steatosis

The rapid social, industrial, technological and cultural changes in recent decades and often harmful lifestyles have attracted the attention of new, interdisciplinary approaches with an emphasis on changes in health-risk behavior. In the last 30 years, liver diseases have been the focus of various clinical and interdisciplinary approaches, and the most common of these is non-alcoholic liver steatosis previously wellknown as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), currently fatty liver disease associated with metabolic dysfunction. Gradually, important data have been accumulated on behavioral and genetic risk factors, hepatic or extrahepatic complications and appropriate treatment strategies. Despite all the progress achieved, the prevalence of the disease is continuously increasing, and even more, a series of ethical issues and moral challenges are raised both for the health system in general and for clinicians in particular. The study aims to configure a descriptive and synthetic picture of the topics of ethics applied to the biomedical space in the context of lifestyle-related conditions in order to identify ethical benchmarks regarding the provision of personalized medical care to the patient with steatosis liver disease.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, ethics, lifestyle, health-risk behavior

Резюме

Этические аспекты в контексте болезней ассоциируемых с образом жизни на примере стеатоза печени

Быстрые социальные, промышленные, технологические и культурные изменения в последние десятилетия и часто вредный образ жизни привлекли внимание новых междисциплинарных подходов с акцентом на изменениях в поведении, связанном со здоровьем. За последние 30 лет заболевания печени были в центре внимания различных клинических и междисциплинарных подходов, и наиболее распространенным из них является неалкогольный стеатоз печени, ранее хорошо известный как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), в настоящее время стеатозная болезнь печени ассоциирована с метаболическими дисфункциями. Постепенно были накоплены важные данные о поведенческих и генетических факторах риска, печеночных или внепеченочных осложнениях и соответствующих стратегиях лечения. Несмотря на весь достигнутый прогресс, распространенность заболевания постоянно растет, более того, возникает ряд этических и моральных проблем как для системы здравоохранения в целом, так и для врачей в частности. Целью исследования является формирование описательной и обобщающей картины этических вопросов, применяемых в биомедицинском пространстве в контексте состояний, связанных с образом жизни, с целью выявления этических ориентиров в отношении предоставления персонализированной медицинской помощи пациенту со стеатозной болезнью печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, этика, образ жизни, рискованное для здоровья поведение

Introducere

Actualmente, printre cauzele principale ale mortalității în lume sunt bolile cronice precum afecțiunile cardiovasculare, ale ficatului, diabetul, bolile respiratorii etc. În toate aceste patologii sunt implicați factori de risc ce țin în mare măsură de stilul de viață: alimentația dezzechilibrată, sedentarismul, suprasolicitarea nervoasă, consumul excesiv de alcool, fumatul etc. Concomitent, schimbările sociale, industriale, tehnologice și culturale rapide din ultimele decenii și adeseori nocive ale stilului de viață dictează abordări noi, interdisciplinare, cu accent pe schimbările comportamentului cu risc pentru sănătate. Totodată, sporirea incidenței bolilor cronice asociate stilului de viață are un impact deosebit asupra costului patologiei, atât datorită duratei tratamentului, cât și

a noilor tehnici de diagnostic și tratament. Respectiv, pentru a reduce costurile și incidența acestora se promovează politici în sănătate centrate pe prevenție, ce au drept scop schimbări comportamentale care să reducă factorii de risc pentru sănătate.

În ultimii 30 de ani, bolile ficatului au fost în atenția diverselor abordări clinice, dar și interdisciplinare, cea mai frecventă afecțiune fiind steatoza hepatică non-alcoolică, bine cunoscută ca boala ficatului gras non-alcoolic (BFGNA), care actualmente este denumită boala ficatului steatozică asociată cu disfuncții metabolice. Treptat, au fost acumulate date importante cu privire la factorii de risc comportamentali și genetici, la complicațiile hepatice ori extrahepatice și la strategiile de tratament adecvat. Cu toate progresele obținute, prevalența bolii se află în creștere continuă, mai mult decât atât, sunt ridicate o serie de probleme etice și provocări morale atât pentru sistemul de sănătate în general, cât și pentru clinicieni, în particular. Astfel, în cadrul disputelor eticii aplicate spațiului biomedical privind bolile hepatice steatozice și alte afecțiuni asociate stilului de viață, intervin mai multe subiecte esențiale: cine poartă responsabilitatea pentru prevenția acestei boli și pentru schimbarea stilului de viață? Este o responsabilitate personală a pacientului sau comunitară, mai ales azi, când societatea este una centrată pe consum? Clinicienii deseori se confruntă cu sentimentul culpabilizării, trăit de pacient pentru boala sa. Cum se poate evita stigmatizarea pacientului? În plus, tratamentul de durată, dar și transplantul de ficat necesită costuri și resurse ridicate, respectiv, cum poate fi asigurată echitatea în accesul la serviciile medicale? La fel, situația în care boala ficatului steatozică asociată cu disfuncții metabolice este una asociată comportamentului cu risc pentru sănătate, poate să apară percepția că este o afecțiune „autocauzată”. În acest context, apare întrebarea: este moral ca sistemul de asigurare medicală să acopere cheltuielile pentru patologii „autocauzate” și care pot fi evitate? Nu în ultimul rând, se ridică probleme în relația medic-pacient: cum comunică medicii cu pacienții despre necesitatea schimbării stilului de viață fără a leza autonomia sau demnitatea pacientului, cum se gestionează necompliance la recomandări privind schimbarea stilului de viață?

Având în vedere provocările de sănătate majore, literatura științifică din ultimul timp acordă atenție sporită acestor dimensiuni etice. Abordările implică dezbateri privind responsabilitatea morală în sănătate publică, etica politicilor de prevenție a bolilor netransmisibile, stigmatul asociat obezității și bolilor metabolice, precum și dilemele etice din practica medicală legate de pacienții cu boli asociate stilului de viață. Studiul de față își propune să sintetizeze și să analizeze contribuțiile academice recente, cu accent special asupra contextului bolii hepatice steatozice.

Scopul analizei este de a configura un tablou descriptiv și de sinteză al subiectelor de etică aplicată spațiului biomedical în contextul afecțiunilor asociate stilului de viață, pentru a identifica repere etice privind acordarea îngrijirilor medicale personalizate pacientului cu boala hepatică steatozică asociată disfuncțiilor metabolice.

Materiale și metode

În scopul realizării acestui studiu a fost acceptată o metodologie de sinteză a literaturii care scoate în evidență probleme etice și provocări morale atât pentru sistemul de sănătate în general, cât și pentru clinicieni în particular. Sursele bibliografice au fost identificate în bazele de date științifice precum: Research4Life, PubMed, MedLine și JSTOR, iar perioada de căutare a cuprins preponderent ultimii 10 ani. Concomitent, au fost analizate 36 de materiale academice, iar în sinteza finală au fost incluse 14 surse bibliografice. Includerea lucrărilor în sinteză este determinată de necesitatea de a înțelege particularitățile socio-medicale ale steatozei hepatice non-alcoolice [5; 11], contextul general al eticii aplicativ spațiului biomedical [1; 2; 6; 10] și specificul discursului etic cu privire la boala ficatului steatozică asociată cu disfuncții metabolice [3; 4; 7; 8; 9; 12; 13; 14]. Specificul discursului etic cu privire la boala ficatului steatozică asociată cu disfuncții metabolice s-a focalizat pe subiectele etice precum: responsabilitatea personală a pacientului cu boala ficatului steatozică asociată cu disfuncții metabolice față de responsabilitatea comunitară în contextul unei societăți centrate pe consum; culpabilizarea și stigmatizarea pacientului; echitate în distribuirea și accesul la serviciile medicale; asigurarea medicală vizavi de iresponsabilitatea comportamentală; schimbarea stilului de viață între autonomia pacientului și paternalism medical; autonomia pacientului și necompliance acestuia. Au fost aplicate metodele analitică, comparativă și hermeneutică.

Rezultate și discuții

Responsabilitatea personală a pacientului cu boala ficatului steatozică asociată cu disfuncții metabolice față de responsabilitatea comunitară în contextul unei societăți centrate pe consum. Bolile netransmisibile asociate stilului de viață generează dezbateri aprinse cu privire la responsabilitatea morală a persoanei față de propria conduită și pentru daunele care decurg din comportamentele cu risc pentru sănătate. Mai mult, disputele la acest subiect înglobează preocupări cu privire la rezultatul alegerilor individuale și impactul acestora asupra sănătății sau bolii, prin urmare, răspunderea revine individului. La pol opus, intervin factori sociali, economici sau genetici, care, la rândul lor, au consecințe asupra sănătății sau bolii și, la fel, angajează o responsabilitate comunitară a

societății pentru bunăstarea membrilor săi [7]. Această discuție privind responsabilitatea este importantă din punct de vedere moral, deoarece are impact asupra modului cum se formulează politicile în sănătate și reglementarea morală a relațiilor interumane în activitatea medicală.

Astfel, pe de o parte, există argumentul conform căruia persoanele care adoptă în mod repetat comportamente nocive poartă o responsabilitate morală pentru consecințele asupra propriei sănătăți. Însă, pe de altă parte, teoriile normative ale eticii consideră că individul este moralmente responsabil pentru acțiunile sau omisiunile sale dacă îndeplinește două condiții: 1) deține control (adică are capacitatea și competența de a controla acțiunea dată) și 2) deține cunoaștere (adică să înțeleagă consecințele și să acționeze în cunoștință de cauză) [7].

Aplicat la contextul bolilor de stil de viață, argumentul este următorul: mulți oameni știu că anumite comportamente le fac rău și, cel puțin teoretic, ar putea să le evite, dacă, însă, persistă în realizarea acestora, ar trebui trași la răspundere morală pentru eventualele boli care apar. De exemplu, „mulți dintre noi mâncăm prea mult, deși știm că nu ar trebui; facem prea puțină mișcare, deși conștientizăm riscurile” [7]. În astfel de cazuri, se poate susține că sunt întrunite condițiile responsabilității individuale, deci individul ar fi „de vină” pentru propria boală.

Această interpretare cu caracter individualist a fost criticată în literatura actuală [4]. O primă obiecție este legată de complexitatea multicausală a bolilor netransmisibile, care ține și de factori genetici, de circumstanțe de mediu sau de alți determinanți, ceea ce face dificil a stabili o relație directă cauză-efect între comportamente nocive și boală [4; 7]. În plus, multe comportamente cu risc pentru sănătate se formează în copilărie sau adolescență, perioade în care capacitatea de decizie autonomă și de control este redusă. De exemplu, ascensiunea obezității și a diabetului de tip 2 la copii și tineri ridică problema că inițierea pe traiectoria unei boli asociate stilului de viață poate avea loc înainte ca persoana să devină un „agent moral” deplin responsabil. În contextul unor astfel de considerente, atribuirea simplistă de vină individuală este nedreaptă în multe cazuri. La unii autori întâlnim o abordare sceptică față de responsabilitatea morală în acest context, argumentând că centrarea pe culpabilizarea individuală a bolnavilor, cauzată de comportamentul nociv, obstrucționează dezvoltarea unor politici adecvate de sănătate [7].

Sunt cazuri când medicul intuitiv atribuie vina pe seama pacientului. Din perspectivă morală, ar fi preferabil să nu se accentueze această responsabilitate personală, ci să căutăm soluții fără judecăți moralizatoare. Mai mult, omul este educat în familie și societate, iar bolile netransmisibile nu apar din gol, ci dintr-un mediu nesănătos creat de societate, de la

publicitatea intensă pentru alimente ultraprocesate, la urbanizarea care descurajează mersul pe jos, stresul ocupațional și inegalitățile socio-economice care limitează opțiunile sănătoase. Comitetul de bioetică UNESCO, în raportul „The IBC on the Principle of Individual Responsibility as related to Health” din 2019, sublinia că responsabilitatea individuală trebuie întotdeauna exercitată împreună cu responsabilitatea societală, mai ales în chestiuni de sănătate publică, unde factorii sistemici joacă un rol major [12]. În alt sens, persoana are obligația morală să adopte comportamente sanogene și să se îngrijească de sănătatea sa, însă și comunitatea/statul are/au datoria de a crea condiții prielnice care să permită și să încurajeze alegerea unui stil sănătos de viață.

Interpretarea privind responsabilitatea personală în cazul BFGNA nu poate fi ignorată, deoarece autonomia individuală și alegerile conștiente sunt valoroase. O abordare etică echilibrată a bolilor asociate stilului de viață cere un accent sporit pe o responsabilitate partajată. Persoanei îi revin eforturile de a-și îmbunătăți stilul de viață, însă societatea are obligația juridică și morală de a educa, de a reglementa industria care face produse nocive pentru sănătate și de a oferi oportunități reale pentru un mediu și trai sănătos. Optica moralizatoare, cum ar fi „boala ta e numai vina ta” este nu doar imorală, dar și inefficientă din punctul de vedere al tactului medical, care poate genera exclusiune și consecințe negative de sănătate [4; 7].

Culpabilizarea și stigmatizarea pacientului cu boala ficatului steatozică asociată cu disfuncții metabolice. În percepția socială și, uneori, chiar în rândul lucrătorilor din sănătate, pacienții cu boala ficatului steatozică asociată cu disfuncții metabolice sau cu obezitate adesea sunt etichetați drept responsabili morali pentru starea lor, considerați leneși, fără putere de voință, indiferenți etc. Stigma, adică atribuirea unei rușini sau vini persoanelor cu anumite caracteristici sau diagnostice este un fenomen social și etic dureros în cazul bolilor legate de stilul de viață [3]. Aceste stereotipuri negative formează atitudini stigmatizante și discriminare, cu consecințe morale pentru practica medicală. Autorii Carol M., Pe’rez-Guasch M., Solà E. et al., în cercetarea „Stigmatization is common in patients with nonalcoholic fatty liver disease and correlates with quality of life”, confirmă că stigmatizarea este resimțită frecvent de pacienții cu boala ficatului steatozică asociată cu disfuncții metabolice, indiferent de stadiul bolii. Studiul constată că aproximativ 69% dintre pacienții investigați cu boala ficatului steatozică asociată cu disfuncții metabolice au raportat un grad de stigmatizare percepută, proporție similară atât la cei cu forme incipiente, cât și la cei cu ciroză. Totodată, pacienții au indicat experiențe de stigmatizare, discriminare, jenă și izolare socială legate de boala ficatului

steatozică asociată cu disfuncții metabolice. Spre exemplu, mulți asociază orice boală de ficat cu alcoolismul; astfel, un bolnav cu boala ficatului steatozică asociată cu disfuncții metabolice (care nu consumă alcool excesiv) poate fi totuși privit suspicios ca posibil „alcoolic” de către cei din jur. În plus, dat fiind că boala ficatului steatozică asociată cu disfuncții metabolice se corelează cu obezitatea, pacienții suportă un dublu stigmat: pe de o parte, stigmatul asociat bolilor hepatice („ficatul bolnav” fiind adesea judecat moral), pe de altă parte, stigmatul greutății corporale. Psihologic, stigma erodează stima de sine și poate provoca depresie, anxietate, sentimente de vinovăție și rușine [3].

Din punct de vedere social, pacienții stigmatizați tind să se izoleze, evitând situațiile în care s-ar putea simți etichetați prin judecăți. De exemplu, aceștia evită să mănânce în public sau chiar să meargă la medic, de teamă că vor fi muștrați pentru greutatea lor. Această constatare este alarmantă, deoarece teama de stigmat îi poate face pe oameni să amâne sau să evite îngrijirea medicală, agravându-le starea și creând diverse obstacole în calea prevenției și tratamentului. Aceleași studii arată că stigma reprezintă un factor care reduce accesul la îngrijiri și șansele de recuperare ale pacienților, fiind, așadar, combaterea acestei stigmatizări) un imperativ etic aplicat spațiului biomedical și social. Totodată, în activitatea medicală sunt cazuri documentate de prezența fenomenului subliniat la persoanele cu obezitate sau boli asociate. Numeroși medici, asistente și alți profesioniști, chiar fără intenție, manifestă biasuri de greutate, au niveluri mai scăzute de respect pentru pacienții cu IMC mare și petrec mai puțin timp în consultație cu aceștia față de pacienții normoponderali [3].

Implicațiile etice cu privire la contracararea stigmatizării pacientului cu boli asociate stilului de viață sunt esențiale. Această perspectivă presupune mai multe direcții: 1) educația terapeutică a societății, care cere transmiterea mesajului că obezitatea și boala ficatului steatozică asociată cu disfuncții metabolice sunt boli multifactoriale complexe, nu eșecuri morale doar personale; 2) formarea continuă medicală să întrunească subiecte interdisciplinare prin care să se contureze judecăți morale cu privire la conștientizarea propriilor atitudini preconcepuate și învățarea unor abordări centrate pe pacient, asertive și fără judecăți imorale; 3) antrenarea pacienților, a asociațiilor de pacienți în elaborarea ghidurilor și campaniilor, pentru a asigura sensibilitatea privind limbajul stigmatizator, discriminator și jignitor, respectiv, susceptibilitatea reală a persoanelor cu boala ficatului steatozică asociată cu disfuncții metabolice; 4) reglementări juridice și etice anti-discriminare și asigurarea accesului egal la îngrijiri, indiferent de cauza afecțiunii. Este de remarcat că la nivel euro-

pean, organizații precum European Liver Patients' Association (ELPA) au început să aducă în prim-plan problema stigmatizării în boala ficatului steatozică asociată cu disfuncții metabolice, incluzând-o pe agenda evenimentelor științifice [3].

Echitatea privind distribuția și accesul la serviciile medicale în cazul bolilor asociate stilului de viață. Temeiul moral al echității constituie alocarea și distribuția corectă a sarcinilor și beneficiilor sociale. În mod special, principiul echității în activitatea medicală vizează alocarea corectă a resurselor medicale și respectarea drepturilor tuturor oamenilor la îngrijirile medicale. Mai mult, în medicină, principiul abordat presupune ca oamenii cu probleme asemănătoare să fie tratați egal sau în mod asemănător [1, p. 56-57]. În particular, boala ficatului steatozică asociată cu disfuncții metabolice, echitatea în alocarea resurselor ridică un șir de întrebări, cărora este bine să le acordăm atenție: a) este corect ca un pacient cu o boală „auto-cauzată” să beneficieze de resurse costisitoare, cum ar fi: medicamente de ultimă generație, intervenții chirurgicale, transplant hepatic, în aceeași măsură ca un pacient cu o patologie fără cauză individuală, adică fără vină în sensul redat supra? b) cum echilibrăm principiul meritocrației cu cel al nevoii medicale, mai ales atunci când resursele sunt limitate? [13].

Abordarea etică cu referire la aceste subiecte este tranșantă, majoritatea ghidurilor și reglementărilor de alocare a resurselor pleacă de la premisa morală conform căreia cauza bolii nu ar trebui să influențeze deciziile medicale. Principiul fundamental al echității și al nediscriminării constată normativ că doi pacienți cu aceeași nevoie medicală și prognostic similar trebuie să fie tratați la fel, indiferent de istoricul comportamental al patologiei. În lucrarea „Early liver transplantation for patients with acute alcoholic hepatitis: public views and the effects on organ donation”, autorii Stroh G., Rosell T. Dong F. et al. susțin că echitatea privind accesul la transplant dictează a pacienților cu o anumită etiologie (ex., boală alcoolică hepatică) au rezultate post-transplant semnificativ mai proaste pot fi justificate priorități pentru aceștia în raport cu alții [14]. În alt sens, susțin cercetătorii, considerente juste care pot constitui motive diferențiale în alocarea serviciilor medicale sunt numai cele de eficacitate medicală, adică, șansele de supraviețuire și recuperare, nu considerații moralizatoare privind „vina” pentru boală, deci excluderea pacienților a priori nu ar avea suport etic sau științific [13; 14].

Pentru boala ficatului steatozică asociată cu disfuncții metabolice, problema alocării resurselor se pune din ce în ce mai acut, dat fiind că această boală a devenit o cauză principală de ciroză și cancer hepatic. Pe lista de așteptare pentru transplant hepatic, proporția de pacienți cu boala ficatului ste-

atozică asociată cu disfuncții metabolice a crescut exponențial în ultimele două decenii, acum, a doua cea mai frecventă indicație de transplant hepatic la adulți în SUA și nu este exclus că va deveni prima într-un timp apropiat [8]. Aceasta presupune că un număr tot mai mare de pacienți care, pe lângă boala hepatică, au și obezitate, diabet etc., vor accesa resurse medicale costisitoare și rare cum este ficatul pentru transplant. În contextul acestei realități, unii ar putea pune întrebarea inconfortabilă: ar trebui acești pacienți tratați diferit? Dacă un pacient cu boala ficatului steatozică asociată cu disfuncții metabolice are obezitate severă, chirurgia de transplant tehnic e mai dificilă și riscurile post-operatorii sunt crescute, iar prognosticul poate fi mai rezervat. În astfel de cazuri, cei responsabili de transplant pot amâna intervenția până la scădere ponderală (similar cu regula abstenenței la alcoolici), dar motivația oficială ține de șansa de succes medical (obezitatea morbidă crește mortalitatea chirurgicală), nu de percepția discriminatorie sau de o judecată morală cum s-a menționat mai sus. Aici limita e foarte subtilă, când i se cere pacientului modificarea stilului de viață înainte de a-i oferi acces la o resursă medicală, se face pentru binele acestuia (principiul non-dăunării) [2], nu ca să fie „pedepsit” moral. Respectarea principiului echității în alocarea resurselor ține și de modul în care sunt cheltuite fondurile publice între prevenție și tratament [4].

Aplicarea principiului echității în alocarea resurselor față de pacienții cu boli asociate stilului de viață înaintează obligația morală să nu fie discriminați pe criteriul presupusei culpe. Alocarea trebuie să fie bazată pe criterii clinice (nevoie, eficacitate, prognostic) și sociale (prioritizarea și protejarea celor vulnerabili), dar nu pe judecăți de valoare despre stilul de viață sau comportamente nocive. Astfel, echitatea presupune un delicat echilibru între responsabilitate și solidaritate.

Schimbarea stilului de viață între respect pentru autonomia pacientului și paternalism medical. Dialogul dintre medic și pacient reprezintă relația cu o mare încărcătură morală, având în vedere profunzimea și complexitatea valorilor implicate, cum ar fi: autoritatea medicului în societatea respectivă și încrederea pacientului în procesul decizional. Particularitățile întâlnirii medicului cu pacientul pot fi o sursă a multiplelor controverse, probleme, dileme, interogații [1, p. 56-57]. În cazul pacienților cu boli asociate stilului de viață (precum obezitatea, diabetul de tip 2, boala ficatului steatozică asociată cu disfuncții metabolice), această relație prezintă câteva provocări specifice. Medicul are adesea rolul dificil de a discuta cu pacientul despre necesitatea schimbării unor obiceiuri de viață adânc înrădăcinate, care pentru pacient reprezintă un subiect sensibil,

ce poate atinge orgoliul, rușinea sau fricile pacientului. Totodată, medicul însuși poate avea prejudecăți despre pacient, iar pacientul poate veni la consult deja cu frica de a fi judecat. Aceste elemente fac ca etica dialogului și a atitudinii dintre medic și pacient să fie crucială. Provocarea cea mai răspândită din punct de vedere moral este cea a raportului dintre paternalism vizavi de respectarea autonomiei.

Medicina tradițională (inclusiv la noi) a fost destul de paternalistă, medicul indica ce e de făcut, pacientul asculta. În prezent, modelul ideal este decizia medicală partajată și respectul profund pentru autonomia pacientului, inclusiv dreptul acestuia de a alege să nu urmeze recomandările. În cazul pacienților la care boala este legată de comportament, medicul poate simți frustrarea că, oricâte sfaturi ar da, succesul tratamentului depinde în mare măsură de voința pacientului. Aici apare tentația paternalistă, medicii pot să recurgă la tonuri autoritare sau alarmiste, încercând să sperie pacientul. Deși intenția de a motiva pacientul e morală, mijlocul este discutabil din punct de vedere etic. Frica poate motiva pe termen scurt, dar pe termen lung poate eroda încrederea pacientului sau îl poate descuraja dacă schimbarea i se pare oricum imposibilă. Atitudinea asertivă și comunicarea eficientă sunt condiții etice care cer ca medicul să fie deschis cu pacientul cu privire la riscuri, dar și empatic și încurajator. Un concept-cheie, în acest sens, este cel de „ai dat pacientului puterea de a înțelege (informația, instrumentele, susținerea) și de a-și gestiona boala, nu să fie jignit de pe o poziție de superioritate. Literatura oferă o serie de exemple, în locul unei afirmații mustrătoare („Trebuie să mâncați mai puțin și să faceți sport, altfel vă veți distruge ficatul”), medicul poate adopta o abordare de mentor: „Știu că a scădea în greutate poate fi foarte dificil. Haideți să vedem împreună mici schimbări pe care le-ați putea face și care v-ar ajuta ficatul. Cu pași mărunți, se poate – și sunt aici să vă susțin”. Tonul face diferența între a culpabiliza pacientul și a-l face aliat în propriul tratament. Studiile arată că atitudinea medicului influențează adesea la recomandări. Dacă pacientul simte respect și înțelegere, va fi mai deschis să încerce schimbări, dacă se simte judecat sau nerespectat, probabil va abandona recomandările medicale [9].

Provocările etice în dialogul dintre medic și pacient în contextul bolilor determinate de comportamentele nocive se reduc la a menține un echilibru între sinceritate și empatie, între ghidare și respectarea alegerii, între insistență și acceptare. Medicul trebuie să fie conștient de valoarea unei comunicări personalizate (nu toți pacienții obezi sunt la fel, fiecare are narațiunea sa), să motiveze fără a culpabiliza și să creeze o alianță terapeutică bazată pe încredere. Astfel pacientul va simți că are alături un partener de drum și nu un judecător, crescând șansa reală a unei

schimbări pozitive a stilului de viață și respectând demnitatea umană a pacientului, valoare ce trebuie să rămână centrală în orice act medical.

Concluzii

1. Deși responsabilitatea personală în cazul bolii ficatului steatozică asociată cu disfuncții metabolice este importantă, abordarea etică a bolilor legate de stilul de viață trebuie să se bazeze pe o responsabilitate partajată. Individul are datoria de a adopta un stil de viață sănătos, dar societatea are obligația de a educa, de a reglementa industria care promovează produse nocive și de a crea condiții reale pentru un trai sănătos. O perspectivă moralizatoare de tipul „boala ta e vina ta” este nu doar nedreaptă, ci și contraproductivă medical.

2. Combaterea stigmatizării pacienților cu boli legate de stilul de viață este o prioritate etică. Aceasta presupune: a) educarea societății privind natura complexă și multifactorială a acestor boli; b) formarea medicilor pentru a recunoaște și depăși propriile prejudecăți; c) implicarea pacienților în elaborarea ghidurilor și campaniilor de sănătate; d) reglementări anti-discriminare și acces egal la servicii medicale. Inițiative europene, precum cele ale ELPA, arată o preocupare crescândă față de acest aspect.

3. Echitatea în alocarea resurselor medicale impune tratarea tuturor pacienților în funcție de nevoile clinice și sociale, nu de presupusa vină personală. Deciziile trebuie să se bazeze pe criterii obiective – cum ar fi eficacitatea tratamentului și vulnerabilitatea socială –, nu pe judecăți morale privind stilul de viață.

4. Comunicarea etică între medic și pacient implică un echilibru între sinceritate și empatie, între îndrumare și respectarea autonomiei. Medicul trebuie să adopte o abordare personalizată, să evite culpabilizarea și să construiască o relație bazată pe încredere, în care pacientul se simte sprijinit, nu judecat. Doar astfel schimbarea reală a stilului de viață devine posibilă, cu respectarea demnității umane.

Bibliografie

- BANARI, I. Îndrumări metodice la Bioetică. Chișinău: Print-Caro, 2022. 286p. ISBN 978-9975-164-21-4.
- BEAUCHAMP, T.L., CHILDRESS, J.F. Principles of biomedical ethics. Eighth Edition. New York and Oxford: Oxford University Press, 2019. 512 p. ISBN 9780190640873.
- CAROL, M., PE REZ-GUASCH, M., SOLÀ, E. et al. Stigmatization is common in patients with nonalcoholic fatty liver disease and correlates with quality of life. In: *Plos One*. 2022, vol. 17(4). Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265153>.
- CYPHERS, E., KUFLIK, A. Responsibility in universal healthcare: a liberal-egalitarian solution? In: *Voices in Bioethics*. 2023, vol. 9. Doi: <https://doi.org/10.52214/vib.v9i.10608>. Disponibil: <https://journals.library.columbia.edu/index.php/bioethics/article/view/10608#> (accesat pe 13 iunie 2025).
- DUMBRAVA, V.-T., LUPAȘCO, I., VENGHER, I., BER-EZOVSCAIA, E. Ficatul și hormonii: de la mecanismele esențiale până la manifestările clinice și extrahepatice. Chișinău: CEP-Medicina, 2016. 203 p. ISBN 978-9975-56-404-5.
- GRAMMA, R. Valori, Etică și Drepturi în managementul instituțiilor medicale. Chișinău: T-Par, 2024. 340 p. ISBN 978-9975-3562-3-7.
- LEVY, N. Responsibility as an Obstacle to Good Policy: The Case of Lifestyle Related Disease. In: *Journal of Bioethical Inquiry*. 2018, vol. 16, nr. 3, p. 459-468. Doi: 10.1007/s11673-018-9860-y.
- Liver transplantation in patients with non-alcoholic steatohepatitis and alcohol-related liver disease: the dust is yet to settle. In: *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2022 vol. 7. Doi: 10.21037/tgh-2020-13.
- The Challenging Ethical Landscape of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. In: *European Medical Journal*. 2022. Disponibil pe: <https://www.emjreviews.com/hepatology/article/the-challenging-ethical-landscape-of-non-alcoholic-fatty-liver-disease/#:~:text=relate%20to%20the%20potential%20harms,questions%20posed%20by%20patients%20or> (accesat pe 13.06.2025).
- OJOVANU, V. Axiologia și Medicina. Dimensiuni teoretico-metodologice. Chișinău: Print-Caro, 2024. 290p. ISBN 978-5-85748-031-1.
- PELTEC, A. Boala ficatului gras nonalcoolic: de la modificarea stilului de viață până la transplantul hepatic: monografie. Chișinău: Imprint Star, 2019. 304 p.
- Report of the IBC on the Principle of Individual Responsibility as related to Health. 2019. SHS/IBC-26/19/3 REV, 33 p. Disponibil: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000367824#:~:text=,is%20exercised%20in%20the>.
- SEDKI, M., AHMED, A., GOEL, A. Ethical and allocation issues in liver transplant candidates with alcohol-related liver disease. In: *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2022 vol. 7. Doi: 10.21037/tgh-2020-13.
- STROH, G., ROSELL, T. DONG, F. et al. Early liver transplantation for patients with acute alcoholic hepatitis: public views and the effects on organ donation. In: *American Journal of Transplantation*. 2015, vol. 15, nr. 6, p. 1598-1604. Doi: 10.1111/ajt.13176.

Autor corespondent:

Ion BANARI, dr. în filos., conf. univ.

Laboratorul de cercetare Gastroenterologie,

IP USMF Nicolae Testemițanu,

tel. 069922209

e-mail: ion.banari@usmf.md

ROLUL FACTORULUI VON WILLEBRAND ÎN BOALA HEPATICĂ CRONICĂ

Daniela BURUIANĂ, Adela ȚURCANU

Disciplina de gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).05](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).05)

Rezumat

Pacienții cu boală hepatică cronică avansată prezintă modificări în toate fazele hemostazei. Dovezile clinice sugerează o legătură între boala hepatică și modificările factorului von Willebrand (VWF), fiind coroborate cu date mecanistice emergente care arată un rol negativ al VWF în progresia bolii hepatice. Nivelurile ridicate de VWF accelerează formarea trombilor intrahepatici și, prin urmare, pot fi un factor determinant al progresiei bolii. Prezenta analiză se concentrează pe dovezile clinice și experimentale care susțin o legătură între funcția VWF și progresia bolilor hepatice cronice. A fost efectuată o căutare bibliografică cuprinzătoare cu utilizarea bazelor de date PubMed, Scopus și Web of Science pentru articole publicate până la data de 1 iunie 2025. Termenii de căutare au inclus următoarele combinații: „factor von Willebrand”, „boală hepatică”, „ciroză”, „tromboză venoasă portală”. Dezechilibrul VWF/ADAMTS13 corelează cu severitatea bolii hepatice și cu prognosticul slab în boala hepatică. Factorul von Willebrand este un biomarker neinvaziv promițător al disfuncției endoteliale și al progresiei bolii hepatice, dar și o țintă nouă terapeutică.

Cuvinte-cheie: factor von Willebrand, boală hepatică, ciroză, tromboză venoasă portală

Summary

The role of Von Willebrand factor in chronic liver disease

Patients with advanced chronic liver disease present alterations in all phases of hemostasis. Clinical evidence suggests a link between liver disease and changes in von Willebrand factor (VWF) which is supported by emerging mechanistic data showing a negative role of VWF in liver disease progression. Elevated VWF levels accelerate intrahepatic thrombus formation and therefore may be a determinant of disease progression. This review focuses on the clinical and experimental evidence supporting a link between VWF function and the progression of chronic liver disease. A comprehensive bibliographic search was performed using the PubMed, Scopus, and Web of Science databases for articles published up to June 1, 2025. Search terms included combinations of: “von Willebrand factor”, “liver disease”, “cirrhosis”, “portal vein thrombosis”. VWF/ADAMTS13 imbalance correlates with severity of liver disease and poor prognosis in liver disease. Von Willebrand factor is a promising noninvasive biomarker of endothelial dysfunction and liver disease progression, as well as a novel therapeutic target.

Keywords: von Willebrand factor, liver disease, cirrhosis, portal vein thrombosis

Резюме

Роль фактора Виллебранда при хронических заболеваниях печени

У пациентов с прогрессирующим хроническим заболеванием печени наблюдаются изменения на всех фазах гемостаза. Клинические данные свидетельствуют о связи между заболеванием печени и изменениями фактора Виллебранда (VWF), что подтверждается новыми механистическими данными, показывающими неблагоприятную роль VWF в прогрессировании заболевания печени. Повышенные уровни VWF ускоряют образование внутриспеченочных тромбов и, следовательно, могут быть определяющим фактором прогрессирования заболевания. В этом обзоре основное внимание уделяется клиническим и экспериментальным данным, подтверждающим связь между функцией VWF и прогрессированием хронического заболевания печени. Был проведен комплексный библиографический поиск с использованием баз данных PubMed, Scopus и Web of Science для статей, опубликованных до 1 июня 2025 года. Поисковые термины включали комбинации: «фактор Виллебранда», «заболевание печени», «цирроз», «тромбоз воротной вены». Дисбаланс VWF/ADAMTS13 коррелирует с тяжестью заболевания печени и плохим прогнозом при заболевании печени. Фактор Виллебранда является перспективным неинвазивным биомаркером эндотелиальной дисфункции и прогрессирования заболевания печени, а также новой терапевтической мишенью.

Ключевые слова: фактор Виллебранда, заболевание печени, цирроз, тромбоз воротной вены

Introducere

Boala hepatică cronică avansată implică dereglări ale hemostazei, fiind explicată de mecanisme fiziopatologice complexe. Balanța fragilă între factorii atât procoagulanți, cât și anticoagulanți este o caracteristică definitorie a hemostazei în cadrul cirozei hepatice [1]. Modificările concomitente ale căilor pro- și anti-hemostatice duc la o stare hemostatică „reechilibrată” la pacienții cu boli hepatice. Funcționarea fiziologică a sistemului de hemostază este bazată pe o activitate echilibrată între procesul de coagulare și cel de fibrinoliză. În cazul unei patologii hepatice decompensate acest echilibru, în mod paradoxal, are tendința să se mențină, totuși, fiind fragil. Concomitent sunt prezente condiții ce

ar favoriza un eveniment hemoragic prin prezența trombocitopeniei, scăderea sintezei mai multor factori de coagulare, dar în același timp sunt detectate condiții procoagulante manifestate prin creșterea nivelului factorului von Willebrand, reducerea sintezei anticoagulanților de către hepatocite [2].

Aspectele fiziopatologice sunt complexe, fiind explicate de mai mulți factori precum hipertensiunea portală, coagulopatiile, supresia măduvei osoase și alterările în factorii de creștere precum trombopoietina, eritropoietina, factorul de stimulare a granulocitelor, hiperfibrinoliza [3]. Odată cu progresarea cirozei are rol perturbarea funcției de sinteză a ficatului. În acest sens, descreșterea factorilor cu statut procoagulant este însoțită de scăderea sintezei și a factorilor anticoagulanți. Creșterea factorului VIII, factorilor VIIa și IX, dar și nivelurile scăzute ale proteinei C, proteinei S, ale antitrombinei sunt o dovadă a dereglărilor prohemostatice. Reducerea fibrinogenului, deficiența vitaminei K și a factorilor II, V, VII, IX, X, XI relevă tendința antihemostatică la pacienții cirofici [1,4].

Trombocitopenia, nivelurile crescute de prostaciclina și oxid nitric, precum și alterarea funcției plachetare sunt markeri ai afectării hemostazei primare. Printre mecanismele fiziopatologice care explică trombocitopenia sunt sechestrarea splenică, sinteza redusă de trombopoietină, distrugerea de către sistemul reticuloendotelial, supresia de către măduva osoasă [1, 5]. Un studiu de cohortă realizat pe 213 pacienți aflați în stadiu compensat de ciroză hepatică a raportat trombocitopenia drept dereglarea cea mai frecventă a homeostazei, fiind urmată de leucopenie și anemie [6].

Tendința pacienților cu ciroză hepatică spre complicații hemoragice a fost o idee principală pentru un timp îndelungat. Actualmente o importanță deosebită se conferă și evenimentelor trombotice, fiind evidențiat faptul că prevalența complicațiilor trombotice este mai crescută în stadiul decompensat al cirozei [1].

Hipertensiunea portală, injuria renală acută, precum și asocierea unor infecții sistemice, grad sever al anemiei sunt câțiva dintre factorii de risc în cadrul bolii hepatice cronice avansate care pot influența echilibrul fragil al hemostazei [7]. Printre multitudinea de factori care prezintă impact negativ asupra acestui echilibru al hemostazei la pacienții cu boala hepatică avansată se prezintă asocierea infecțiilor bacteriene. Grupul de cercetători din Unitatea de Medicină Internă și Boli Trombotice și Hemoragice, Departamentul de Medicină al Spitalului Universitar Padova, Italia a analizat ipoteza conform căreia infecțiile amplifică riscul dezvoltării modificărilor hemostazei la pacienții cu ciroză de-

compensată [8]. Rezultatele cercetării hemostazei la 80 de pacienți cu ciroză decompensată, divizați în două loturi echidistante, în funcție de prezența sau absența complicațiilor infecțioase, au fost obținute prin studierea agregării plachetare, a factorilor II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, fibrinogenului, proteinelor C, S, antitrombinei, care au demonstrat rezultate demne de interes. Asocierea infecțiilor bacteriene a favorizat o agregare trombocitară redusă și o scădere semnificativă a nivelului proteinelor C, S, antitrombinei, ceea ce a dezechilibrat hemostaza și a crescut riscul atât de sângerare, cât și de tromboză [8].

Dezechilibrul VWF/ADAMTS13 în progresia bolii hepatice

S-a observat creșterea factorului von Willebrand însoțită de descreșterea enzimei ADAMTS13 care se produce în mod compensator. Nivelul ridicat de factor von Willebrand în cadrul bolii hepatice cronice avansate evidențiază afectarea endotelială și clearance-ul scăzut al glicoproteinei la nivel de ficat și rinichi [9, 10]. Creșterea concentrației VWF influențează asupra nivelurilor crescute de factor VIII, ținând cont de rolul protector al VWF în prevenirea degradării factorului VIII [9, 10]. Complicațiile trombotice se pot dezvolta atât la nivel de circulație splanhnică, cât și la nivel de sistem venos periferic profund [7].

Studiile au demonstrat că nivelurile crescute ale factorului von Willebrand și nivelurile scăzute de ADAMTS13 au fost asociate cu o severitate mai mare a bolii și cu rezultate mai slabe în cazul bolilor hepatice, cum ar fi necesitatea transplantului hepatic sau decesul. Acest dezechilibru devine deosebit de pronunțat în timpul tranziției de la ciroza stabilă la decompensare sau cu complicații precum hipertensiunea portală, sugerând un rol al VWF și ADAMTS13 în progresia bolii. Nivelurile crescute ale VWF sunt asociate cu boala hepatică avansată și complicațiile acesteia, inclusiv varice esofagiene, ascită și hipertensiune portală. Mai mult, VWF a fost identificat ca un predictor independent al decompensării hepatice, carcinomului hepatocelular (HCC) și mortalității la pacienții cirofici. În paralel, se observă niveluri sever reduse de ADAMTS13 la persoanele cu boală hepatică cronică avansată, comparativ cu cele cu forme mai ușoare. Supraviețuirea este semnificativ mai mică la pacienții cirofici cu deficit moderat până la sever de ADAMTS13, iar activitatea ADAMTS13 este semnificativ diminuată la pacienții cu HCC. Nivelurile crescute ale VWF și activitatea redusă a ADAMTS13 sunt în mod clar asociate cu severitatea bolii hepatice și cu prognosticul slab, mecanismele care stau la baza acestora rămân incomplet înțelese. O complicație frecvent observată în bolile hepatice este tromboza venei porte (TVP), care devine mai

frecventă pe măsură ce boala hepatică avansează, afectând aproximativ 15-25% dintre pacienții care așteaptă un transplant hepatic. Tromboza, în general, este un factor major care contribuie la morbiditatea în bolile hepatice cronice. Atât creșterea VWF, cât și scăderea nivelurilor de ADAMTS13 au fost legate de dezvoltarea TVP la pacienții cu boli hepatice [11]. Constatările autopsiei susțin în continuare o componentă trombotică, dezvăluind prezența microtrombilor în unul sau mai multe organe la mulți indivizi cu boli hepatice. Dovezile din studiile experimentale și un studiu clinic randomizat indică faptul că terapia anticoagulantă poate încetini progresia bolii hepatice. Deși acest beneficiu este atribuit parțial reducerii formării trombilor intrahepatici, dovezile mecanistice directe rămân limitate și pot fi implicate și alte căi. Un mecanism propus se concentrează pe dezechilibrul dintre VWF și ADAMTS13, ceea ce poate duce la hiperagregabilitate plachetară. Cercetările grupului Lisman au demonstrat o creștere a aderenței și agregării plachetare dependente de VWF în plasma pacienților cu ALI/ALF și boală hepatică cronică, comparativ cu grupul sănătos de control [9]. Acest lucru a condus la ipoteza că activitatea dereglată a VWF poate promova progresia bolii hepatice prin stimularea formării de microtrombi bogați în trombocite în ficat. Acest concept, cunoscut sub numele de extincție parenchimatooasă, sugerează că ischemia localizată cauzată de acești microtrombi duce la pierderea țesutului și fibroză, determinând astfel progresia bolii [12].

Factorul von Willebrand – un biomarker cu rol predictiv în hipertensiunea portală

Analiza legăturii dintre severitatea cirozei, anumiți markeri ai inflamației și factorul von Willebrand a fost evaluată în cadrul unui studiu de cohortă care a inclus 71 de pacienți aflați la tratament în staționar cu diagnosticul de ciroză hepatică și hipertensiune portală. Rezultatele studiului au demonstrat corelația semnificativă între concentrația de VWF și scorul MELD ($p=0.0057$), scorul Child-Turcotte-Pugh ($p=0.0045$), dar și anumiți markeri inflamatori precum D-dimerii ($p=0.0232$) și nivelurile feritinei ($p=0.0278$) [13]. A fost evidențiată ideea că disfuncția endotelială joacă un rol major nu doar în patogeneza cirozei hepatice și a hipertensiunii portale, ci și în prognosticul acestora [14], fapt pentru care actualmente se acordă atenție deosebită concentrației de VWF. Circulația hiperdinamică este explicată atât de majorarea presiunii intrahepatice, cât și de producerea crescută a oxidului nitric în urma lezării endoteliului vascular [14].

Așadar, favorizarea unui statut hipercoagulant ce poate avea drept consecință formarea trombilor

în microcirculația hepatică și o eventuală ocluzie vasculară subliniază importanța concentrației ridicate de VWF [15]. Acțiunea țintită a VWF asupra circulației portale este raportată în cadrul studiului cercetătorilor Praktijn M., Trebicka J., Carnevale R. În cadrul studiului 20 de pacienți cirofici au fost supuși procedurii de șuntare transjugulară portosistemică intrahepatică (TIPS). Rezultatele cercetării au evidențiat o asociere semnificativă între concentrația VWF și de lipopolizaharide. Astfel, prin promovarea eliberării de VWF, lipopolizaharidele participă la perturbarea integrității endoteliale și promovează hipercoagulabilitatea în circulația portală [16].

Astfel, pe lângă rolul predictiv în apariția și progresia hipertensiunii portale, acest biomarker poate sugera date referitoare la inflamația sistemică sau la nivelul de endotoxemie și, prin urmare, și de translocare bacteriană [17].

VWF – ținta unor noi strategii terapeutice

Blocarea interacțiunii dintre VWF și trombocite reduce aderența trombocitelor la endoteliu și activarea plachetară ulterioară mediată de VWF. Prin urmare, blocarea interacțiunii VWF-trombocite pare a fi o țintă atractivă pentru reducerea funcției VWF în bolile hepatice. Din cauza limitărilor medicamentelor antiplachetare utilizate în prezent, inclusiv din cauza riscului crescut de sângerare, au apărut o varietate de noi strategii care vizează funcția VWF, reducând formarea trombilor fără efecte majore asupra hemostazei. În ultimul deceniu au fost dezvoltate mai multe strategii farmacologice care vizează interacțiunea VWF-trombocite, fiecare dintre ele prezentând efecte antitrombotice cu o creștere minimă a riscului de sângerare [18]. În același timp, scorul Padua permite o evaluare predictivă a riscurilor de tromboză venoasă profundă/tromboembolism pulmonar, orientând și asupra strategiilor profilactice [7, 19].

Concluzii

Factorul von Willebrand (VWF) joacă un rol central în hemostază, dar și ca mediator al disfuncției endoteliale, biomarker predictiv pentru riscul protrombotic (în special în dezechilibru cu ADAMTS13), precum și pentru rezultatele clinice în timp, cum sunt carcinomul hepatocelular, transplantul hepatic sau decesul. Factorul VWF este un biomarker neinvaziv promițător al disfuncției endoteliale și al progresiei bolii hepatice, dar și o țintă nouă terapeutică.

Bibliografie

1. FIERRO-ANGULO, O.M., GONZALEZ-REGUEIRO, J.A., PEREIRA-GARCIA, A., et al. Hematological abnormalities in liver cirrhosis. In: *World J Hepatol*, 2024; nr.16(9), pp. 1229-1244. doi: 10.4254/wjh.v16.i9.1229.
2. NORTHUP, P.G., GARCIA-PAGAN, J.C. GARCIA-TSAO, G. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. In: *Hepatology*, 2021, nr. 73, pp. 366-413. doi: 10.1002/hep.31646.
3. LINGAS, E.C. Hematological Abnormalities in Cirrhosis: A Narrative Review. In: *Cureus*, 2023, nr. 15, pp. e39239. PMID: 37337504. doi: 10.7759/cureus.39239
4. ZERMATTEN, M.G., FRAGA, M., MORADPOUR, D., et al. Hemostatic Alterations in Patients with Cirrhosis: From Primary Hemostasis to Fibrinolysis. In: *Hepatology* 2020, nr. 71, pp. 2135-2148. PMID: 32090357. doi: 10.1002/hep.31201
5. RAUBER, P., LAMMERT, F., GROTEMEYER, K., APPENRODT, B. Immature platelet fraction and thrombopoietin in patients with liver cirrhosis: A cohort study. In: *PLoS One*, 2018, nr. 13, pp. e0192271. PMID: 29438423 doi: 10.1371/journal.pone.0192271
6. QAMAR, A.A., GRACE, N.D., GROSZMANN, R.J., et al. Platelet count is not a predictor of the presence or development of gastroesophageal varices in cirrhosis. In: *Hepatology*, 2008, nr. 47(1), pp. 153-9. doi: 10.1002/hep.21941.
7. RAUTOU, P.E., CALDWELL, S.H., VILLA, E. Bleeding and Thrombotic Complications in Patients with Cirrhosis: A State-of-the-Art Appraisal. In: *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, nr. 21(8), pp. 2110-2123. doi: 10.1016/j.cgh.2023.04.016.
8. ZANETTO, A., CAMPELLO, E., BULATO, C. et al. Global hemostatic profiling in patients with decompensated cirrhosis and bacterial infections. In: *JHEP Reports*, 2022, nr. 4(7), pp. 100493. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100493.
9. LISMAN, T., BONGERS, T.N., ADELMEIJER, J., et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. In: *Hepatology*, 2006, nr. 44, pp. 53-61. PMID: 16799972. doi: 10.1002/hep.21231.
10. TRIPODI, A., MANNUCCI, P.M. The coagulopathy of chronic liver disease. In: *N Engl J Med*, 2011, nr. 365, pp. 147-156. PMID: 21751907 doi: 10.1056/NEJMr1011170.
11. HUGENHOLTZ, G.C., ADELMEIJER, J., MEIJERS, J.C., et al. An unbalance between von Willebrand factor and ADAMTS13 in acute liver failure: implications for hemostasis and clinical outcome. In: *Hepatology*, 2013, nr. 58, pp. 752-61. doi: 10.1002/hep.26372.
12. ANSTEE, Q.M., WRIGHT, M., GOLDIN, R., THURSZ, M.R. Parenchymal extinction: coagulation and hepatic fibrogenesis. In: *Clin Liver Dis*, 2009, nr. 13, pp. 117-26. doi: 10.1016/j.cld.2008.09.013.
13. CURAKOVA-RISTOVSKA, E., GENADIEVA-DIMITROVA, M. Prognostic value of von-Willebrand factor in patients with liver cirrhosis and its relation to other prognostic indicators. In: *World J Hepatol*, 2022, nr. 14(4), pp. 812-826. doi: 10.4254/wjh.v14.i4.812.
14. IWAKIRI, Y., GROSZMANN, R.J. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. In: *J Hepatol*, 2007, nr. 46, pp. 927-934. doi: 10.1016/j.jhep.2007.02.006.
15. WANNHOFF, A., MÜLLER, O.J., FRIEDRICH, K., et al. Effects of increased von Willebrand factor levels on primary hemostasis in thrombocytopenic patients with liver cirrhosis. In: *PLOS One*, 2014, nr. 9, pp. e112583. doi: 10.1371/journal.pone.0112583.
16. PRAKTIKNJO, M., TREBICKA, J., CARNEVALE, R., PASTORI, D., et al. Von Willebrand and Factor VIII Portosystemic Circulation Gradient in Cirrhosis: Implications for Portal Vein Thrombosis. In: *Clinical and Translational Gastroenterology*, 2020, nr. 11(2), pp. e00123. doi: 10.14309/ctg.0000000000000123.
17. ELHENCE, A., SHALIMAR. Von Willebrand Factor as a Biomarker for Liver Disease - An Update. In: *J Clin Exp Hepatol*, 2023, nr. 13(6), pp. 1047-1060. doi: 10.1016/j.jceh.2023.05.016.
18. SCULLY, M., CATALAND, S.R., PEYVANDI, F., et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. In: *N Engl J Med*, 2019, nr. 380, pp. 335-46. doi: 10.1056/NEJMoa1806311.
19. MOOREHEAD, K.J., JEFFRES, M.N., MUELLER, S.W. A retrospective cohort analysis of pharmacologic VTE prophylaxis and Padua prediction score in hospitalized patients with chronic liver disease. In: *J Pharm Pract*, 2017, nr. 30, pp. 58-63. doi: 10.1177/0897190015611570.

Autor corespondent:

Daniela Buruiană, medic rezident, anul II,
Disciplina de gastroenterologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
tel. +37369993384,
email: dana.bur28@gmail.com

Carolina CATCOV, Ina POGONEA, Tatiana CHIRIAC,
Ecaterina STRATU, Nicolae BACINSCHI

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).06](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).06)

HEPATOTOXICITATEA INDUSĂ DE ANTIMICROBIENE: REVIZUIRE FARMACOLOGICĂ

Rezumat

Rezultatele cercetărilor relevă că antimicrobienele sunt implicate în circa 50% din cazurile de hepatotoxicitate indusă de medicamente (DILI). Utilizarea lor necesită evaluarea riscului hepatotoxic. A fost efectuată o analiză a 284 de surse științifice relevante, identificate în baze de date internaționale (PubMed, Scopus, Medline etc.). Hepatotoxicitatea indusă de antimicrobiene se poate manifesta prin leziuni hepatocelulare, colestatice, mixte, steatoză hepatică sau hepatită autoimună. Antimicrobienele cel mai frecvent implicate sunt: amoxicilină-clavulanat, minociclină, rifampicină, isoniazidă, eritromicină, itraconazol, voriconazol, fluocitozină, terbinazină și TVX. Reacțiile imune, disfuncțiile mitocondriale și formarea de metaboliți toxici s-au dovedit a fi principalele mecanisme implicate în leziunile hepatice. Hepatotoxicitatea indusă de antimicrobiene se consideră un fenomen complex, influențat de proprietățile medicamentelor și factorii individuali. Înțelegerea mecanismelor implicate devine esențială pentru prevenirea și gestionarea reacțiilor adverse hepatice în practica clinică.

Cuvinte-cheie: antimicrobiene, hepatotoxicitate, DILI, mecanisme idiosincrazice, polimorfisme genetice

Summary

Antimicrobial-Induced Hepatotoxicity: A Pharmacological Review

Antimicrobials are frequently associated with drug-induced liver injury (DILI), accounting for up to 50% of cases. Due to their widespread use, assessing hepatic risk is essential. A total of 284 relevant scientific sources were analyzed from international databases (PubMed, Scopus, Medline, etc.). Antimicrobial-induced hepatotoxicity can present as hepatocellular, cholestatic, mixed liver injury, hepatic steatosis, or autoimmune hepatitis. The most frequently implicated agents include amoxicillin-clavulanate, minocycline, rifampin, isoniazid, erythromycin, azole antifungals, and fluoroquinolones. Mechanisms involve immune-mediated responses, mitochondrial dysfunction, and the formation of toxic metabolites. Hepatotoxicity caused by antimicrobials is a complex phenomenon influenced by both drug-related and patient-specific factors. Understanding these mechanisms is essential for preventing and managing hepatotoxicity in clinical practice.

Keywords: antimicrobials, hepatotoxicity, DILI, idiosyncratic mechanisms, genetic polymorphisms

Резюме

Гепатотоксичность, вызванная противомикробными препаратами: фармакологический обзор

Установлено, что противомикробные препараты в 50% случаев ответственны за лекарственно-индуцированные повреждения печени (DILI). В связи с их широким применением важно оценивать риск гепатотоксично-

сти. Были проанализированы 284 научных источников из международных баз данных (PubMed, Scopus, Medline и др.). Гепатотоксичность антимикробных средств может проявляться в виде гепатоцеллюлярного, холестатического, смешанного поражения печени, стеатоза или аутоиммунного гепатита. Наиболее часто вовлечённые препараты: амоксициллин-клавуланат, миноциклин, рифампицин, изониазид, эритромицин и фторхинолоны. Иммунные реакции, дисфункции митохондрий и образование токсичных метаболитов, расцениваются как основные механизмы, вовлечённые в лекарственные поражения печени. Гепатотоксичность антимикробных препаратов обусловлено свойствами препарата и индивидуальными особенностями пациента. Понимание механизмов гепатотоксичных препаратов важно для их предотвращения и эффективного контроля в клинической практике.

Ключевые слова: антимикробные препараты, гепатотоксичность, DILI, идиосинкразические механизмы, генетические полиморфизмы

Introducere

Antimicrobienele reprezintă una dintre cele mai larg utilizate clase de medicamente la nivel global, având un rol fundamental în prevenirea și tratamentul infecțiilor. Cu toate acestea, utilizarea lor nu este lipsită de riscuri, iar una dintre cele mai importante reacții adverse, cu potențial sever, este *hepatotoxicitatea* (DILI – *drug-induced liver injury*) [9; 28]. Hepatotoxicitatea indusă de medicamente constituie o provocare majoră în practica medicală contemporană, fiind una dintre principalele cauze de retragere de pe piață a produselor farmaceutice și de spitalizare asociată reacțiilor adverse medicamentoase [7]. Preparatele antimicrobiene s-au remarcat printr-un potențial semnificativ de a induce leziuni hepatice, în special datorită utilizării lor largi, uneori iraționale, atât în practica spitalicească, cât și în cea ambulatorie [29]. Hepatotoxicitatea poate apărea sub diverse forme clinice și biochimice, de la creșteri ușoare ale transaminazelor sau ale fosfatazei alcaline, reversibile și asimptomatice, până la insuficiență hepatică fulminantă [12]. Mecanismele implicate sunt complexe și includ toxicitatea directă, reacții idiosincrazice, inducerea stresului oxidativ, formarea de metaboliți reactivi și reactivare imunitară. De asemenea, susceptibilitatea individuală, determinată genetic, metabolic sau imunologic, influențează considerabil apariția și severitatea reacției hepatotoxice [31].

Conform studiului desfășurat de Rețeaua DILI (Drug-Induced Liver Injury Network), aproximativ 45–50% din cazurile de DILI se atribuie antimicrobiene, în special antibioticelor beta-lactamice, tetraciclinelor, fluorochinolonele, sulfamidelor, preparatelor antituberculoase, antifungice și antivirale [10, 46]. Factori precum vârsta, sexul, polimorfismele genetice, consumul de alcool, comorbiditățile hepatice preexistente și polimedicatia pot crește semnificativ riscul de DILI [4]. În contextul actual al creșterii rezistenței la antimicrobiene și al presiunii de a iniția un tratament empiric, evaluarea atentă a profilului de siguranță hepatică devine esențială [21]. Din aceste considerente, cunoașterea farmacodinamicii și farmacocineticii antimicrobienele cu potențial hepatotoxic, precum și a interacțiunilor medicamentoase, este necesară pentru optimizarea regimului terapeutic [21, 22, 23, 24].

Lucrarea de față își propune o revizuire farmacologică actualizată a hepatotoxicității induse de antimicrobiene, prin sinteza datelor relevante din literatura de specialitate și integrarea acestora în contextul farmacologiei clinice moderne. Au fost analizate mecanismele hepatotoxicității prin evidențierea faptului că orice administrare de medicamente trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a raportului risc-beneficiu, în funcție de particularitățile individuale ale fiecărui pacient [18, 23, 24]. În literatura de specialitate s-a accentuat ideea că eficiența și calitatea actului terapeutic nu pot fi dissociate de selectarea rațională a medicamentelor și de adaptarea individualizată a regimului farmacologic [19, 20]. Diagnosticarea hepatotoxicității medicamentoase rămâne o provocare clinică, în lipsa unor biomarkeri specifici sau a metodelor imagistice concludente. În majoritatea cazurilor, diagnosticul este diferențial, bazat pe istoricul pacientului și cronologia administrării medicamentului suspect, fiind susținut de scoruri de evaluare precum RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) [9]. În același timp, cercetările recente evidențiază implicarea susceptibilității genetice (alelele HLA) în apariția DILI, ceea ce deschide perspective către o abordare personalizată a farmacoterapiei [15].

Scopul cercetării a constat în identificarea grupelor de preparate antimicrobiene cu potențial hepatotoxic, evidențierea mecanismelor acțiunii hepatotoxice și sistematizarea acestora, menite să faciliteze și să eficientizeze activitatea medicilor practicieni.

Materiale și metode

Au fost selectate și analizate articole științifice redactate în limbile română și engleză, disponibile în bazele de date PubMed Central, Scopus, Cochrane

Library, Medline, HINARI, Google Scholar și Web of Science prin intermediul cuvintelor-cheie „hepatotoxicitate”, „antimicrobiene” și „efecte adverse”. În total, au fost selectate 284 de surse relevante, incluzând studii de cercetare, articole de sinteză și studii de caz care au evidențiat afectarea hepatică indusă de antimicrobiene. Analiza a vizat evidențierea și sistematizarea principalelor clase medicamentoase implicate, precum și mecanismele farmacologice implicate în dezvoltarea hepatotoxicității.

Rezultate

Antimicrobienele reprezintă o cauză frecventă și importantă a hepatotoxicității, de la leziuni hepatice minore (creșteri ale enzimelor hepatice) până la leziuni semnificative clinic, reacții hepatocelulare acute citolitice, colestatice sau mixte. Au fost descrise și alte forme de hepatotoxicitate, inclusiv reacții granulomatoase, steatoză, hepatită cronică și ciroză. Hepatotoxicitatea asociată antimicrobienele, de regulă, s-a raportat a fi ușoară și autolimitată, majoritatea cazurilor se rezolvă după suspendarea preparatului, iar izolat leziunile hepatice s-au manifestat ca o afecțiune fulminantă care pune viața în pericol sau se pot transforma într-o boală cronică cu morbiditate semnificativă [3, 8].

Antibioticele beta-lactamice, cele mai frecvent prescrise antibacteriene, rareori au fost raportate ca fiind responsabile de hepatotoxicitate. Combinația amoxicilină-clavulanat s-a dovedit cea mai frecventă cauză a leziunilor hepatice organice, în timp ce amoxicilina este singura care practic nu provoacă hepatotoxicitate [34, 48]. Hepatotoxicitatea indusă de amoxicilină-clavulanat s-a constatat a fi cauzată de mecanisme imuno-alergice, dovedite prin prezența eozinofilelor în infiltratul inflamator, manifestările de hipersensibilitate, precum erupțiile cutanate și hipereozinofilia, dar și asocierea cu genele antigenului leucocitar uman (HLA). Afecțiunea hepatică s-a raportat a fi de tip hepatocelular, colestatic sau mixtă [37, 34]. Factorii de risc au inclus sexul masculin, vârsta peste 55 de ani, consumul de alcool, utilizarea repetată a medicamentului, durata tratamentului, administrarea concomitentă a altor medicamente hepatotoxice [14]. Alte medicamente din această grupă cu risc crescut includ flucloxacilina, cunoscută ca fiind o cauză a colestazei hepatice mediată imunologic, și oxacilina, respectiv dicloxacilina, pentru care, deși au fost raportate cazuri, riscul dezvoltării hepatotoxicității este considerat mai scăzut [14, 15, 17, 45]. Cefalosporinele s-au dovedit a fi bine tolerate, însă unele pot determina creșteri ale transaminazelor. Ceftriaxonul poate cauza litiază biliară (pseudo-colestază), iar pentru cefotaxim, cefuroxim au fost semnalate cazuri izolate de hepatotoxicitate [34].

Macrolidele (E, C, A) s-au dovedit a fi responsabile de un risc moderat înalt de hepatotoxicitate manifestată prin coleastă, hepatită acută sau creșteri ale enzimelor hepatice. Eritromicina s-a raportat a fi asociată cu dezvoltarea hepatitei colestactice; claritromicina mai frecvent implicată în dezvoltarea toxicității hepatocelulare, iar azitromicina posibil să afecteze ficatul prin mecanisme de tip idiosincrazic [4, 9, 16, 22, 34].

Tetraciclinele s-au dovedit a fi asociate cu un risc semnificativ de hepatotoxicitate, în special la administrarea intravenoasă sau a dozelor mari, manifestată printr-o formă distinctă de steatoză hepatică acută [38]. Hepatotoxicitatea tetraciclinei s-a manifestat prin steatoză microveziculară și mai rar prin hepatită fulminantă. Minociclina s-a constatat a fi cea mai frecvent implicată în provocarea de leziuni hepatice, menționată printre cele mai frecvente 10 cauze de leziuni hepatice induse de medicamente în țările dezvoltate [38, 47]. Hepatotoxicitatea minociclonei s-a demonstrat a fi cu o latență lungă, cu creșteri ale enzimelor hepatocelulare, caracteristici autoimune proeminente cu răspuns aparent la terapia cu glucocorticoizi și o evoluție relativ bună. Doxiciclina s-a considerat mai sigură, în unele cazuri a fost responsabilă de hepatotoxicitate cu evoluție colestatică, manifestări imunoalergice sau autoimune ușoare, care uneori pot avea o evoluție prelungită, dar în final benignă [25, 37, 38].

Medicamentele *antituberculoase* s-au dovedit a fi cele mai frecvente grupe responsabile de hepatotoxicitatea idiosincratice la nivel mondial [8, 42, 49]. Manifestarea hepatotoxicității induse de medicamentele antituberculoase poate varia de la creșteri asimptomatice ale enzimelor hepatice până la insuficiență hepatică fulminantă. Isoniazida s-a raportat a fi asociată frecvent cu hepatotoxicitatea prin necroză hepatocelulară, cu un risc mai crescut la vârstnici și la abuz de alcool [8, 49]. Rifampicina s-a dovedit a induce hepatotoxicitate idiosincratice, manifestată la examenul histologic prin necroză hepatocelulară focală, apoptoză în zona III și coleastă [29, 43]. Pirazinamida a constituit cauza hepatotoxicității severe, dependente de doză (peste 40-50 mg/kg) [42]. Etambutolul și streptomycină s-au dovedit antituberculoase lipsite de hepatotoxicitate [42].

Preparatele antifungice s-au dovedit a fi o altă grupă de antimicrobiene cu risc hepatotoxic. Ketoconazolul s-a raportat cel mai frecvent asociat cu leziuni hepatice severe, motiv pentru care utilizarea orală este limitată [34, 37, 38]. Azolii (itraconazolul, voriconazolul), flucitozina și terbinafina au prezentat un risc hepatotoxic mai mare decât amfotericina B, care a indus hepatotoxicitate la tratamentele de lungă durată [34, 40].

Sulfamidele s-au raportat a fi printre primele 10 medicamente responsabile de leziuni hepatice fatale.

Sulfamidele s-au dovedit responsabile de hepatotoxicitate de tip idiosincrazic și chiar insuficiență hepatică acută [4, 5]. Preparate cu risc crescut sunt sulfametoxazolul și combinația *sulfametoxazol + trimetoprim*, care s-au estimat a dezvolta hepatită colestatică, iar sulfadiazina – sindromul Stevens-Johnson și hepatita imunologică [4, 5, 7, 10, 25].

Fluorochinolonele, considerate sigure și bine tolerate, pot prezenta risc de hepatotoxicitate de tip idiosincrazic [35]. S-a menționat că mecanismul hepatotoxicității induse de fluorochinolone implică generarea de radicali liberi oxidativi în ficat, cu deteriorarea ADN-ului, disfuncție mitocondrială și reglarea genelor, responsabile de leziuni hepatocelulare [3, 41]. Trovafloxacină s-a raportat că amplifică stresul peroxinitritului mitocondrial hepatic, cu nivele bazale crescute de superoxid, cu perturbarea enzimelor mitocondriale critice și a reglării genelor [1, 2, 3, 6, 41]. Preparate cu risc crescut de hepatotoxicitate s-au dovedit a fi trovafloxacină, ciprofloxacină și levofloxacină care induc hepatita acută, creșteri ale transaminazelor [1, 2].

Nitrofuranii, în special nitrofurantoină, sunt bine cunoscuți pentru potențialul lor hepatotoxic. Nitrofurantoină utilizată frecvent în tratamentul și profilaxia infecțiilor tractului urinar s-a asociat cu o gamă largă de manifestări hepatice adverse, de la forme ușoare până la hepatită cronică, coleastă și, mai rar, ciroză hepatică sau insuficiență hepatică fulminantă [16, 17, 37, 44]. Mecanismul hepatotoxicității s-a presupus a fi determinat de metabolismul său nitro-reductiv, care produce radicali liberi oxidativi nocivi. Multe studii au demonstrat o etiologie autoimună, însă unele studii au arătat o legătură cu HLA-DR6 și DR2, dovedind și predispunerea genetică [20, 25, 35, 37].

Discuții

Leziunile hepatice induse de medicamente sunt clasificate ca idiosincratice, intrinseci, indirecte și metabolice [16]. Mecanismele hepatotoxicității idiosincrazice sunt descrise în literatura de specialitate ca reacții rare, independente de doză, care apar doar la indivizii susceptibili genetic sau imunologic. Ele implică frecvent mecanisme imunologice, metabolice, disfuncție mitocondrială și factori genetici (tabelul 1) [35]. Hepatotoxicitatea indusă de *peniciline*, în special de amoxicilină-acid clavulanic, cel mai frecvent de tip hepatocelular sau colestatic, se consideră a fi mediată imun prin formarea de neoantigeni și activarea limfocitelor T CD8+, cu manifestări clinice alergice (febră, erupții, icter) și risc crescut la indivizi purtători ai alelei HLA-B*5701, fiind documentate leziuni

Tabelul 1

Mecanismele hepatotoxicității idiosincrazice

Nr.	Tipuri	Mecanism
1.	Imunologic (Hipersensibilitate)	Medicamentele și /sau metaboliții se cuplează cu proteinele și formează complexe neoantigene, care implică un răspuns uman celular sau umoral anormal Răspunsul poate fi T-mediat sau umoral
2.	Metabolic (Metaboliți reactivi)	Preparatele sunt metabolizate în compuși toxici care induc stres oxidativ, leziuni celulare și uneori un răspuns imun secundar
3.	Disfuncție mitocondrială	Preparatele și/sau metaboliții interferează cu lanțul respirator mitocondrial sau cu β -oxidarea acizilor grași $\rightarrow$ steatoză, acidoză lactică, necroză
4.	Factor genetic (HLA, enzime metabolice)	Polimorfismele genetice ale NAT2, HLA-B*5701 sau enzimele citocromului P450 pot determina acumularea de metaboliți toxici sau declanșa un răspuns imun anormal

hepatice persistente rare, în special la pacienți cu comorbidități hepatice sau expunere prelungită [12, 27, 32, 33, 35, 36, 44, 48]. Studiile privind fenomenul DILI arată că leziunile hepatice postmedicamentoase se datorează în principal unor reacții imunoalergice care provoacă migrarea și infiltrarea triadelor portale cu limfocite T, în special limfocite citotoxice CD8+ [20]. S-a sugerat că în procesul de lezare toxică a ficatului s-ar desfășura o acțiune mediată imun asupra colangiocitelor sau hepatocitelor [11, 32]. Flucloxacilina, utilizată pentru tratamentul infecțiilor stafilococice, s-a demonstrat că declanșează icterul indus medicamentos, de obicei forma colestatică. Flucloxacilina, în Regatul Unit, s-a dovedit a doua cea mai frecventă cauză de icter indus medicamentos, iar în Suedia cea mai frecventă cauză de boală hepatică idiosincritică [46]. Există dovezi solide, experimentale și clinice, care susțin faptul că leziunile hepatice colestatice idiosincrazice și cele hepatocelulare cauzate de flucloxacilină urmează două căi distincte. Leziunile colestatice apar prin toxicitatea metabolică a flucloxacilinei, transformată în 5'-hidroximetilflucloxacilină de către enzimele CYP 3A4/3A7, proces ce se desfășoară fără implicarea celulelor imune hepatice. În cazul leziunilor hepatocelulare, flucloxacilina sau unul dintre metaboliții săi acționează ca antigen, cu formarea de legături covalente cu proteinele. Complexul format ar activa sistemul imunitar, celulele imune cu eliberarea de citokine și interferoni și stimularea răspunsului imun înăscut și adaptiv [45]. Trovafloxacină (TVX) s-a raportat a provoca leziuni hepatice neobișnuite printr-un mecanism cu implicarea TNF α , care are un rol important în efectele toxice ale TVX asupra celulelor hepatice. Hepatotoxicitatea TVX, asociată cu TNF α , blochează procesul de autofagie, proces care ajută celulele să se protejeze. De obicei, TVX activează acest proces protector, dar când TNF α interferează, celulele sunt mai afectate și mor mai ușor. S-a demonstrat că prin blocarea anumitor proteine, autofagia poate fi

restaurată, reducând astfel daunele cauzate de TVX și TNF α . Mecanismul metabolic implică formarea de metaboliți reactivi toxici. Medicamentul este metabolizat hepatic de enzimele CYP450, după care apar metaboliți instabili (radicali liberi, electrofili), care se pot lega covalent de proteine sau AND, provocând o alterare celulară cu stres oxidativ, apoptoză sau necroza hepatocitelor. Fiziopatologic se explică prin formare de aducte (medicament-proteină), cu afectarea proteinelor esențiale și activarea sistemul imunitar (limfocite T), inflamații cronice cu citoliză hepatică [16]. Astfel, izoniazida metabolizată în hidrazine toxice produce o necroză hepatocelulară, iar *nitrofurantoina* formează radicali liberi și metaboliți care induc stresul oxidativ și inflamația [12, 29]. Studiile experimentale au arătat că inflamația indusă de lipopolizaharide (LPS), componentă proinflamatorie a bacteriilor gram-negative, poate amplifica hepatotoxicitatea, inclusiv prin atragerea celulelor inflamatorii și eliberarea de citokine. Episoadele inflamatorii ușoare, frecvent trecute cu vederea, pot reduce pragul de toxicitate al unor medicamente, explicând apariția reacțiilor idiosincrazice la antibiotice și antituberculoase [25, 36]. Interacțiunea LPS cu medicamentele implică mai multe mecanisme: (a) activarea sistemului imun înăscut prin legarea LPS de receptorii TLR4 de pe macrofagele Kupffer, cu stimularea eliberării de citokine proinflamatorii (TNF- α , IFN- γ) ce amplifică inflamația și vulnerabilitatea hepatocitelor; (b) inhibarea enzimelor metabolice hepatice (ex.: citocrom P450) și alterarea transportului intrahepatic, cu favorizarea acumulării medicamentelor; (c) generarea de specii reactive de oxigen (ROS), cu efecte citotoxice directe asupra hepatocitelor; (d) activarea cascadei de coagulare cu depunere de fibrină și hipoxie tisulară, contribuind la leziunile hepatice [3, 6]. Administrarea concomitentă a TVX cu LPS amplifică leziunile hepatice idiosincrazice prin stimularea eliberării de citokine proinflamatorii și activarea celulelor imune. Admi-

nistrarea trovafloxacinii (TVX) a fost restricționată din cauza riscului de hepatotoxicitate idiosincrazică [35]. Isoniazida (INH) s-a dovedit mai hepatotoxică în prezența LPS, efect mediat de enzima CYP2E1 și accentuat prin mecanisme de stres oxidativ [49]. Unele antibacteriene afectează funcțiile mitocondriilor prin: a) inhibarea lanțului de transport al electronilor; b) afectarea β -oxidării acizilor grași; c) provocarea acumulării de trigliceride și moarte celulară. Aceste mecanisme determină scăderea cantității de ATP, creșterea producerii de ROS și apariția apoptozei, necrozei și dezvoltării steatozei microveziculare hepatice. Preparatele antibacteriene care cel mai frecvent interferează cu funcțiile mitocondriale sunt tetraciclinele și linezolidul care inhibă complexul I și III mitocondrial cu acidoză lactică și hepatotoxicitate avansată [26].

Polimorfismele genetice pot crește susceptibilitatea individuală la hepatotoxicitate prin afectarea metabolismului hepatic (NAT2, GST) și a prezentării antigenice (HLA-B, HLA-DR), cu favorizarea acumulării metaboliților toxici, ac-

tivarea imună exagerată și scăderea protecției antioxidante. Rifampicina acționează ca ligand al receptorului nuclear PXR, iar administrarea în doze mari activează expresia genelor reglate de acesta (CYP3A11), prin translocarea PXR în nucleul hepatocitelor [41, 43]. Rifampicina s-a constatat a fi metabolizată în ficat prin dezacetilare, rezultând în deacetilrifampicină și, separat, prin conversie în 3-formil-rifampicină. S-a relatat că mecanismul hepatotoxicității rifampicinei poate fi cauzat de disfuncții hepatocelulare în fazele inițiale ale tratamentului, care de obicei dispar odată cu întreruperea administrării. S-a raportat că rifampicina, un inductor enzimatic puternic, prin activarea enzimelor CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4, se poate implica în metabolizarea mai multor medicamente, inclusiv altor antituberculoase cu creșterea riscului de afectare hepatică [17, 41].

În baza datelor prezentate au fost identificate principalele grupe medicamentoase antimicrobiene implicate în dezvoltarea *hepatotoxicității* (DILI - *drug-induced liver injury*) (tabelul 2).

Tabelul 2

Mecanismele hepatotoxicității induse de antimicrobiene

Clasa	Exemple de preparate	Mecanism principal de hepatotoxicitate	Tip de afectare hepatică
Peniciline	Amoxicilină-clavulanat Flucloxacilină Oxacilină	Reacții de hipersensibilitate mediate imunologic	Hepatită colestatică
Cefalosporine	Ceftriaxonă Cefotaxim	Depuneri biliare, reacții idiosincrazice	Colestază, creșterea transaminazelor
Macrolide	Eritromicină Claritromicină	Disfuncție mitocondrială, reacții imunologice	Hepatită colestatică sau hepatocelulară
Tetracicline	Tetracilină Doxiciclină Minociclină	Inhibarea β -oxidării acizilor grași → steatoză	Steatoză hepatică, hepatită fulminantă
Antituberculoase	Isoniazidă Rifampicină Pirazinamidă	Metaboliți toxici (hidrazine), stres oxidativ, inducția citocromului P450	Necroză hepatocelulară, hepatită acută severă sau fulminantă
Azoli (antifungice)	Ketoconazol Itraconazol	Inhibiție mitocondrială, disfuncții ale transportului biliar	Hepatotoxicitate mixtă sau colestatică
Sulfamide	Trimetoprim/ Sulfametoxazol	Metaboliți reactivi, hipersensibilitate	Hepatită colestatică, necroză hepatică
Fluorchinolone	Ciprofloxacina Levofloxacina Trovafloxacina	Reacții idiosincrazice, metabolizare hepatică deficitară	Hepatită acută, creșteri ale enzimelor
Nitrofurani	Nitrofurantoină	Hipersensibilitate, reacții autoimune	Hepatită cronică, colestază

Concluzii

Hepatotoxicitatea idiosincrazică indusă de medicamente s-a constatat a fi un fenomen imprevizibil, rezultat al interacțiunii dintre medicament, sistemul imun și susceptibilitatea genetică. Inflamația sistemică, în special endotoxina bacteriană (LPS), poate reduce activitatea enzimelor hepatice (citocrom P450), amplificând toxicitatea medicamentelor. Activarea receptorilor inflamatori și a căilor de semnalizare intracelulară (TNF- α , IL-6, caspaze) joacă un rol crucial în declanșarea IDILI în prezența unui "trigger" imun (ex: infecție, endotoxină).

Preparatele antimicrobiene (trovafloxacină, isoniazida, amoxicilina-clavulanat etc.) pot genera metaboliți reactivi sau neoantigene, care activează un răspuns imun mediat celular, determinând leziuni hepatice chiar la doze terapeutice.

Rifampicina s-a dovedit a induce disfuncție hepatică idiosincrazică în primele 6 săptămâni de tratament, cu creșterea transaminazelor (AST, ALT) și bilirubinei, iar inducerea enzimatică (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2) poate afecta metabolismul altor medicamente hepatotoxice (isoniazidă), cu creșterea riscului de hepatotoxicitate. Activează receptorul nuclear PXR, ducând la transactivarea genelor metabolice, ceea ce explică variabilitatea răspunsului în funcție de polimorfismele genetice ale receptorului PXR (NR1I2). În context inflamator (ex.: infecție, LPS), toxicitatea hepatică este amplificată prin stres oxidativ și accentuarea proceselor apoptotice.

Polimorfismele genetice (HLA, NAT2, CYP2E1, PXR) influențează riscul de DILI, explicând probabilitatea de dezvoltare a hepatotoxicității la anumite persoane.

Bibliografie

- ADIKWU, E., DEO, O. (2012). Fluoroquinolones reported hepatotoxicity. In: *Pharmacology & Pharmacy*, 3, 328–336.
- AHN, J.H., JEGAL, H., CHOI, M.S. et al., TNF α enhances trovafloxacin-induced in vitro hepatotoxicity by inhibiting protective autophagy. In: *Toxicol Lett.* 2021 May 15; 342:73-84.
- ALLAMEH, A., NIAYESH-MEHR, R., ALIARAB, A. et al. Oxidative Stress in Liver Pathophysiology and Disease. In: *Antioxidants (Basel)*. 2023 Aug 22;12(9):1653.
- ANDRADE, R.J., CHALASANI, N., BJÖRNSSON, E.S. et al. Drug-induced liver injury. In: *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Aug 22;5(1):58. doi: 10.1038/s41572-019-0105-0. PMID: 31439850.
- ANDRADE, R.J., TULKENS, P.M., Hepatic safety of antibiotics used in primary care, In: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 66, Issue 7, July 2011, Pages 1431–1446.
- ARAKAWA, K., IKEYAMA, Y., SATO, T., SEGAWA, M., SEKINE, S., ITO, K. Functional modulation of liver mitochondria in lipopolysaccharide/drug co-treated rat liver injury model. In: *J Toxicol Sci.* 2019;44(12):833–843.
- BABAI, S., AUCLERT, L., LE-LOUËT, H. Safety data and withdrawal of hepatotoxic drugs. In: *Therapie*. 2021 Nov-Dec;76(6):715–723.
- BACINSCHI, N., ALEXANDRU S., DONICA A. et. al. Hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase (sinteza literaturii de specialitate). In: *Общественное здоровье, экономика и менеджмент в медицине*. 2020. (1 (83), pp. 12–24.
- BJÖRNSSON, E.S. Drug-induced liver injury due to antibiotics. In: *Scand J Gastroenterol*. 2017 Jun-Jul; 52(6-7):617–623.
- CHALASANI, N., BONKOVSKY, H.L., FONTANA, R., LEE, W. et al. UNITED STATES DRUG INDUCED LIVER INJURY NETWORK. Features and Outcomes of 899 Patients with Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. In: *Gastroenterology*. 2015 Jun;148(7):1340–52. e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
- deLEMOs, A.S., GHABRIL, M., ROCKEY, D.C. et al. Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury. In: *Dig Dis Sci*. 2016;61(8):2406–2416.
- deLEMOs, A.S., GHABRIL, M., ROCKEY, D.C. et al., DRUG-INDUCED LIVER INJURY NETWORK (DILIN). Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury. In: *Dig Dis Sci*. 2016 Aug;61(8):2406–2416. doi:10.1007/s10620-016-4121-6.
- DIXIT, V.A. A simple model to solve a complex drug toxicity problem. In: *Toxicol Res (Camb)*. 2018 Nov 29;8(2):157–171.
- FERREIRA, I., GOUVEIA, C., VASQUES, C., ET AL. Drug-Induced Liver Injury Caused by Amoxicillin/Clavulanate. In: *Cureus* 12(12): e12234. December 23, 2020.
- FONTANA, R.J., BJÖRNSSON, E.S., REDDY, R., ANDRADE, R.J. The Evolving Profile of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. In: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jul;21(8):2088–2099.
- GARCIA-CORTES, M., ROBLES-DIAZ, M., STEPHENS, C. et al. Leziuni hepatice induse de medicamente: o actualizare. In: *Arch. Toxicol.* (2020), 94 (10), 3381–3407.
- GHICAVÎI, V., BACINSCHI, N., STRATU, E. În: *Farmacologie fundamentală rezumativă*. Chișinău, 2024, p. 824.
- GHICAVÎI, V., CHIRIAC, T., CARACAȘ, A. Farmacologia clinică – bază reală a farmacoterapiei eficiente și inofensive. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2021, nr. 4(91), pp. 45–51. ISSN 1729-8687.
- GHICAVÎI, V., CHIRIAC, T. Tratatamentul medicamentos eficient și de calitate – o consecință a selectării și utilizării raționale a medicamentelor. În: *Общественное здоровье, экономика и менеджмент в медицине* 1 (88) (2021): 41–49.
- GHICAVÎI, V., CHIRIAC, T., STRATU, E. Când medicamentele obișnuite devin periculoase sau sunt ineficiente? În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină* (2022).
- GHICAVÎI, V., POGONEA, I., COREȚCHI, I., PODGURSCHI, L. În: *Farmacoterapia modernă a dereglărilor digestive. Tipografia Centrală*. Chișinău. 2017.
- GHICAVÎI, V., POGONEA, I., PODGURSCHI, L. Afecțiunile ficatului și modalitatea administrării medicamentelor. În: *Farmacist. ro*. 2018 Jul 1(4).
- GHICAVÎI, V., POGONEA, I., STRATU, E., CHIRIAC, T. Tratatament Medicamentos Pervertit Și/Sau Ineficient

- [Perverted and/or Inefficient Drug Treatment. În: *Arta Medica*. Chișinău. 2022, nr. 83 (2), pp. 47–57.
24. GHICAVÎI, V., STRATU, E., GHICAVÎI, V., POGONEA, I. În: *Medicamentele – Baza Farmacoterapiei Raționale. Tipografia Centrală*. Chișinău. 2013.
 25. POGONEA, I., GHICAVÎI, V., BACINSCHI, N. Noi remedii entomologice în tratamentul imunodeficiențelor. În: *Medic.ro*, 2012; 3 (82): 30-34.
 26. HASSAN, H.M., YOUSEF, BA., GUO, H. et al. Investigating the CYP2E1 Potential Role in the Mechanisms Behind INH/LPS-Induced Hepatotoxicity. In: *Front. Pharmacol.* 2018, March 09, art. 198.
 27. HERNANDEZ, N., BESSONE, F., CHIODI D. et al. O leziune hepatică indusă de amoxicilină-clavulanat: zece ani de experiență din Registrul LATINDILI. Rezumate ale reuniunii anuale din 2023 a ALEH (Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado). In: *Ann Hepatol.* 2024;29 Supl. 1:101187.
 28. HOOFNAGLE, J.H., BJÖRNSSON, E.S. Drug-Induced Liver Injury – Types and Phenotypes. In: *N Engl J Med.* 2019 Jul 18;381(3):264-273.
 29. IORGA, A., DARA, L., KAPLOWITZ, N. Drug-Induced Liver Injury: Cascade of Events Leading to Cell Death, Apoptosis or Necrosis. In: *Int J Mol Sci.* 2017 May 9;18(5):1018.
 30. KONG, X., GUO, D., LIU, S., et al. Incidence, characteristics and risk factors for drug-induced liver injury in hospitalized patients: A matched case-control study. In: *Br J Clin Pharmacol.* 2021 Nov;87(11):4304-4312.
 31. KULLAK-UBICK, G.A., ANDRADE, R.J., MERZ, M. et al. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. In: *Gut.* 2017 Jun;66(6):1154-1164.
 32. LEE, M.Q., CHIGOZIE, R., KHAN, I., O'MARA, G. Prednisolone: role in amoxicillin-clavulanate-induced cholestatic liver injury. In: *BMJ Case Rep.* 2021 Apr 1;14(4):e239488.
 33. LUCENA, M.I., MOLOKHIA, M., SHEN, Y. et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. In: *Gastroenterology.* 2011; 141:338-347.
 34. MA, J., BJÖRNSSON, E.S., CHALASANI, N. Hepatotoxicity of Antibiotics and Antifungals and Their Safe Use in Hepatic Impairment. In: *Semin Liver Dis.* 2024 May;44(2):239-257.
 35. MAK, A., UETRECHT, J. Immune mechanisms of idiosyncratic drug-induced liver injury. In: *J Clin Transl Res.* 2017 Feb 12;3(1):145-156.
 36. MOSEDALE, M., WATKINS, P.B. Drug-induced liver injury: Advances in mechanistic understanding that will inform risk management. In: *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Apr;101(4):469-480.
 37. MOSELEY, R.H. Nitrofurantoin. Hepatotoxicity of antimicrobial and antifungal agents. In: Kaplowitz N., DeLeve L.D., eds. In: *Drug-induced liver disease*. 3rd Edition. Amsterdam: Elsevier, 2013. p. 469-70.
 38. MOSELEY R.H. Tetracyclines. Hepatotoxicity of antimicrobial and antifungal agents. In: Kaplowitz N., DeLeve L.D., eds. In: *Drug-induced liver disease*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2013, p. 468.
 39. PAECH, F., MESSNER, S., SPICKERMANN, J. et al. Mechanisms of hepatotoxicity associated with the monocyclic β -lactam antibiotic BAL30072. In: *Arch Toxicol.* 2017 Nov;91(11):3647-3662.
 40. RAKHSHAN, A., RAHMATI, KAMEL B. et al. Hepatotoxicity Induced by Azole Antifungal Agents: A Review Study. In: *Iran J Pharm Res.* 2023 Apr 9;22(1):e130336.
 41. RAMACHANDRAN, A. et al. Mitochondrial dysfunction as a mechanism of drug-induced hepatotoxicity: current understanding and future perspectives. In: *J. Clin. Transl. Res.* 2018, vol. 4(1), pp. 75-100.
 42. RAMAPPA, V., AITHAL, G.P. Hepatotoxicity Related to Anti-Tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. In: *J Clin Exp Hepatol.* 2013 Mar;3(1):37-49.
 43. SHI, M., SHENG, L., LIAN, M. et al. Efficacy and safety of rifampicin in patients with persistent hepatocellular secretory failure. In: *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Nov;36(11):3233-3238.
 44. SUNDARAM, V., BJÖRNSSON, E.S. Drug-induced cholestasis. In: *Hepatol Commun.* 2017 Sep 11;1(8):726-735.
 45. TESCHKE, R., Idiosyncratic Hepatocellular Drug-Induced Liver Injury by Flucloxacillin with Evidence Based on Roussel Uclaf Causality Assessment Method and HLA B*57:01 Genotype: From Metabolic CYP 3A4/3A7 to Immune Mechanisms. In: *Biomedicines.* 2024 Sep 27;12(10):2208.
 46. TESCHKE, R., FRENZEL, C., KIEHN, L. et al. Drug Induced Liver Injury: Can Biomarkers Assist RUCAM in Causality Assessment? In: *Int J Mol Sci.* 2017 Apr 11;18(4):803.
 47. URBAN, T.J., NICOLETTI, P., CHALASANI, N. et al. Minocycline hepatotoxicity: clinical characterization and identification of HLA-B*35:02 as a risk factor. In: *J Hepatol.* 2017.
 48. WILKINSON, J., ZAINAL, A., NAQVI, S.Y. Penicillin-induced liver injury during treatment for ocular neurosyphilis. In: *BMJ Case Rep.* 2016 Jul 7.
 49. ZHANG, Y., CEN, J., JIA, Z. et al. Hepatotoxicity Induced by Isoniazid-Lipopolysaccharide through Endoplasmic Reticulum Stress, Autophagy, and Apoptosis Pathways in Zebrafish. In: *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Apr 25;63(5):e01639-18.

Autor corespondent:

Carolina Catcov, asistent universitar,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +37369307599,
e-mail: catcov.carolina@usmf.md

STUDIU PILOT OBSERVAȚIONAL
PRIVIND SCORURILE NON-INVAZIVE
COMPARATIV CU BIOPSIA ÎN APRECIEREA
FIBROZEI HEPATICE: REFLECȚII
ÎN CONTEXTUL LITERATURII ACTUALE

Felicia DARII¹, Cristina TROCIN¹, Silvia STRATULAT¹,
Tatiana GHELMIC¹, Kalina BUGOR²,
Iulianna LUPAȘCO¹, Olga TAGADIUC¹

¹IP USMF Nicolae Testemițanu

²IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).07](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).07)

Rezumat

Biomarkerii constituie un pilon esențial în evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice. Deși biopsia rămâne standardul de aur, scorurile APRI și FIB4 sunt opțiuni simple și accesibile, mai ales în sisteme de sănătate cu resurse limitate. Scopul studiului a fost de a evalua utilitatea scorurilor non-invazive APRI și FIB4 pentru identificarea fibrozei hepatice, comparativ cu datele obținute prin biopsie. Studiul observațional de tip transversal a inclus toți pacienții cu boală hepatică cronică, internați în Spitalul Clinic Republican (Chișinău), în perioada 2019-2024, cărora li s-a efectuat biopsia hepatică. Scorurile APRI și FIB-4 au fost calculate în baza datelor clinice și biochimice. Fibroza hepatică a fost confirmată histologic. Rezultatele sunt exprimate ca $M \pm SEM$. Eșantionul a inclus 22 de pacienți, dintre care 40,9% bărbați și 59,1% femei, cu o vârstă medie de $44,5 \pm 12,7$ ani. Scorul APRI a identificat risc crescut de fibroză hepatică la 40,9% dintre pacienți ($n=9$), în timp ce FIB-4 a indicat risc înalt la 9,1% ($n=2$) și risc intermediar la 22,7% ($n=5$). La biopsia hepatică, fibroza a fost confirmată la 45,5% dintre pacienți ($n=10$). Discrepanțele dintre scorurile non-invazive și evaluarea histologică pot fi explicate prin sensibilitatea variabilă a scorurilor și caracteristicile lotului. Scorurile APRI și FIB-4 constituie instrumente utile pentru evaluarea inițială a fibrozei hepatice. Deși APRI a prezentat valori mai aproape de cele reale în excluderea fibrozei, FIB-4 se remarcă printr-o precizie mai înaltă în diagnosticarea fibrozei avansate și în estimarea riscului intermediar.

Cuvinte-cheie: „biomarkeri”, „scoruri non-invazive”, „fibroză hepatică”, „biopsie hepatică”

Summary

Observational pilot study on non-invasive scores versus liver biopsy in the assessment of hepatic fibrosis: reflections in the context of current literature

Serum biomarkers represent a key pillar in the non-invasive assessment of liver fibrosis. Although biopsy remains the gold standard, the APRI and FIB-4 scores have emerged as simple and accessible alternatives, particularly in healthcare systems with limited resources. The aim of the study was to evaluate the utility of the non-invasive diagnostic scores APRI and FIB-4 in identifying liver fibrosis, in comparison with histological findings from liver biopsy. The cross-sectional observational study included all patients with chronic liver disease who were hospitalized at the Republican Clinical Hospital (Chișinău) between 2019 and 2024 and underwent liver biopsy. APRI and FIB-4 scores were calculated based on clinical and biochemical data. Liver fibrosis was confirmed histologically. Results are expressed as mean $\pm$ standard error of the mean ($M \pm SEM$).

The study sample included 22 patients, of whom 40.9% were male and 59.1% female, with a mean age of 44.5 ± 2.7 years. The APRI score identified a high risk of liver fibrosis in 40.9% of patients ($n=9$), while the FIB-4 score indicated a high risk in 9.1% ($n=2$) and an intermediate risk in 22.7% ($n=5$). Liver fibrosis was histologically confirmed in 45.5% of patients ($n=10$). Discrepancies between non-invasive scores and biopsy findings may be attributed to their variable sensitivity and the characteristics of the study cohort. APRI and FIB-4 are useful tools for the initial evaluation of liver fibrosis. While APRI showed better alignment in excluding fibrosis, FIB-4 demonstrated higher accuracy in identifying advanced fibrosis and estimating intermediate risk.

Keywords: „biomarkers”, „non-invasive scores”, „liver fibrosis”, „liver biopsy”

Резюме

Пилотное обсервационное исследование неинвазивных шкал в сравнении с биопсией печени при оценке фиброза: анализ в контексте современной научной литературы

Сывороточные биомаркеры являются ключевым элементом в неинвазивной оценке печёночного фиброза. Несмотря на то что биопсия печени остаётся золотым стандартом диагностики, шкалы APRI и FIB-4 рассматриваются как простые и доступные альтернативы, особенно в системах здравоохранения с ограниченными ресурсами. Цель исследования – определить диагностическую ценность неинвазивных шкал APRI и FIB-4 для выявления фиброза печени по сравнению с гистологическими данными, полученными при гистологическом исследовании. Проведено поперечное обсервационное исследование, включающее всех пациентов с хроническими заболеваниями печени, госпитализированных в Республиканскую Клиническую Больницу (Кишинёв) в период с 2019 по 2024 год, которым была выполнена биопсия печени. Расчёт индексов APRI и FIB-4 был осуществлен на основе клинико-лабораторных и биохимических показателей. Степень фиброза печени была подтверждена гистологически. Результаты представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартной ошибки среднего ($M \pm SEM$). В исследование включены 22 пациента (40,9% мужчин и 59,1% женщин) со средним возрастом $44,5 \pm 12,7$ лет. Шкала APRI выявила высокий риск фиброза у 40,9% ($n=9$), тогда как FIB-4 указала на высокий риск у 9,1% ($n=2$) и на промежуточный – у 22,7% ($n=5$). Биопсия печени подтвердила наличие фи-

броза у 45,5% (n=10). Различия между результатами неинвазивных шкал и данными биопсии могут быть связаны с вариативной чувствительностью методов и особенностями исследуемой когорты. Шкалы APRI и FIB-4 являются полезными инструментами для начальной оценки фиброза печени. Хотя шкала APRI показала лучшую корреляцию при исключении фиброза, FIB-4 демонстрирует более высокую точность в диагностике продвинутого фиброза и оценке промежуточного риска.

Ключевые слова: „биомаркеры”, „неинвазивные шкалы”, „фиброз печени”, „биопсия печени”

Introducere

Biomarkerii reprezintă un pilon fundamental al medicinei personalizate, contribuind la identificarea precoce a patologiilor, stratificarea riscului și monitorizarea răspunsului terapeutic. Avantajul major al biomarkerilor este accesibilitatea: mulți dintre ei sunt incluși în analizele de laborator de rutină, ceea ce facilitează evaluarea non-invazivă a pacienților, inclusiv în unitățile medicale cu infrastructură limitată [1, 7].

În hepatologie, identificarea precoce și evaluarea gradului de fibroză hepatică sunt esențiale pentru prevenirea progresiei către ciroză și complicațiile sale. Deși biopsia hepatică este considerată în continuare standardul de aur pentru evaluarea fibrozei, aplicabilitatea sa clinică este limitată de caracterul invaziv, costurile înalte, riscurile potențiale și variabilitatea interpretării histologice [4]. Aceste limitări au determinat o schimbare de paradigmă, cu accent din ce în ce mai mare pe metodele non-invazive. În acest context, biomarkerii joacă un rol important în determinarea și monitorizarea fibrozei hepatice [18].

Pe baza parametrilor biochimici de rutină, au fost dezvoltate scoruri diagnostice non-invazive, precum APRI (AST to Platelet Ratio Index), FIB-4 (Fibrosis-4 Index), care permit estimarea probabilității și severității fibrozei hepatice. Prin urmare, ele reprezintă instrumente utile în triajul pacienților cu afecțiuni hepatice cronice, contribuind la optimizarea conduitei diagnostice și terapeutice [3].

Primele astfel de scoruri au apărut la începutul anilor 2000, ca alternativă la biopsia hepatică, în scopul reducerii utilizării acestei metode invazive în diagnosticul fibrozei. Inițial, aceste scoruri s-au bazat pe parametri simpli și accesibili, iar ulterior au fost validate în studii clinice ample și continuă să fie recomandate de către ghidurile internaționale [6, 19].

Dacă primele scoruri se bazează exclusiv pe calcule simple derivate din date biologice, progresele recente în domeniul digital și al inteligenței artificiale au deschis noi perspective în diagnosticul non-invaziv al fibrozei hepatice. Modelele predictive moderne pot integra date clinice, biologice și imagistice (elastografie, ecografie, RMN) pentru o estimare

mai precisă a afectării hepatice. Astfel de tehnologii devin din ce în ce mai accesibile și pot contribui nu doar la diagnostic, ci și la stratificarea riscului, predicția progresiei bolii și monitorizarea răspunsului la tratament, sprijinind o abordare personalizată a pacientului cu boală hepatică cronică [2, 21].

În contextul transformărilor metodologice și al progresului accelerat, evaluarea aplicabilității instrumentelor diagnostice moderne la nivelul practicii medicale locale devine o necesitate strategică. Luând în considerare că în Republica Moldova accesul la tehnici imagistice avansate sau la biomarkeri serici sofisticăți este adesea limitat, utilizarea scorurilor biochimice simple, precum APRI și FIB-4, reprezintă o alternativă diagnostică.

Scopul cercetării a fost de a analiza performanța diagnostică a scorurilor non-invazive APRI și FIB-4 în identificarea fibrozei hepatice, comparativ cu rezultatele obținute prin biopsie hepatică, într-un lot de pacienți din Republica Moldova.

Materiale și metode

Studiul observațional de tip transversal retrospectiv a inclus 22 pacienți cu boală hepatică cronică, internați în Spitalul Clinic Republican (Chișinău, R. Moldova) în perioada 2019-2024. Au fost incluși în studiu pacienții cu vârsta ≥ 18 ani, diagnosticați cu boală hepatică cronică, cărora li s-a efectuat biopsie hepatică și care au semnat consimțământul informat pentru efectuarea procedurii invazive și utilizarea datelor medicale în scop de cercetare.

Biopsia hepatică a fost efectuată pe parcursul spitalizării, conform protocolului standard aprobat la SCR. Fragmentele hepatice obținute au fost analizate de un medic morfopatolog experimentat. Datele clinice și de laborator au fost extrase retrospectiv din fișele medicale ale pacienților.

Scorul FIB-4 a fost calculat în baza vârstei, valoarea ASAT, ALAT și numărul de trombocite, conform formulei:

$$FIB-4 = (\text{vârsta [ani]} \times ASAT [U/L]) \div (\text{număr trombocite } [10^9/L] \times \sqrt{ALAT [U/L]}).$$

Interpretare clinică: $<1,30$ – risc scăzut de fibroză avansată, $1,30-2,67$ – risc intermediar, zonă gri care necesită evaluări suplimentare; $>2,67$ – risc înalt de fibroză avansată [16, 11].

Scorul APRI reprezintă raportul dintre valoarea ASAT (raportat la limita superioară a valorii de referință) și numărul de trombocite:

$$APRI = (ASAT [U/L] / \text{limita superioară a normalului ASAT}) \div (\text{număr trombocite } [10^9/L] \times 100).$$

Interpretare clinică: $>0,7$ – indică un risc crescut de fibroză semnificativă [10].

Scorurile FIB-4 și APRI au fost selectate pentru testare în cadrul acestui studiu datorită simplității evaluării, costurile reduse și posibilitatea de aplicare începând cu nivelul primar de asistență medicală (medicul de familie), comparativ cu alte scoruri utilizate în hepatologia contemporană, precum FibroTest, ActiTest, etc. [22, 13]. Datele obținute au fost analizate prin SPSS și sunt prezentate în forma $M \pm SEM$.

Rezultate

Eșantionul studiat a inclus 22 de pacienți diagnosticați cu boală hepatică cronică, cărora li s-a efectuat biopsie hepatică. Distribuția pe sexe a fost de 40,9% bărbați ($n=9$) și 59,1% femei ($n=13$), cu o vârstă medie de $44,5 \pm 12,7$ ani.

Analiza parametrilor biochimici a evidențiat următoarele valori medii: ASAT – $93,71 \pm 19,62$ U/L, ALAT – $178,4 \pm 47,8$ U/L, numărul trombocitelor – $250,68 \pm 26,44 \times 10^3 / \mu L$, bilirubina totală – $24,38 \pm 6,92$ $\mu mol/L$, colesterolul total – $5,44 \pm 0,3$ mmol/L, iar glicemia – $5,99 \pm 0,66$ mmol/L.

În ceea ce privește evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice, conform scorului APRI, 40,9% dintre pacienți ($n=9$) au prezentat valori sugestive pentru prezența fibrozei. Scorul FIB-4 a indicat un risc înalt de fibroză avansată la 9,1% din pacienți ($n=2$), în timp ce 22,7% ($n=5$) au avut un risc intermediar. Ceilalți pacienți s-au încadrat în categoria de risc scăzut.

Examinarea histologică a biopsiilor hepatice a confirmat prezența fibrozei la 45,5% dintre pacienți ($n=10$), reprezentând criteriul de referință în analiza comparativă.

Discrepanțele observate între scorurile neinvazive (APRI și FIB-4) și rezultatele histologice pot fi explicate prin mai mulți factori: dimensiunea redusă a eșantionului, variabilitatea individuală a profilului biochimic, precum și sensibilitatea și specificitatea diferită a fiecărui scor diagnostic. De asemenea, caracteristicile clinice și etiologice ale pacienților incluși pot influența performanța acestor scoruri în detectarea gradelor avansate de fibroză.

Discuții

Rezultatele obținute în cadrul acestui studiu demonstrează o concordanță parțială între scorurile non-invazive APRI și FIB-4 și evaluarea histologică a fibrozei hepatice.

Scorul APRI (AST to Platelet Ratio Index) reprezintă un instrument non-invaziv utilizat pentru estimarea fibrozei hepatice, calculat în baza raportului dintre valoarea serică a ASAT și numărul de trombocite. Inițial, el a fost validat într-un studiu pe 192 de pacienți cu hepatită cronică virală C, în care a demonstrat o valoare predictivă pozitivă (PPV) de

51% pentru identificarea fibrozei semnificative și de 81% pentru diagnosticul cirozei [9].

De-a lungul anilor, scorul APRI și-a demonstrat utilitatea clinică în numeroase studii, fiind recunoscut ca un instrument practic și accesibil pentru estimarea gradului de fibroză hepatică [20, 8].

Rezultatele obținute în studiul nostru arată că scorul APRI a identificat risc de fibroză hepatică la 40,9% dintre pacienți, proporție apropiată de cea confirmată histologic prin biopsie (45,5%). Această concordanță relativă evidențiază o utilitate clinică semnificativă a scorului APRI în contextul cohortei analizate.

Cu toate acestea, acuratețea scorului poate fi influențată de variabilitatea valorii ASAT, care poate crește în contextul inflamației hepatice acute sau cronice, fără a reflecta neapărat severitatea fibrozei [12]. De asemenea, trombocitopenia, care este frecvent asociată cu hipertensiunea portală secundară fibrozei avansate, poate apărea și în alte contexte clinice (de exemplu, afecțiuni hematologice), ceea ce poate afecta specificitatea scorului [15].

Scorul FIB-4 a fost validat inițial pentru evaluarea fibrozei la pacienții cu hepatite virale cronice [17]. În ceea ce privește boala hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice (MASLD), primul studiu a fost realizat de Shah et al., pe un lot de 541 de pacienți, în care au demonstrat că scorul FIB-4 prezintă o acuratețe diagnostică superioară altor markeri serici în estimarea gradului de fibroză hepatică [14]. Astfel, FIB-4 a fost propus ca instrument eficient de pre-screening, cu scopul de a optimiza procesul de trimitere către medicul specialist, facilitând identificarea și prioritizarea pacienților cu risc crescut de boală hepatică avansată [17].

Conform recomandărilor consensului Asociației Americane de Diabet privind MASLD la persoanele cu diabet (2025), scorul FIB-4 este recomandat ca test de primă linie pentru evaluarea riscului de fibroză hepatică. Mai mult decât atât, valorile inițiale și modificările în dinamică ale scorului FIB-4 pot prezice evoluția clinică a afectării hepatice [5].

Scorul FIB-4 este un instrument non-invaziv simplu, accesibil și cu valoare predictivă negativă crescută pentru excluderea fibrozei hepatice avansate. Totuși, scorul prezintă limitări importante, precum existența unei categorii intermediare de risc, în care sunt necesare investigații suplimentare, și o valoare predictivă pozitivă modestă, ceea ce reduce acuratețea în confirmarea fibrozei avansate. Un alt aspect esențial este influența vârstei asupra performanței scorului, întrucât FIB-4 poate supraestima riscul la pacienții vârstnici și este necesară ajustarea pragurilor de interpretare în funcție de grupa de vârstă pentru a evita erorile de clasificare [17].

În cadrul studiului realizat, scorul FIB-4 a identificat un risc înalt de fibroză avansată la doar 9,1% dintre pacienți și un risc intermediar la 22,7%, în timp ce majoritatea au fost clasificați cu risc scăzut. Această distribuție pare să subestimeze situația reală a fibrozei observată prin biopsie (45,5%). Luând în considerare că vârsta pacientului reprezintă o variabilă importantă în calcularea scorului FIB-4, vârsta medie înregistrată în cohorta evaluată a fost de 44,5 ani, ceea ce poate explica valorile scăzute ale scorului și subestimarea riscului de fibroză.

Pe termen lung, validarea externă a scorurilor APRI și FIB-4 într-un eșantion extins și eterogen, care să includă diferite etiologii ale bolii hepatice și categorii de vârstă, este esențială pentru a confirma performanța lor în contextul local. De asemenea, integrarea acestora cu alte metode de diagnostic sau cu algoritmi bazați pe inteligență artificială, ar putea îmbunătăți acuratețea diagnostică.

Utilizarea scorurilor APRI și FIB-4, bazate pe parametri biochimici uzuali, reprezintă o strategie eficientă pentru trierea inițială a pacienților cu risc de fibroză hepatică, în special în țările cu resurse limitate, precum Republica Moldova. Având în vedere costurile reduse și caracterul non-invaziv, aceste scoruri pot fi aplicate la nivelul asistenței medicale primare pentru trierea pacienților cu risc crescut de fibroză și direcționarea eficientă către investigații suplimentare sau către medicul specialist.

Concluzii

Scorurile non-invazive APRI și FIB-4 reprezintă instrumente utile în evaluarea inițială a fibrozei hepatice. Deși APRI a relevat valori mai aproape de cele reale în excluderea fibrozei, FIB-4 oferă o precizie mai înaltă în diagnosticarea fibrozei avansate și în evaluarea riscului intermediar. Astfel, acuratețea acestor scoruri rămâne influențată de particularitățile populației studiate (numărul persoanelor în eșantion, maladia primară cauzatoare de fibroză etc.), de variabilitatea parametrilor biochimici și de etiologia bolii hepatice.

Rezultatele susțin necesitatea unor cercetări suplimentare, prin extinderea lotului de cercetare, în vederea consolidării rolului acestor scoruri în algoritmi de diagnostic, stratificarea riscului și monitorizarea fibrozei hepatice.

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictelor de interes.

Declarația de finanțare:

Cercetarea este finanțată de grantul doctoral „Diagnosticul non-invaziv al bolii ficatului gras aso-

ciate dereglărilor metabolice la pacienții cu diabet zaharat tip 2” oferit de Ministerul Educației și Cercetării al R. Moldova (2023 – 2028).

Bibliografie

1. AHMAD A., IMRAN M., AHSAN H. Biomarkers as Bio-medical Bioindicators: Approaches and Techniques for the Detection, Analysis, and Validation of Novel Biomarkers of Diseases. In: *Pharmaceutics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. 2023, vol.15, nr.1630, pp. 1-36. doi: 10.3390/pharmaceutics15061630.
2. BLANES-VIDAL V., LINDVIG KP., THIELE M., NADIMI ES., KRAG A. Artificial intelligence outperforms standard blood-based scores in identifying liver fibrosis patients in primary care. In: *Sci Rep*. 2022, vol.12, nr.11, pp. 1-11. doi: 10.1038/s41598-022-06998-8.
3. CEQUERA A., GARCIA DE LEON MENDEZ MC.. Biomarkers for liver fibrosis: Advances, advantages and disadvantages. In: *Rev Gastroenterol México*. 2014, vol.79, nr.3, pp.187-199. doi: 10.1016/j.rgmx.2014.05.003.
4. CHOWDHURY AB., MEHTA KJ. Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. In: *Clinical and Experimental Medicine*. Springer. 2023, vol.23, nr.2, pp. 273-285. doi: 10.1007/s10238-022-00799-z.
5. CUSI K., ABDELMALEK MF., APOVIAN CM., BALAPAT-TABI K., et al. Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People With Diabetes: The Need for Screening and Early Intervention. A Consensus Report of the American Diabetes Association. In: *Diabetes Care*. 2025, pp.1-26. doi: 10.2337/DC124-0094.
6. FALLATAH HI. Noninvasive Biomarkers of Liver Fibrosis: An Overview. In: *Adv Hepatol*. 2014, vol.1, pp.1-15. doi: 10.1155/2014/357287.
7. GODFREY A., VANDENDRIESSCHE B., BAKKER JP., et al. Fit-for-Purpose Biometric Monitoring Technologies: Leveraging the Laboratory Biomarker Experience. In: *Clin Transl Sci*. 2020, vol.14, nr.1, pp.62-74. doi: 10.1111/CTS.12865.
8. JANG SY., YOON KT., CHO YY., JO HG., et al. Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index outperforms Fibrosis-4 in 2843 Korean patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. In: *Hepatol Res*. 2024, vol.55, nr.4, pp.479-491. doi: 10.1111/hepr.14143.
9. LI Q., REN X., LU C., LI W., HUANG Y., CHEN L. Evaluation of APRI and FIB-4 for noninvasive assessment of significant fibrosis and cirrhosis in HBeAg-negative CHB patients with ALT≤2 ULN A retrospective cohort study. In: *Medicine*. 2017, vol.96, nr.12, pp.1-7. doi: 10.1097/MD.00000000000006336.
10. LIN ZH., XIN YN., DONG QJ., WANG Q., JIANG XJ., ZHAN SH., et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. In: *Hepatology*. 2011, vol. 53, nr.3, pp.726-736. doi: 10.1002/HEP.24105.
11. LUPAȘCO I., DUMBRAVA V.-T., VENGER I., TARAN N., et al. Compendiul Repere esențiale în patologia hepato-biliară, cu elemente de nutriție. Ghid destinat medicilor de familie, medicilor generaliști și gastro-

- enterologilor care lucrează zi de zi cu pacienții cu diagnostic dificil. Chișinău: Garamont-Studio. 2022, 327 p. ISBN 978-9975-162-17-3.
12. MA S., ZHOU L., LIN S., LI M., LUO J., CHEN L. Noninvasive Models to Assess Liver Inflammation and Fibrosis in Chronic HBV Infected Patients with Normal or Mildly Elevated Alanine Transaminase Levels: Which One Is Most Suitable? In: *Diagnostics*. 2024, vol.14, nr.456, pp.1-19. doi: 10.3390/diagnostics14050456.
 13. RATZIU V., MASSARD J., CHARLOTTE F., MESSOUS D., et al. Diagnostic value of biochemical markers (Fibro Test-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. In: *BMC Gastroenterol*. 2006, vol.6, pp.1-13. doi: 10.1186/1471-230X-6-6.
 14. SHAH AG., LYDECKER A., MURRAY K., TETRI BN., CONTOS MJ., et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. In: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009, vol.7, nr.10, pp.1104-1112. doi: 10.1016/j.cgh.2009.05.033.
 15. SRIPONGPUN P., TANGKIJVANICH P., CHOTIYAPUTTA W., et al. Evaluation of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis 4 scores for hepatic fibrosis assessment compared with transient elastography in chronic hepatitis C patients. In: *JGH Open*. 2020, vol.4, nr.1, pp.69-74. doi: 10.1002/JGH3.12219.
 16. SUGIYAMA A., KURISU A., BUNTHEN E., OUOBA S., et al. Distribution of FIB-4 index in the general population: analysis of 75,666 residents who underwent health checkups. In: *BMC Gastroenterol*. 2022, vol.22, nr.1, pp.1-10. doi: 10.1186/S12876-022-02290-1/FIGURES/4.
 17. SUMIDA Y., YONEDA M., TOKUSHIGE K., KAWANAKA M., et al. FIB-4 first in the diagnostic algorithm of metabolic-dysfunction- associated fatty liver disease in the era of the global metabodemic. In: *Life*. 2021, vol.11, nr.2, pp.1-20. doi: 10.3390/life11020143.
 18. TAGLIAFERRO M., MARINO M., BASILE V., POCINO K., et al. New Biomarkers in Liver Fibrosis: A Pass through the Quicksand? In: *J Pers Med*. 2024, vol 14, nr.798, pp.1-27. doi: 10.3390/JPM14080798.
 19. UNALP-ARIDA A., RUHL CE. Liver fibrosis scores predict liver disease mortality in the United States population. In: *Hepatology*. 2017, vol.66, nr.1, pp.84-95. doi: 10.1002/hep.29113.
 20. YANG R., GUI X., KE H., YU X., YAN Y., XIONG Y. Accuracy of FIB-4 and APRI scores compared to transient elastography for liver fibrosis in patients with HIV and HBV co-infection. In: *Int J STD AIDS*. 2023, vol.34, nr.1, pp.18-24. doi: 10.1177/09564624221116530.
 21. YIN C., ZHANG H., DU J., ZHUY., ZHU H., YUE H. Artificial intelligence in imaging for liver disease diagnosis. In: *Frontiers in Medicine*. 2025, vol.12, pp.1-10. doi: 10.3389/fmed.2025.1591523.
 22. Biopredictive. Paris, France. Disponibil pe: <https://www.biopredictive.com/>.

Autor corespondent:

Felicia Darii, studentă-doctorandă,
asistent universitar,
Catedra de biochimie și biochimie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu.
tel.: +37369434463
e-mail: felicia.darii@usmf.md

MODIFICĂRI METABOLICE LA PACIENȚII OBEZI CU BOALA HEPATICĂ STEATOZICĂ ASOCIATĂ DISFUNCȚIEI METABOLICE

Tatiana GHELMICI¹, Iulianna LUPAȘCO¹,
Gheorghe HAREA¹, Natalia TARAN¹, Liudmila GOLOVATUIC¹,
Daniella LUPAȘCO¹, Tatiana BURDA,² Mariana OUS²,
Mariana PODUREAN²

¹Laboratorul de gastroenterologie, IP USMF Nicolae Testemițanu,

²IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).08](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).08)

Rezumat

Persoanele obeze au un metabolism afectat în ficat și în alte organe și sisteme decât cele normoponderale. Studiul și-a propus detectarea modificărilor metabolice hepatice la persoanele obeze în funcție de IMC. În studiu au fost incluși 52 de pacienți (pt): bărbați – 28 (53,8%), femei – 24 (46,2%), vârsta medie – 55,67±4,5 ani; pt au fost împărțiți în 4 loturi (Lt): I – n=18 pt cu indicele masei corporale (IMC) 30-34,9. Lt. II n=11 pt, cu IMC 35-39,9, Lt III n=4 cu IMC >40. Lotul de comparație (Lc) a fost format din n=19 pt, cu IMC 24-29,9 (kg/m²). Nivelul ALAT a crescut la pacienții din cele trei loturi, dar maxim la Lt III – 92,3±2,2 p≤0,001, la Lt II – 88,3±2,2 p≤0,001, la Lt. I – 70±1,7, p≥0,001, în comparație cu Lc – 47,3±1,3 (un/l). Colesterolul HDL – max. redus în Lt III cu IMC maxim. a fost depistat în Lt. III – 1,09±0,04 p≤0,001, vs control, în Lt II – 1,29±0,01 p≤0,001 și în Lt I – 1,4±0,01 p≤0,001 comparativ cu Lc – 1,82±0,04 mmol/l. A fost stabilită scăderea nivelului colesterolului – LDL în Lt III cu IMC maxim – 2,31±0,06 p≤0,001, în Lt II – 3,15±0,02 p≤0,001 și în Lt I – 3,42±0,04, p≤0,001 vs control. Lc – 3,84=0,02 mmol/l. Indicele MCV redus în Lt III – 81,5±1,3 p≤0,05 în Lt II – 82,9±1,8 p≤0,05 și în Lt I – 86,4±1,2 p≥0,05 în comparație cu Lc – 88,65±1,6 (fL). La pacienții din Lt III cu IMC>40 kg/m² au fost evidențiate tulburări pronunțate ale metabolismului lipidic și ale funcției hepatice în comparație cu loturile I, II și de control.

Cuvinte-cheie: obezitate, indice de masă corporală (IMC), sindrom de citoliză, metabolism lipidic

Summary

Metabolic changes in obese patients with steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction

Obese people have an impaired metabolism in the liver and in other organs and systems than those of normal weight. Purpose of study: To detect hepatic metabolic changes in obese individuals studied according to BMI. In the study were included 52 patients (pts) men – 28(53.8%), women 24(46.2%), mean age – 55.67±4.5 years, pts were divided into 4 groups (Lt): I – n=18 with body mass index (BMI) 30-34.9. Lt II n=11, with BMI 35-39,9, Lt III n=4 with BMI >40. The comparison group (Lc) consisted of n=19, with BMI 24 – 29,9 (kg/m²). Results. ALAT level was increased in patients of all three groups, but maximum in Lt.III – 92.3±2.2, p≤0.001, in Lt.II – 88.3±2.2, p≤0.001, in Lt.I – 70±1.7, p≥0.001, compared to Lc – 47.3±1.3(un/l). Maximum reduced – max cholesterol-HDL in Lt-III with maximum BMI. Were detected in Lt. III – 1.09±0.04 p≤0.001, vs control, in Lt.II – 1.29±0.01 p≤0.001 and in Lt.I – 1.4±0.01 p≤0.001 compared to Lc – 1.82±0.04 mmol/l. Decreased cholesterol-LDL levels were established in Lt- III with maximum

BMI – 2,31±0,06 p≤0,001, in Lt.II – 3,15±0,02 p≤0,001 and in Lt.I – 3,42±0,04, p≤0,001 vs control. Lc – 3.84=0.02 mmol/l. Reduced MCV index in Lt.III – 81.5±1.3 p≤0.05 in Lt.II – 82.9±1.8 p≤0.05 and in Lt.I – 86.4±1.2 p≥0.05 vs Lc – 88.65±1.6 (fL). In Lt.III patients with BMI>40 kg/m², pronounced metabolic disturbances were evidenced. Conclusion. In patients of Lt III with BMI > 40 kg/m², pronounced disorders of lipid metabolism and liver function were evidenced in comparison with groups I, II and control.

Key words: obesity, body mass index (BMI), cytolysis syndrome, lipid metabolism

Резюме

Метаболические нарушения у пациентов с ожирением и стеатотической болезнью печени, ассоциированной с метаболической дисфункцией

У лиц с ожирением нарушен метаболизм не только в печени, но и в других органах, по сравнению с лицами нормального веса. Цель: Выявление нарушений метаболизма печени у лиц с ожирением в зависимости от ИМТ. В исследование были включены 52 пациента (пц), мужчин – 28(53,8%), женщин 24(46,2%), средний возраст – 55,67±4,5 лет, пц были разделены на 4 группы (Гр): I – n=18 пц с индексом массы тела (ИМТ) 30-34,9. II гр. n=11 пц с ИМТ 35-39,9, III гр. n= 4 пц с ИМТ >40. Контрольная группа n=19 с ИМТ 24-29,9 (кг/м²). Уровень АлАТ был повышен у пациентов всех трех групп, но максимально у пц гр. III – 92,3±2,2, p≤0,001, во II гр. – 88,3±2,2, p≤0,001, в I гр. – 70±1,7 p≥0,001, по сравнению с контролем – 47,3±1,3(ед/л). Значительно снижен уровень холестерина ЛПВП, в III гр с максимальным значением ИМТ – 1,09±0,04 p≤0,001, во II гр. – 1,29±0,01 p≤0,001 и в I гр. 1,4±0,01 p≤0,001 по сравнению с контролем – 1,82±0,04 (ммоль/л). Снижен уровень холестерина ЛПНП в III гр с максимальным ИМТ – 2,31±0,06 p≤0,001, во II гр. – 3,15±0,02 p≤0,001, в I гр – 3,42±0,04, p≤0,001 по сравнению с контролем. – 3,84=0,02 ммоль/л. Снижение показателя индекса MCV в III гр – 81,5±1,3 p≤0,05, во II гр – 82,9±1,8 p≤0,05 и в I гр – 86,4±1,2 p≥0,05 по сравнению с контролем – 88,65±1,6 (фл). У пациентов III группы с ИМТ > 40 кг/м² выявлены выраженные нарушения в липидном обмене и в функции печени по сравнению с пациентами I, II и контрольной групп.

Ключевые слова: ожирение, индекс массы тела (ИМТ), синдром цитолiza, липидный обмен

Introducere

Pandemia obezității progresează constant în întreaga lume și afectează calitatea vieții a milioane de oameni. De la începutul secolului XX, în țările dezvoltate s-a înregistrat o creștere accentuată a prevalenței obezității. Conform statisticilor OMS, aproximativ 30% dintre adulți și până la 10% dintre copii din țările dezvoltate din punct de vedere economic prezintă o formă și un grad de obezitate [1]. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a recunoscut obezitatea ca fiind o problemă de sănătate publică, responsabilă pentru aproximativ 44% din diabetul de tip 2; 23% din patologie cardiacă și 7-41% din unele tipuri de cancer [2]. Conform OMS, peste 1 miliard de persoane din întreaga lume sunt obeze, dintre care 650 de milioane sunt adulți, 340 de milioane sunt adolescenți și 39 de milioane sunt copii. Se preconizează că, până în 2035, unul din patru copii și aproximativ 1,9 miliarde de adulți din întreaga lume vor fi obezi [2]. Pierderile economice estimate din cauza excesului de greutate și a obezității la nivel mondial ar putea ajunge la 4,32 trilioane de dolari (3,95 trilioane de euro) anual până în 2035, dacă măsurile de prevenire și tratament nu sunt îmbunătățite [2]. Obezitatea este o boală cronică recidivantă, cauzată de o interacțiune complexă a diverșilor factori: metabolici, comportamentali, genetici, de mediu și sociali. În Republica Moldova, conform celui mai recent studiu STEPS (Population of Risk Factors for Noncommunicable Diseases, 2021), șase din zece adulți (63,9%) sunt supraponderali. Aproape un sfert din populația țării (22,7%) este obeză, fără diferențe de gen. Obezitatea severă reduce speranța medie de viață cu zece ani [2].

Persoanele cu localizare a țesutului adipos (ȚA) intra-abdominal sau toracic dezvoltă adesea insulinorezistență, dislipidemie și sindrom metabolic, steatoză hepatică [3]. În obezitate, excesul de acizi grași declanșează fenotipul proinflamator al ȚA și duce, de asemenea, la depunerea de trigliceride în țesuturile care nu sunt grase, cum ar fi mușchii scheletici, pancreasul și ficatul. Se formează lipide toxice: ceramidă, sfingosină-1-fosfat, lizofosfatidilcolină etc., care duc la lipotoxicitate în aceste organe, disfuncție a organitelor, moarte celulară și inflamație, acumulare de lipide în membranele organitelor și în plasmă [3]. Un studiu efectuat pe 381 655 de persoane a constatat că obezitatea crește riscul de apariție și probabilitatea de progresie a NAFLD de 3,5 ori. Tulburarea metabolismului lipidic în obezitate apare în 60-70% din cazuri, cu niveluri crescute de apolipoproteină B și creșterea producției de lipoproteine cu densitate foarte scăzută în hepatocite și scade clearance-ul lipoproteinelor bogate

în trigliceride (TG) [4]. Este dovedit că ȚA este principala sursă de mediatori inflamatori. Macrofagele ȚA reprezintă până la 40% din celulele ȚA la persoanele obeze, comparativ cu 10% la persoanele slabe [5]. În obezitate, leptina și alte chemokine favorizează transmigrarea monocitelor din măduva osoasă în țesutul adipos și creșterea nivelului de IL-6, TNF- α și citokine proinflamatorii, crește nivelul proteinelor de fază acută, CRP, aceste modificări explică apariția inflamației cronice, care contribuie activ la modificarea parametrilor hematologici și modifică riscul de tromboză [6]. Obezitatea, ca afecțiune inflamatorie cronică sistemică, este asociată cu anemia. O meta-analiză a 26 de studii transversale și controlate a arătat că un indice de masă corporală (IMC) mai mare este asociat cu deficitul de fier [7], iar valoarea IMC este invers proporțională cu indicii eritrocitari MCH (MCH –hemoglobina corpusculară medie) și MCV (MCV – volumul corpuscular mediu). Macrofagele ȚA, celulele sistemului imunitar și interleukinele (IL) IL-3, IL-6, IL-10, TNF- α pot schimba hematopoieza din măduva osoasă spre formarea mai degrabă a celulelor mieloidă decât spre eritropoieză; TNF- α inhibă proliferarea precursorilor eritroizi și activează macrofagele pentru eritrofagocitoză, rezultând scurtarea vieții globulelor roșii. Interleukinele IL-6 activează producția de hepcidină, inhibând astfel eliberarea de fier (Fe) secundar din macrofage, creând deficiență de Fe [7]. Conform datelor din literatura de specialitate, morfologia eritrocitelor reflectă reacțiile fiziologice și patologice care au loc în organismul pacienților cu diabet zaharat (hiperglicemie, disfuncție a țesutului adipos, dislipidemie). Prin urmare, se poate presupune că indicii eritrocitari pot fi un criteriu diagnostic în prognozarea dezvoltării complicațiilor vasculare și metabolice și la pacienții cu steatoză hepatică.

Scopul cercetării a constat în detectarea modificărilor metabolice hepatice la persoanele obeze, studiate în funcție de IMC, pentru a evidenția modificările morfofuncționale ale eritrocitelor și spectrului lipidic: colesterol-lipoproteine cu densitate scăzută (C-LDL) și colesterol-lipoproteine cu densitate înaltă (C-HDL) și ale stării funcționale hepatice prin studierea sindromului de citoliză (ALT). Pentru realizarea obiectivului propus, este necesar să se identifice corelația dintre indicatorii indicelui eritrocitar, spectrul lipidic și gradul de insuficiență hepatică funcțională.

Materiale și metode

Studiul a fost efectuat pe baza secției de hepatologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova. Studiul include pacienți spitalizați în mod planificat, care

au semnat consimțământul informat pentru participarea la studiu. Patologia hepatică cronică a fost stabilită de către specialiștii gastroenterologi din Laboratorul de Gastroenterologie [8]. Aprobarea etică: avizul Comitetului de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Chișinău, Republica Moldova a fost acordat cu Nr. 10 în data de 18.12.2024.

În studiu au fost incluși 52 de pacienți cu diagnosticul de boala ficatului steatozic, asociat cu dereglările metabolice, dintre care bărbați au fost 28 (53,8%), femei – 24 (46,2%), vârsta medie – $55,67 \pm 4,5$ ani. Pacienții (pț) au fost împărțiți în 4 loturi (Lt): I – $n=18$ pț cu indicele masei corporale (IMC) $30-34,9$. Lt II, $n=11$ pț, cu IMC $35-39,9$, Lt III, $n=4$, cu IMC >40 , lotul de comparație (Lc) a fost format din $n=19$ pț, cu IMC $24-29,9$ (kg/m^2). Toți pacienții au fost supuși unei evaluări antropometrice, *Gradul de obezitate* a fost determinat prin valoarea indicelui de masă corporală (IMC) – raportul dintre greutatea corporală în kilograme și pătratul înălțimii în metri (kg/m^2). Au fost studiați parametri de laborator ai sindromului de citoliză – alaninaminotransferaza (ALAT), determinată prin spectrofotometrie (metodă enzimatică colorimetrică). Metabolismul lipidic a fost examinat prin determinarea valorilor C-LDL și C-HDL (mmol/l) prin metoda enzimatică, hemoleucograma completă cu determinarea indicelui eritrocitar MCV – volumul mediu al eritrocitelor (femtolitr-fL) prin metoda fluocitometrică. Toți pacienții au fost supuși examenului ecografic al organelor abdominale, pentru evaluarea bolii cronice a ficatului. Analiza statistică: atât procente și medii, cât și eroarea mediei au fost utilizate pentru evaluarea și analiza variabilelor, semnificația diferențelor (p) a fost evaluată cu ajutorul testului U Mann-Whitney pentru obținerea rezultatelor veridice.

Rezultate

Rezultatele studiului nostru prezintă interes deoarece s-a constatat o creștere a nivelului ALAT mai mare la pacienții din lotul III, cu gradul maxim de obezitate. Lt III – $92, \pm 2,0$ vs control $p \leq 0,001$, la Lt. II – $88,3 \pm 2$, vs. control $p \leq 0,001$, la Lt. I – $70 \pm 1,7$, $p \leq 0,001$ în comparație cu Lc – $47,3 \pm 1,3$ (un/l). Diferența dintre loturi: $P \geq 0,05$ în Lt III vs II. $P \leq 0,001$ în Lt I vs II și în Lt I vs Lt. III. Dintre parametrii metabolismului lipidic, a fost stabilită scăderea nivelului C - LDL în grupul III cu IMC maxim în Lt III – $2,31 \pm 0,06$ $p \leq 0,001$ vs control – în Lt. II – $3,15 \pm 0,02$ $p \leq 0,001$ și în Lt I – $3,42 \pm 0,04$, $p \leq 0,001$ vs control. Lc – $3,84 \pm 0,02$ mmol/l. Diferența dintre loturi: $P \leq 0,001$ în Lt II vs Lt III și în Lt III vs Lt I. $P \leq 0,01$ în Lt II vs Lt. I. C-HDL, reducerea semnificativă a nivelului a fost semnalată în lot III cu IMC maxim – $1,09 \pm 0,04$ $p \leq 0,001$, vs control, în Lt II – $1,29 \pm 0,01$

$p \leq 0,001$ și în Lt I – $1,4 \pm 0,01$ $p \leq 0,001$ comparativ cu Lc – $1,82 \pm 0,04$ mmol/l. Diferența dintre loturi: nu există $P \leq 0,001$. Valorile colesterolului au avut tendința de a scădea în funcție de creșterea IMC. Indicele MCV în Lt III – $81,5 \pm 1,3$ $p \leq 0,05$ vs control, în Lt II – $82,9 \pm 1,8$ $p \leq 0,05$ și în Lt I – $86,4 \pm 1,2$ $p \geq 0,05$ în comparație cu Lc – $88,65 \pm 1,6$ (fL). Diferența dintre loturi: $P \geq 0,05$ în Lt II vs Lt III și Lt II vs Lt I. $P \leq 0,05$, în Lt III vs Lt I.

Astfel, la grupurile de pacienți studiați, odată cu creșterea valorii IMC, s-a observat progresia insuficienței funcționale a ficatului – nivel ridicat de ALT pe fondul scăderii funcției sintetice – niveluri scăzute de C-LDL și C-HDL. În funcție de valoarea IMC și dislipidemia, în studiul nostru s-au observat modificări proporționale ale parametrilor MCV – volumului mediu al eritrocitelor, determinate cel mai probabil de evoluția latentă a anemiei de origine dismetabolică cu afectarea structurilor fosfolipidice și a funcției de barieră a stratului lipidic al membranelor celulelor hepatice și eritrocitelor, contribuind la dezvoltarea hipoxiei/hipoxemiei și progresia bolii.

Discuții

Trăim într-o epocă în care bolile metabolice cronice netransmisibile au înlocuit bolile infecțioase ca principale cauze de deces în țările dezvoltate din punct de vedere economic [9]. Tulburările metabolismului lipidic sunt foarte frecvente, fiind prezente la 60-70% dintre pacienții obezi, și includ niveluri crescute de trigliceride serice (TG), lipoproteine cu densitate foarte scăzută (VLDL), apolipoproteina B. Adipocitele din ȚA, visceral sunt sensibile la acțiunea lipolitică a catecolaminelor, la modificările hormonale legate de vârstă și determină o lipoliză intensă cu intrarea unor cantități mari de acizi grași (AG) în circulația portală și în ficat [9]. Țesutul adipos visceral este dens infiltrat de macrofage, care secretă interleukină 6 (IL-6) și alte citokine inflamatorii, care intră direct în fluxul sangvin portal și în ficat. În ficat, acestea declanșează următoarele procese: inducerea expresiei hepcidinei, secreția de feritină în celulele Kupffer, declanșarea inflamației și activarea radicalilor de oxigen [10]. Oxidarea crescută a AG din ficat în corpuri cetone și pre- β - și β -lipoproteine contribuie la infiltrarea grasă a parenchimului hepatic, cu perturbarea structurii citoplasmice a celulei și a componentelor sale proteice, cu dezvoltarea distrofiei grase [10]. Odată cu infiltrarea pronunțată a ficatului gras, formarea accelerată a C-LDL și secreția lor în sânge, se observă compresia sinusoidelor hepatice și a arterelor interlobulare, cu presiune crescută în vena portă (hipertensiune portală). Atunci când fluxul sangvin interlobular este perturbat, hipoxia, atrofia și moartea celulară apar în centrul lobulului, oxidarea AG în mitocondriile hepatice este încetinită,

sunt produși radicali de oxigen activi, deteriorând hepatocitele, cu formarea insuficienței hepatice – citoliză, fibroză și ciroză [11]. Ficatul este singurul organ în care se formează esterii de colesterol. Lipoproteinele de densitate înaltă (C-HDL sau α -LDL) sunt lipoproteine antiaterogene sintetizate în ficat și în peretele intestinului subțire. Acestea efectuează o funcție de transport, livrând excesul de colesterol de la suprafața vaselor de sânge la ficat și eliminând excesul de colesterol din celulele endoteliale. Receptorii C-HDL foarte specifici se găsesc pe celulele musculare netede și pe fibroblaști, iar numărul lor crește odată cu creșterea concentrațiilor celulare de colesterol. Lipoproteinele cu densitate foarte scăzută (VLDL sau pre- β -LP), formate în principal în hepatocite (și într-o măsură mai mică în mucoasa intestinală) reprezintă principala formă de transport a triacilglicerolilor endogeni. Acestea sunt compuse din apoproteinele C, E și B100. În plasma sanguină are loc o transformare a VLDL în β -LP (cu participarea enzimelor lipoprotein lipaza și LCAT sanguină) [14]. Lipoproteinele de densitate joasă (C-LDL sau β -LDL) se formează în plasmă din VLDL, reprezentând, după peroxidare (LDL modificată), cea mai aterogenă fracțiune lipoproteică la om și conțin o singură apoproteină B100. Aproximativ 70% din C-LDL sunt eliminate din sânge de hepatocite prin intermediul unor receptori foarte specifici. Restul de 30% din LDL sunt captate de celulele sistemului reticuloendotelial. Întreruperea captării C-LDL în ficat (datorită unui defect al apoproteinei B100 sau al receptorilor foarte specifici) duce la acumularea de C-LDL în alte țesuturi și organe [12].

Metabolismul oxigenului este unul dintre procesele de bază în corpul uman. Eritrocitele (Er) sunt celule unice, care își pierd toate organelle la maturare și utilizează doar câteva căi metabolice, conservând energia pentru funcțiile-cheie pe care trebuie să le îndeplinească. Tensiunea, agregarea și aderența permit Er să treacă liber prin capilare, să transporte oxigen și să elibereze dioxid de carbon către plămâni [13]. Membrana externă a Er joacă un rol important în capacitatea fiziologică nu numai de a se deforma, ci și în morfologia și funcția celulelor. În diferite boli metabolice s-au constatat modificări ale compoziției AG și perturbări ale reglării acestora în membranele eritrocitare, care pot fi asociate cu boli hepatice, cu dezvoltarea fibrozei [14]. Indicele eritrocitar – volumul eritrocitar mediu MCV este utilizat pentru diagnosticul diferențial al anemiei, deoarece diametrul eritrocitelor este capabil să își schimbe valoarea în timpul zilei sub influența factorilor fiziologici, fizici, metabolici și a altor factori. În obezitate s-au constatat modificări ale parametrilor hematometrici, indicelui eritrocitar MCV și hemato-

crit (HCT), cu corelație negativă între IMC, vârsta și corelație pozitivă între MCV și fierul seric la persoanele supraponderale [15]. Din cauza infiltrației grase a adipocitelor din măduva osoasă și a nivelului ridicat de leptină este afectată eritropoieza – crește numărul precursorilor celulelor roșii și albe [7]. În inflamația sistemică citokinele și TNF- α inhibă proliferarea precursorilor eritroizi și activează macrofagele pentru eritrofagocitoză, ducând la scurtarea vieții globulelor roșii, iar IL-6 prin activarea producției de hepcidină inhibă eliberarea secundară de fier din macrofage [7].

Rezultatele obținute în studiile noastre [16] sunt în concordanță cu datele din literatura străină. IMC a corelat pozitiv cu conținutul de feritină serică, VSH și numărul leucocitelor, precum și cu activitatea înaltă ALT. Corelațiile reflectă rolul ȚA în dezvoltarea și progresia inflamației cronice subclinice și a dismetabolismului marcat [17] de scăderea producției de hepcidină din afectarea funcției sintetice a ficatului. Astfel, la pacienții cu obezitate, indiferent de tipul acesteia, există o insuficiență hepatică funcțională cu afectarea metabolismului lipidic și a stării morfofuncționale a eritrocitelor.

Concluzii

1. Rezultatele studiilor efectuate confirmă prezența tulburărilor morfofuncționale ale eritrocitelor la pacienții obezi cu IMC maxim în raport cu lotul de control.
2. S-a depistat o creștere a nivelului alaninamino-transferazei și scăderea nivelurilor colesterolului HDL și LDL, direct proporțională cu indicele de masă corporală (IMC).
3. Nivelul indicelui MCV, volumul mediu al eritrocitelor serice tinde să scadă odată cu creșterea indicelui de masă corporală și poate reflecta severitatea hipoxiei/hipoxemiei.
4. La persoanele obeze, indicele MCV și parametrii spectrului lipidic și hepatic trebuie determinați în dinamică, pentru a monitoriza evoluția progresării bolii și a preveni efectele îndepărtate, ce pot duce la deteriorarea stării pacientului.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare

Lucrarea a fost realizată în Laboratorul de Gastroenterologie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (080401-21), care face parte din Centrul de Patologie Abdominală și Transplant 080401, în cadrul Proiectului „Interacțiuni nutriționale, metabolice și psihosociale în steatohepatita asociată cu tulburări metabolice, rolul principiilor bioetice în managementul pacienților”.

Bibliografie

1. Word. Obezity. Atlas 2023 Mach 2023. World Obesity Federation, World Obesity Atlas 2023. <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19>
2. Obesity. World Health Organization. Accessed 12/20/2022. <https://www.who.int/obesity>
3. PAPADOPOULOS, C. et al. Lysophospholipid Metabolism and Signalling in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. In: *Folia Med (Plovdiv)*. 2022, vol. 64(1), pp. 7-12. doi:10.3897/folmed.64.e59297.
4. LI, L. et al. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. In: *Obes Rev*. 2016, vol. 17(6), pp. 510-519. doi:10.1111/obr.12407.
5. GREGOR, M.F. et al. Inflammatory mechanisms in obesity. In: *Annu Rev Immunol*. 2011, vol. 29, pp. 415-445. doi:10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
6. FARHANGI, M.A. et al. White blood cell count in women: relation to inflammatory biomarkers, haematological profiles, visceral adiposity, and other cardiovascular risk factors. In: *J Health Popul Nutr*. 2013, vol. 31(1), pp. 58-64. doi:10.3329/jhpn.v31i1.14749.
7. PURDY, J.C. et al. The hematologic consequences of obesity. In: *Eur J Haematol*. 2021, vol. 106(3), pp. 306-319. doi:10.1111/ejh.13560.
8. LUPAȘCO Iu. DUMBRAVA V.A. et al. Repere esențiale în patologia hepato-biliară cu elemente de nutriție. *Compendiu.USMF.N.Testemițanu-Chișinău-Garomont*. 2022 360 p. ISBN 978-9975-162—17-3.
9. STOFFEL, N.U. et al. The effect of central obesity on inflammation, hepcidin, and iron metabolism in young women. In: *Int J Obes (Lond)*. 2020, vol. 44(6), pp. 1291-1300. doi:10.1038/s41366-020-0522-x.
10. RAMÍREZ-MANENT, J.I. et al. Waist Circumference Is an Essential Factor in Predicting Insulin Resistance and Early Detection of Metabolic Syndrome in Adults. In: *Nutrients*. 2023, vol. 15(2), p. 257. doi:10.3390/nu15020257.
11. THONG, V.D. et al. Correlation of Serum Transaminase Levels with Liver Fibrosis Assessed by Transient Elastography in Vietnamese Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: *Int J Gen Med*. 2021, vol. 14, pp. 1349-1355. doi:10.2147/IJGM.S309311.
12. GUO, Z. et al. Hepatic Steatosis: CT-Based Prevalence in Adults in China and the United States and Associations With Age, Sex, and Body Mass Index. *AJR Am J Roentgenol*. 2022, vol. 218(5), pp. 846-857. doi:10.2214/AJR.21.26728.
13. TUTINO, V. et al. Aerobic Physical Activity and a Low Glycemic Diet Reduce the AA/EPA Ratio in Red Blood Cell Membranes of Patients with NAFLD. In: *Nutrients*. 2018, vol. 10(9), p. 1299. doi:10.3390/nu10091299.
14. SAL, E. et al. Relationship between obesity and iron deficiency anemia: is there a role of hepcidin? In: *Hematology*. 2018, vol. 23(8), pp. 542-548. doi:10.1080/10245332.2018.1423671.
15. O'BRIEN, C.J.O. et al. A Tale of Three Systems: Toward a Neuroimmunoendocrine Model of Obesity. In: *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2021, vol. 37, pp. 549-573. doi:10.1146/annurev-cellbio-120319-114106.
16. GHELMICI, T. et al. Dereglări morfofuncționale ale eritrocitelor la pacienții obezi cu Covid-19. Conferința științifică internațională, ediția a IX-a, „Femeile în cercetare: destine, contribuții, perspective”, 8-9 februarie 2024. pp169-170
17. MUSINA, N. et al. Specifics of inflammation parameters, ferrokinetics and structure of anemic syndrome in patients with diabetes mellitus t Rus. In: *J-I of Preventive Medicine*, 2020, vol. 23(62), pp. 7280 DOI: 10.17116/profmed20202306272 2020.

Autor corespondent:

Tatiana Ghelimici, cercetător științific,
Laboratorul de Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel. +37369323554,
e-mail: glmtt14@gmail.com

ASOCIEREA ANOMALIILOR DENTO-MAXILARE CU SINDROMUL REFLUXULUI GASTROESOFAGIAN

Alexandru GHEȚIU^{1,3}, Alina BULMAGA²,
Constantin GHEȚIU³, Adriana MOROI²,
Olga SOLTAN³, Vadim JURJIU⁴, Dumitru SÎRBU¹

¹Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială și implantologie orală
Arsenie Guțan, IP USMF Nicolae Testemițanu

²Catedra de Ortodonție, IP USMF Nicolae Testemițanu

³Clinica Stomatologică DAC,

⁴Institutul de Medicină Urgentă

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).09](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).09)

Rezumat

Anomalia dento-maxilară este o patologie care vizează ramuri ale ortodonției și chirurgiei oro-maxilo-faciale, în mod specific chirurgia ortognatică, în calitate de specialități medicale, motivate, prin frecvența acestora, de impactul lor asupra funcționalității (masticației, respirației și deglutiției), esteticii și stării de sănătate generală a pacientului. În ultimii ani, studiile sugerează o posibilă corelație între malocluzii și sindromul de reflux gastroesofagian, o afecțiune marcată prin refluxul conținutului gastric în esofag, până la nivelul cavității orale. Studiul a fost realizat în urma analizei articolelor publicate în baze de date internaționale în perioada 2000-2025. Criteriile de selecție a publicațiilor au prevăzut o evaluare metodologică riguroasă și relevanță științifică demonstrată. Asocierile dintre anomalii și reflux gastroesofagian au fost documentate și argumentate pe baza dovezilor științifice extrase din sursele de specialitate. Literatura analizată relevă o serie de factori predispozanți în impactul malocluziilor asupra refluxului: deficiența masticatorie – prin afectarea inițierii corecte a digestiei și alterarea presiunii intraabdominale; respirația orală cronică – prin dezechilibre ale tonusului muscular cervical și toracic, care favorizează apariția relaxărilor tranzitorii ale sfincterului esofagian inferior, principalul mecanism fiziopatologic al refluxului; apneea obstructivă – prin scăderea presiunii intratoracice, determinată de obstrucția căilor aeriene superioare în urma poziției posterioare a maxilarului inferior, dar și de maxilare înguste. Datele din literatura științifică susțin existența unei legături între anomaliile dento-maxilare și sindromul de reflux gastroesofagian. Malocluziile pot favoriza instalarea sau agravarea simptomatologiei sindromului de reflux gastroesofagian prin intermediul tulburărilor asociate, cu mecanisme fiziopatologice și funcționale comune.

Cuvinte-cheie: anomalii dento-maxilare, reflux gastroesofagian, malocluzie

Summary

Association of dento-maxillary anomalies with gastroesophageal reflux disease

Dento-maxillary anomaly is a pathology that targets branches of orthodontics and oro-maxillo-facial surgery, more specifically orthognathic surgery, as medical specialties, motivated by their frequency, their impact on the functionality (mastication, breathing and swallowing), aesthetics and general health of the patient. In recent years, studies suggest a possible correlation between malocclusions and gastroesophageal reflux syndrome, a condition marked by the reflux of gastric contents into the esophagus, up to the oral cavity. The study was carried out following the analysis of articles published in international databases during the period 2000-2025. The selection criteria for publications provided for a rigorous methodological evaluation and demonstrated scientific relevance. The associations between

anomalies and gastroesophageal reflux were documented and argued based on scientific evidence extracted from specialized sources. The analyzed literature reveals a series of predisposing factors in the impact of malocclusions on reflux: masticatory deficiency - by affecting the correct initiation of digestion and altering intra-abdominal pressure; chronic oral breathing - by imbalances in cervical and thoracic muscle tone, which favors the occurrence of transient relaxations of the lower esophageal sphincter, the main physiopathological mechanism of reflux; obstructive apnea - by decreasing intrathoracic pressure determined by obstruction of the upper airways due to the posterior position of the lower jaw, as well as narrow jaws. Data from the scientific literature support the existence of a link between dento-maxillary anomalies and gastroesophageal reflux syndrome. Malocclusions can favor the installation or worsening of the symptomatology of gastroesophageal reflux syndrome through associated disorders, with common physiopathological and functional mechanisms.

Keywords: dento-maxillary anomalies, gastroesophageal reflux, malocclusion

Резюме

Ассоциация зубо-челюстных аномалий с синдромом гастроэзофагеального рефлюкса

Аномалия челюстно-лицевой области — это патология, которая направлена на разделы ортодонтии и орто-челюстно-лицевой хирургии, в частности ортогнатической хирургии, как медицинских специальностей, что обусловлено их частотой, влиянием на функциональность (жевание, дыхание и глотание), эстетику и общее состояние здоровья пациента. В последние годы исследования предполагают возможную связь между неправильным прикусом и синдромом гастроэзофагеального рефлюкса, состоянием, характеризующимся рефлюксом желудочного содержимого в пищевод, вплоть до полости рта. Исследование было проведено после анализа статей, опубликованных в международных базах данных в период 2000-2025 гг. Критерии отбора публикаций предусматривали строгую методологическую оценку и продемонстрировали научную значимость. Связи между аномалиями и гастроэзофагеальным рефлюксом были задокументированы и аргументированы на основе научных доказательств, извлеченных из специализированных источников. Проанализированная литература выявляет ряд предрасполагающих факторов влияния неправильного прикуса на рефлюкс: жевательная недостаточность – путем влияния на правильное начало пищеварения и изменения внутрибрюшного давления; хроническое ротовое дыхание – путем дисбаланса тонуса шейных и грудных мышц, что способствует возникновению временных расслаблений нижнего пищевода сфинктера, основного физиопатологического механизма рефлюкса; obstructive апноэ – путем снижения внутригрудного давления, определяемого обструкцией верхних дыхательных путей из-за заднего положения

нижней челюсти, а также узких челюстей. Данные научной литературы подтверждают существование связи между зубочелюстными аномалиями и синдромом гастроэзофагеального рефлюкса. Неправильный прикус может способствовать возникновению или ухудшению симптоматики синдрома гастроэзофагеального рефлюкса через сопутствующие нарушения с общими физиопатологическими и функциональными механизмами.

Ключевые слова: зубочелюстные аномалии, гастроэзофагеальный рефлюкс, неправильный прикус

Introducere

Anomaliile dento-maxilare (ADM) sunt caracterizate de tulburări de creștere și dezvoltare ale sistemului dentar sau bazelor osoase maxilare, determinând dezechilibre majore la nivelul arcadei dento-alveolare și ocluzale [20]. ADM au fost și continuă să fie studiate de ortodonție ca specialitate medicală, motivat prin frecvența acestora, de impactul lor asupra funcționalității, esteticii și stării de sănătate generală a pacientului. Deși mult timp considerate în principal o problemă de natură estetică și ortodontică, prejudiciile pe care le produc ADM în echilibrul funcțional al aparatului dento-maxilar, care sunt comune, vizează simultan afecțiuni cu componentă digestivă și respiratorie.

Prima clasificare a anomaliilor dento-maxilare aparține lui ANGLE și are ca etalon raportul de ocluzie al molarilor de 6 ani permanenți, în plan sagital, denumit sugestiv „cheia ocluziei”. În funcție de rapoartele molarilor primi permanenți, anomaliile dento-maxilare sunt împărțite în trei clase: clasa I, clasa a II-a și clasa a III-a [16].

Clasa I: Clasa I se caracterizează prin rapoarte neutre la nivelul molarilor de 6 ani, astfel vârful cuspidului mezio-vestibular al molarului de 6 ani superior articulează cu șanțul mezio-vestibular al molarului

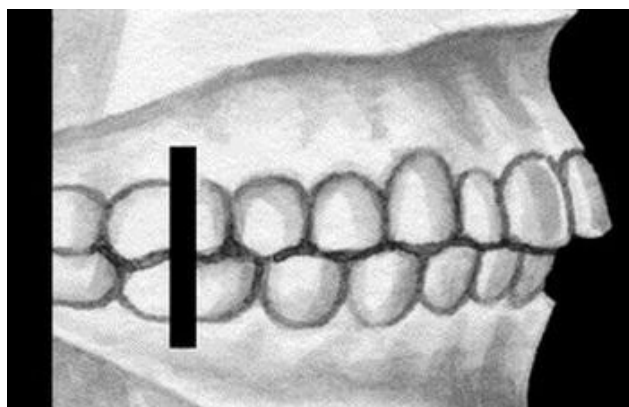


Figure 1. Clasa I Angle [24].

de 6 ani inferior (figura 1);

Clasa a II-a: Anomaliile din clasa a II-a presupun rapoarte distalizate la nivelul molarilor de 6 ani supe-

riori și inferiori (reperul inferior deplasat posterior față de cel superior). În această clasă, în funcție de axul incisivilor superiori, se descriu două forme clinice, cunoscute sub numele de subdiviziuni: clasa II / subdiviziunea 1 – caracterizată prin rapoarte distalizate asociate cu prodenție frontală superioară (figura 2); clasa II / subdiviziunea 2 – caracterizată prin rapoarte distalizate și retrodenția frontală superioară (figura 3);

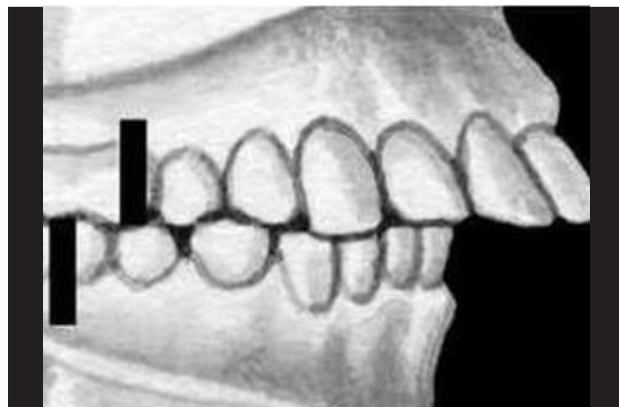


Figure 2. Clasa II / subdiviziunea 1 Angle [24].

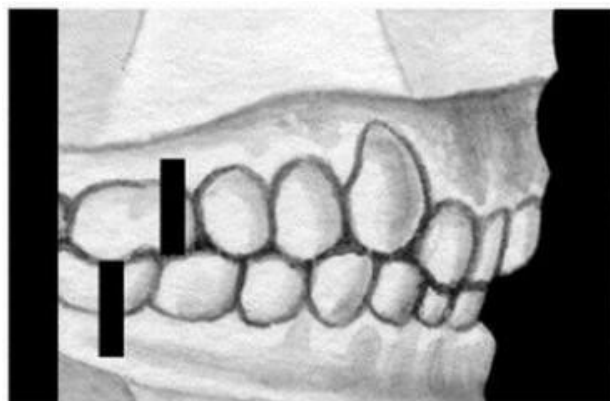


Figure 3. Clasa II / subdiviziunea 2 Angle [24].

Clasa a III-a: Anomaliile din Clasa a III-a Angle se caracterizează prin raport mezializat la nivelul molarilor de 6 ani (figura 4), respectiv poziționarea reperului inferior mezial față de cel superior, în plan sagital [16].

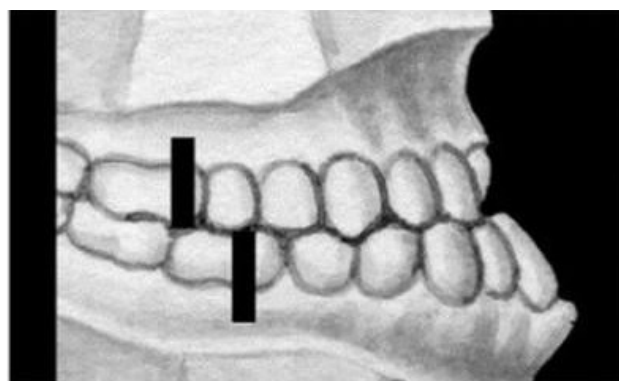


Figure 4. Clasa III Angle [24].

În cadrul clasificării Școlii germane regăsim: sindromul compresiei de maxilar, sindromul de ocluzie deschisă, sindromul de ocluzie adâncă acoperită, sindromul progenic (prognatismul mandibular), sindromul de incongruență dento-alveolar. Conform Școlii franceze, anomaliile dento-maxilare sunt considerate tulburări în armonia proceselor de dezvoltare ale componentelor aparatului dento-maxilar. În acest context, Cauhépe propune o clasificare a anomaliilor dento-maxilare în trei grupe, utilizând termenul de dizarmonie. Acestea sunt: dizarmoniile de bază, dizarmoniile dento-alveolare, dizarmoniile sistemului dentar [16].

Boala de reflux gastroesofagian constituie o entitate clinică cauzată de mecanisme complexe de perturbare a motilității tractului digestiv superior cu retropulsia conținutului gastric sau intestinal în esofag. Boala decurge cu diverse simptome (esofagiene și extraesofagiene), însoțite sau nu de leziuni ale mucoa-

sei esofagului, esofagita de reflux (ER) reprezentând consecința acesteia. Refluxul gastroesofagian (RGE) reprezintă fenomenul fiziologic de trecere a conținutului gastric în esofag, care devine patologic atunci când mecanismele antireflux sunt incompetente [9].

SRGE, cu o prevalență de aproximativ 13% la nivel global, implică o patologie complexă ce poate fi influențată și de funcția orală [12]. Evaluarea datelor de literatură științifică relevă o posibilă corelație dintre anomaliile dento-maxilare și sindromul de reflux gastroesofagian. Diferite tipuri de malocluzii (figura 5) au fost asociate direct cu compromiterea eficienței masticatorii [1, 3], care constituie un factor declanșator în inițierea sindromului de reflux gastroesofagian [19].

Masticăția corectă presupune o colaborare sinergică între dinți, mușchi, ATM și inervație. Perturbarea la nivelul uneia dintre aceste componente, determinată de factori morfofuncționali și neuromusculari



Figura 5. Manifestări ale malocluziei [20].

precum: pierderea dinților cu instalarea edentațiilor; dezechilibre ocluzale caracteristice erupțiilor dentare anormale, malpozițiilor dentare; tratament protetic sau restaurativ incorect realizat, bruxism și parafuncții orale; disfuncții ale ATM vor induce o masticație deficitară [15]. Masticația reprezintă prima etapă a procesului digestiv și se desfășoară la nivelul cavității orale [3]. În această fază, alimentele sunt fragmentate printr-o acțiune combinată de tăiere și mărunțire realizată de dinți, precum și prin presiune exercitată de limbă, mușchii faciali, ai elevației și suprahioidieni [17, 21]. Această activitate stimulează secreția salivară, saliva contribuind atât la formarea bolului alimentar, cât și la începutul digestiei enzimatice a nutrienților, facilitând astfel absorbția ulterioară la nivelul tractului gastrointestinal [5]. Prin urmare, procesarea orală a alimentelor nu este doar o funcție mecanică, ci o verigă esențială în digestia fiziologică, iar eficiența masticatorie influențează direct secreția de enzime și calitatea digestiei ulterioare [17, 21]. O masticație deficitară:

- compromise eliberarea optimă a enzimelor salivare, determinând un timp de digestie prelungit [2, 11, 14];
- contribuie la apariția refluxului gastroesofagian în urma amestecării ineficiente ce poate determina înghițirea aerului și a particulelor alimentare mari;
- indigestie și balonare: alimentele insuficient mestecate ajung în stomac, unde digestia este îngreunată, provocând disconfort abdominal și balonare;
- deficiențe nutriționale: mestecarea inadecvată poate împiedica absorbția optimă a nutrienților esențiali, ducând la carențe nutriționale;
- suprasolicitarea mușchilor mandibulari: încercarea de a compensa alinierea incorectă a dinților poate duce la tensiune musculară și disfuncții ale articulației temporomandibulare (ATM) [23].

Asocierea ADM cu SRGE o poate explica respirația orală cronică, răspuns adaptiv al organismului la dificultățile de respirație nazală, instalată în urma disfuncțiilor ocluzale ce modifică echilibrul mecanic al cavității bucale [13]. Această formă de respirație determină însă un lanț complex de consecințe biomecanice, neuromusculare și posturale care, conform unor studii recente, contribuie în mod semnificativ la patogeneza bolii de reflux gastroesofagian.

Adaptarea posturală a capului și gâtului, specifică respirației orale, determină dezechilibre ale tonusului muscular cervical și toracic. Aceste modificări induc o schimbare a axului cranio-cervical și scăderea tonusului general al diafragmei, în

special a componentelor crurale implicate activ în menținerea presiunii sfincterului esofagian inferior (LES). Astfel, se favorizează apariția relaxărilor tranzitorii ale sfincterului esofagian inferior, recunoscute drept principalul mecanism fiziopatologic al SRGE [6]. Diafragma, în special porțiunea sa crurală, are un rol determinant în prevenirea refluxului. În respirația orală, înlocuirea activității diafragmatice eficiente cu o respirație toracică superficială duce la reducerea tonusului crural și, implicit, la pierderea suportului muscular asupra joncțiunii eso-gastrice. Scăderea presiunii intraabdominale și a sinergiei între diafragmă și LES compromise bariera antireflux [7]. Respirația orală este frecvent însoțită și de hipotonie la nivelul musculaturii orofaringiene și periorale, modificând eficiența deglutiției și crescând presiunea asupra stomacului. Acest dezechilibru duce la relaxări frecvente ale LES și la favorizarea refluxului acid. De asemenea, tonusul scăzut al limbii și al mușchilor palatului moale determină tulburări de înghițire, disfagie, care pot contribui indirect la disfuncții gastroesofagiene. La nivelul microbiomului orofaringian, respirația orală cronică induce alterări ale compoziției bacteriene și scăderea nivelului proteinelor salivare cu rol protector. Acest dezechilibru contribuie la apariția inflamației cronice a mucoaselor faringiene și esofagiene, crescând susceptibilitatea la reflux și amplificând răspunsul inflamator local [4].

ADM caracterizate prin retrognatism mandibular, maxilare subdezvoltate, colapsul palatului dur conduc la o reducere a spațiului orofaringian și, implicit, la o predispoziție crescută pentru obstrucția căilor aeriene superioare în timpul somnului. Această obstrucție intermitentă caracterizează OSA și determină scăderea presiunii intratoracice în timpul efortului inspirator compensator împotriva unei obstrucții funcționale, ceea ce favorizează translocarea conținutului gastric în esofagul inferior și instalarea SRGE [10].

Totodată, BRGE se dezvoltă atunci când se dereglează echilibrul între forțele agresive și forțele defensive (clearance-ul esofagian, rezistența mucoasei). În apariția SRGE concură și alte verigi patogenice (vezi tabelul 1) [9].

În acest context, studiile din ultima perioadă justifică ipoteza existenței corelației între anomalii dento-maxilare și sindromul de reflux gastroesofagian, evidențiind importanța unei abordări multidisciplinare în evaluarea pacienților cu simptome digestive și tulburări oro-faciale.

Scopul cercetării a constatat în evaluarea și analiza corelației dintre anomalii dento-maxilare și sindromul de reflux gastroesofagian în literatura de specialitate.

Tabelul 1

Verigi patogene SRGE [9]

Mecanismele de producere a simptomatologiei BRGE		Mecanismele de producere a leziunilor de esofagită
Insuficiența mecanismelor anti-reflux de ordin fiziologic	Insuficiența factorilor antireflux de tip mecanic	Insuficiența factorilor de apărare
- Incompetența SEI; - Întârzierea curățirii esofagului (clearance-ul esofagian); - Întârzierea evacuării gastrice.	- Unghiul His larg; - Pensa diafragmatică relaxată; - Hernia hiatală; - Presiune intraabdominală crescută.	- Nivelul preepitelial; - Nivelul epitelial; - Nivelul postepitelial.

Materiale și metode

Realizarea acestei lucrări a prevăzut o analiză extinsă a literaturii științifice publicate în ultimii ani, utilizând drept surse bazele de date medicale de prestigiu internațional, printre care: PubMed (National Library of Medicine, NIH); ScienceDirect (Elsevier Publishing); Web of Science; SpringerLink; Google Scholar.

Cuvintele-cheie utilizate în procesul de căutare au inclus: “dental malocclusion”, “gastroesophageal reflux disease”, “mastication”, “respiratory dysfunction”, “oral breathing”, precum și echivalentele lor în limba română. Studiile incluse au fost selectate în funcție de validitatea metodologică și de actualitate, de relevanță, studii de cohortă, meta-analize și lucrări de sinteză. Au fost excluse lucrările care nu prezintă o legătură între cele două entități patologice sau care au avut o calitate metodologică inferioară. Metodologia aplicată a fost de tip review literar, vizând cartografierea literaturii existente asupra legăturii funcționale și fiziopatologie dintre anomaliiile dento-maxilare și instalarea sau agravarea sindromului de reflux gastroesofagian. Au fost analizate articole publicate în limba engleză și română, în perioada 2000-2025.

Pentru ghidarea analizei, au fost formulate următoarele întrebări de cercetare fundamentale:

1. Care sunt implicațiile fiziopatologice ale anomaliiilor dento-maxilare asupra funcției masticatorii și tiparului de deglutiție, în contextul susceptibilității crescute de reflux gastroesofagian?
2. Cum influențează ADM predispoziția la apneea obstructivă în somn, iar aceasta, funcția sfincterului esofagian inferior și riscul de dezvoltare a bolii de reflux gastroesofagian?
3. Ce importanță are respirația orală cronică, frecvent asociată cu ADM, în modificarea echilibrului miofuncțional și în facilitarea apariției refluxului gastroesofagian?
4. În ce măsură tipul și severitatea anomaliiilor dento-maxilare se corelează cu prevalența și severitatea simptomatologiei SRGE?

Rezultate și discuții

1. Tulburări funcționale orale: în special disfuncțiile de masticatie, dar și de deglutiție reprezintă verigi patogene majore prin care anomaliiile dento-maxilare (ADM) pot influența negativ funcția esofagiană inferioară, contribuind astfel la instalarea refluxului gastroesofagian. Din studiul lui Kuze, realizat în 2023, se desprinde următoarea idee: în prezența ADM, masticatia devine inefficientă, ceea ce induce o fragmentare insuficientă a bolului alimentar și un timp gastric de procesare prelungit. Acest lucru determină o creștere compensatorie a presiunii intragastrice și stimulează episoadele de relaxare tranzitorie a sfincterului esofagian inferior, principalul mecanism fiziopatologie al SRGE [8]. De asemenea, deglutiția atipică întâlnită în ADM, mai ales în contextul hipotoniei musculaturii oro-faringiene, poate contribui la un model de transmitere deficitară a bolului alimentar și la afectarea peristaltismului esofagian secundar. În ansamblu, aceste tulburări funcționale sunt intercorelate și se pot potența reciproc, configurând un teren fiziopatologic favorabil SRGE. Studiile recente susțin integrarea evaluării funcției orale în fișele de diagnostic și tratament pentru pacienții cu reflux refractar, mai ales în prezența anomaliiilor dento-maxilare.

2. Studiul din 2025, realizat de către Tanellari, a concluzionat că ADM, a căror semiologie se prezintă prin retrognatism mandibular, maxilare înguste, creștere verticală excesivă, reprezintă factori crani-ofaciali predispozanți pentru apneea obstructivă în somn [18]. Aceste modificări structurale contribuie la îngustarea spațiului orofaringian, deplasarea posterioară a bazei limbii și compromiterea căilor aeriene superioare în timpul somnului, prezentând incidența crescută a episoadelor de colaps nocturn. Fenomenul determină oscilații majore ale presiunii intratoracice în timpul inspirului obstructiv care afectează funcția LES, inducând relaxări tranzitorii și slăbirea tonusului bazal al acestuia. Astfel, se creează un teren favorabil pentru refluxul gastroesofagian,

în special în timpul nopții, când mecanismele compensatorii sunt reduse.

3. Din sursele literare, prezentate de Fan în anul 2023 și Kocjan în 2017, se desprinde ideea că respirația orală cronică, frecvent întâlnită în cadrul ADM, induce modificări semnificative asupra echilibrului miofuncțional al regiunii orofaringiene [4, 7]. Acestea determină modificarea posturii capului, cu rotație anterioară compensatorie, ce influențează tonusul diafragmatic și al musculaturii esofagiene inferioare. Astfel, respirația orală favorizează relaxarea LES, creșterea presiunii abdominale și, implicit, apariția refluxului. În plus, hipotonusul musculaturii oro-faringiene asociat cu respirația orală reduce capacitatea de apărare locală împotriva refluxului acid.

4. Datele actuale ale literaturii de specialitate (Togawa, 2008) sugerează existența unei relații între severitatea ADM și simptomatologia asociată cu refluxul gastroesofagian. Pacienții cu malocluzie de tip III scheletic au avut scoruri semnificativ mai mari la chestionarele care identifică simptomele SRGE comparativ cu grupul de control [19]. ADM severe, precum malocluzia clasa III Angle, asociată cu proiecția anterioară a mandibulei ce poate induce o poziție de hiperextensie a capului și o deschidere crescută a unghiului cervical, influențează tensiunea musculaturii faringo-esofagiene, contribuind la alterarea presiunii intraabdominale și a mecanismelor de închidere ale LES, favorizând SRGE. Totodată, pacienții cu malocluzie clasa III Angle dezvoltă deglutiția atipică, cu protruzie linguală compensatorie, însoțită uneori de hipotonie musculară oro-faringiană ce reduce presiunea la nivelul LES și induce ascensiunea conținutului gastric. Astfel, tulburările funcționale determinate în această ADM contribuie la apariția hipotoniei LES și la întârzierea tranzitului esogastric, amplificând frecvența și intensitatea episoadelor de reflux.

Concluzii

1. Există o corelație semnificativă între anomaliiile dento-maxilare (ADM) și sindromul de reflux gastroesofagian (SRGE), mediate prin mecanisme funcționale (masticatie deficitară, respirație orală cronică) și structurale (modificări craniofaciale, OSA).

2. Respirația orală cronică și OSA joacă un rol cheie în patogeniza SRGE la pacienții cu ADM, prin afectarea tonusului LES și a presiunii intratoracice.

3. Severitatea malocluziei influențează prevalența și intensitatea simptomelor de SRGE, cu implicații clinice importante pentru diagnosticul și managementul pacienților.

4. Evaluarea interdisciplinară (ortodontică, ortognatică, gastroenterologică și ORL) este esențială pentru pacienții cu simptome combinate de ADM și SRGE, în vederea unui tratament interdisciplinar.

LISTA ABREVIERILOR UTILIZATE

ADM – Anomalii dento-maxilare
ER – Esofagita de reflux
RGE – Reflux gastroesofagian
SRGE – Sindrom de reflux gastroesofagian
ATM – Articulație temporo-mandibulară
LES – Sfincter esofagian inferior
GE – Golire gastrică
OSA – Apnee obstructivă în somn

Bibliografie

- BUSCHANG P.H. Masticatory Ability and Performance: The Effects of Mutilated and Maloccluded Dentitions. În: *Seminars in Orthodontics*. 2006, nr. 12(2), pp. 92-101.
- DESHPANDE A., KWON R., ALMPANI K. Association between dental malocclusion and GI disorders: A scoping review. În: *Journal of Gastroenterology*. 2024, nr. 4.
- ENGLISH J.D., BUSCHANG P.H., THROCKMORTON G.S. Does malocclusion affect masticatory performance? În: *Angle Orthodontist*. 2002, nr. 72(1): 21-27.
- FAN C. Oral-Nasal-Pharyngeal Microbiota in Mouth-Breathing Children. În: *International Journal of Molecular Sciences*. 2020.
- Farrell J.H. The effect of mastication on the digestion of food. În: *British Dental Journal*. 1956, nr. 100, pp. 149-155.
- KOIKE S. Gastric emptying rate in subjects with malocclusion. În: *Journal of Oral Rehabilitation*. 2013, nr. 40(8), pp. 574-581.
- KOCJAN J. Multifunctional role of the diaphragm. În: *Advances in Respiratory Medicine*. 2017, nr. 85(4), pp. 224-232.
- KUZE L.S. Masticatory dysfunction and GERD. În: *Journal of Oral Rehabilitation*. 2023, nr. 50, pp. 150-156.
- LUPAȘCO I., DUMBRAVA A. V-T., ROMANCIUC I. Boala de reflux gastroesofagian. Ghid de practică medicală, Chișinău, 2002, 112 p.
- MAHFOUZ R. The Relationship Between Obstructive Sleep Apnea (OSA) and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in Inpatient Settings: A Nationwide Study. În: *Cureus Journal of Medical Science*. 2022, 14(3):e22810;
- OHMURE H., TAKADA H., NAGAYAMA K., et al. Mastication suppresses initial gastric emptying by modulating gastric activity. În: *Journal of Dental Research*. 2012, nr. 91(3), p. 293-298.
- PAULETTI R.N., CALLEGARI-JACQUES S.M., FORNARI I., FORNARI F. Reduced masticatory function predicts gastroesophageal reflux disease and esophageal dysphagia in patients referred for upper endoscopy: A cross-sectional study. În: *International Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2022, nr. 54(3), pp. 331-335.
- PEKKARINEN T. Oral breathing and its impact on dental occlusion and health. În: *Journal of Clinical Orthodontics*. 2015, nr. 49(7), pp. 422-429.
- PERA P., BUCCA C., BORRO P., BERNOCCO C. Influence

- of mastication on gastric emptying. În: Journal of Dental Research. 2002, nr. 81(3), pp. 179-181.
15. PEREIRA L.J. Influence of oral characteristics and food products on masticatory function. În: Acta Odontologica Scandinavica. 2006, Vol. 64, Nr. 4, pp. 193–201.
 16. RĂDULESCU A.P. Prevalența anomaliilor dento-maxilare și determinarea necesarului de tratament la copiii cu dentiție mixtă din Municipiul București. Rezumatul tezei de doctorat, București, 2017, 39 p.
 17. TACK J. Gastric motor disorders. În: Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2007, nr. 21(4):633-44.
 18. Tane LLARI O. A Comprehensive Analysis of the Interrelationship Between Craniofacial Variables in Cephalometric Analysis and Obstructive Sleep Apnea (OSA). În: Journal of Clinical Medicine. 2025, 14(6):1963;
 19. TOGAWA R., OHMURE H., SAKAGUCHI K. et al.. GERD symptoms in skeletal Class III malocclusion: A questionnaire-based study. În: American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2009, nr. 136(1): 10.
 20. TRIFAN V., LUPAN I., TRIFAN D., CALFA S. Morbiditatea anomaliilor dento-maxilare în Republica Moldova. În: Medicina stomatologică. 2015, nr. 1 (34), pp. 47-52.
 21. VAN DER BILT A., ENGELEN L., PEREIRA L.J., et al. Oral physiology and mastication. În: Physiology & Behavior. 2006, nr. 89(1), pp. 22-27.
 22. ZHOU C., DUAN P., HE H. Expert consensus on pediatric orthodontic therapies of malocclusions in children. În: International Journal of Oral Science. 2024, nr. 16(1): 32.
 23. How Malocclusion Affects Digestive Health. Disponibil la: <https://alignerco.nl/blogs/blog/how-malocclusion-affects-digestive-health>
 24. Anomalii dento-maxilare. Disponibil la: <https://aromanesiramona.weebly.com/clasificare.html>

Autor corespondent:

Alexandru Ghețiu, asistent universitar,
Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială și
implantologie orală Arsenie Guțan,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +37369267747
e-mail: alexandru.ghetiu@usmf.md

BOALA HEPATICĂ ASOCIATĂ CONSUMULUI DE ALCOOL – ASPECTE EVOLUTIVE ȘI COMPLICAȚII

Adriana GORIȚA, Rodica BUGAI
Disciplina de medicină internă-semiologie,

IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).10](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).10)

Rezumat

Boala hepatică asociată consumului de alcool (BHA) cuprinde o serie de afecțiuni hepatice cauzate de consumul excesiv de alcool, care pornesc de la steatoza hepatică, poate progresa până la hepatită alcoolică și culminează cu ciroza alcoolică, care este cea mai avansată și ireversibilă formă de leziune hepatică. Au fost selectați 74 de pacienți cu BHA-lotul de studiu (LS) și 34 de pacienți-lotul de control (LC) cu boală hepatică non-alcoolică (BHNA), tratați în secția de Gastroenterologie a SCM „Sf. Arhanghel Mihail”. LS compus din 53 de bărbați (72%) și 21 femei (28%), cu vârsta cuprinsă între 27-86 ani, vârsta medie - $56 \pm 11,79$ ani; LC-15 bărbați (44%) și 19 femei (56%), cu vârsta cuprinsă între 20-75 ani, vârsta medie - $58 \pm 12,89$ ani. Rezultatele au demonstrat o evoluție mai severă la pacienții din LS vs LC la nivelul simptomelor clinice, de laborator (cu o diferență statistic semnificativă a valorilor Er, HGB, HCT, MCV, leucocitelor neutrofile, limfocitelor, eozinofilelor, monocitelor, VSH-ului, proteinei totale, albuminei, ureei, bilirubinei, ASAT, GGTP, FA, colesterolului total, protrombinei, INR-ului și fibrinogenului) și prezența infecțiilor: peritonită bacteriană spontană (PBS) - 29/1 pacienți (39,19%/2,94%), infecții ale tractului urinar-17/4 (22,97%/11,76%), pneumonia-12/0 (16,22%/0%). Consumul de alcool este un factor de risc sever în instalarea și evoluția afecțiunilor hepatice. Evaluarea detaliată a fiecărui pacient, monitorizarea atentă a semnelor clinice de infecție și instituirea precoce a tratamentului antibacterian corespunzător sunt esențiale pentru prevenirea complicațiilor severe.

Cuvinte-cheie: boala hepatică asociată consumului de alcool

Summary

Alcohol related liver disease – evolutionary aspects and complications

Alcohol related liver disease (ALD) includes a series of liver diseases caused by excessive alcohol consumption, which start from hepatic steatosis, can progress to alcoholic hepatitis and culminate in alcoholic cirrhosis, which is the most advanced and irreversible form of liver damage. 74 patients with ALD-study group (SG) and 34 patients-control group (CG) with non-alcoholic liver disease, hospitalized in the Gastroenterology department of MCH “Sf. Arhanghel Mihail” were selected. SG was composed of 53 men (72%) and 21 women (28%), aged between 27-86 years, mean age 56 ± 11.79 years; CG-15 men (44%) and 19 women (56%), aged between 20-75 years, mean age 58 ± 12.89 years. The results demonstrated a more severe evolution in patients in SG vs CG in terms of clinical symptoms, laboratory values (with a statistically significant difference in RBC, HGB, HCT, MCV, neutrophil leukocytes, lymphocytes, eosinophils, monocytes, ESR, total protein, albu-

min, ASAT, conjugated bilirubin, alkaline phosphatase, GGTP, total cholesterol, prothrombin, INR and fibrinogen) and the presence of infections: spontaneous bacterial peritonitis-29/1 patients (39.19%/2.94%), urinary tract infections-17/4 (22.97%/11.76%), pneumonia-12/0 (16.22%/0%). Alcohol consumption is a severe risk factor in the onset and evolution of liver diseases. Detailed patient assessment, monitoring of clinical signs of infection and early initiation of antibacterial treatment are essential to prevent severe complications.

Keywords: alcohol related liver disease

Резюме

Алкольная болезнь печени – эволюционные аспекты и осложнения

Алкольная болезнь печени (АБП) включает в себя ряд заболеваний печени, вызванных чрезмерным употреблением алкоголя, которые начинаются со стеатоза печени, могут прогрессировать до алкольной гепатита и достигать кульминации в алкольной циррозе, который является наиболее запущенной и необратимой формой поражения печени. Было отобрано 74 пациента с АБП - группа исследования (ГИ) и 34 пациента - группы контроля (ГК) с неалкольной болезнью печени, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение ГКБ „Св. Архангел Михаил”. ГИ состояла из 53 мужчин (72%) и 21 женщины (28%), в возрасте от 27 до 86 лет, средний возраст $56 \pm 11,79$ лет; ГК-15 мужчин (44%) и 19 женщин (56%), в возрасте 20-75 лет, средний возраст $58 \pm 12,89$ лет. Результаты продемонстрировали более тяжелую эволюцию у пациентов с ГИ по сравнению с ГК на уровне клинических симптомов, лабораторных показателей (со статистически значимой разницей на уровне гемоглобина, гематокрита, нейтрофильных лейкоцитах, лимфоцитах, эозинофилах, моноцитах, СОЭ, общего белка, альбумина, конъюгированного билирубина, ГГТП, ЩФ, общего холестерина, протромбина, INR и фибриногена) и наличие инфекций: бактериальный перитонит-29/1 пациентов (39,19% /2,94%), инфекции мочевыводящих путей - 17/4 (22,97% /11,76%), пневмония - 12/0 (16,22% /0%). Употребление алкоголя является серьезным фактором риска для возникновения и прогрессирования заболеваний печени. Детальная оценка состояния пациента, мониторинг клинических признаков инфекции и раннее начало антибактериального лечения имеют важное значение для предотвращения тяжелых осложнений.

Ключевые слова: алкольное заболевание печени

Introducere

La nivel mondial, consumul excesiv de alcool este responsabil de aproximativ 3,3 milioane de decese anual, reprezentând 5,9% din totalul deceselor (7,6% în rândul bărbaților și 4,0% în rândul femeilor) și pentru aproximativ 139 de milioane de cazuri de dizabilități [1, 2]. Alcoolul este un factor de risc major în peste 200 de boli, cele mai multe decese asociate acestuia fiind cauzate de boli cardiovasculare, gastroenterologice (în special ciroza hepatică - CH) și diverse forme de cancer [1, 3]. Consumul cronic de alcool afectează întregul sistem gastrointestinal, ficatul fiind cel mai vulnerabil organ, deoarece metabolizează peste 90% din alcoolul ingerat. Acest proces duce la acumularea de metaboliți toxici, suprasolicitând sistemele enzimatice hepatice. Femeile sunt mai predispuse la dezvoltarea BHA și prezintă complicații la o vârstă mai timpurie decât bărbații. Asocierea consumului de alcool cu virusurile hepatice, în special VHC, crește riscul de progresie spre CH. Dacă expunerea la alcool nu este oprită la timp, afectarea hepatică devine ireversibilă, cu risc letal crescut. CH este cea mai prevalentă boală hepatică severă asociată consumului de alcool, estimându-se că între 10% și 20% dintre consumatorii cronici dezvoltă această afecțiune, în general, după cel puțin 10 ani de consum excesiv. În Europa consumul de alcool este considerat principalul factor responsabil pentru apariția CH (50-70%), iar 41% dintre decesele cauzate de afecțiuni hepatice sunt atribuite BHA [1, 3, 4].

Alcoolul contribuie la disfuncția sistemului imun crescând susceptibilitatea la infecții prin mecanisme precum malnutriția, disfuncția splenică, leucopenia și afectarea funcției granulocitare [5].

Scopul cercetării: studierea aspectelor evolutive și a complicațiilor la pacienții cu BHA.

Materiale și metode

Au fost selectați 74 de pacienți cu BHA - Lotul de studiu (LS) și 34 de pacienți - lotul de control (LC) cu boală hepatică non-alcoolică (BHNA), spitalizați în secția de Gastroenterologie a IMSP SCM "Sf. Arhanghel Mihail" în perioada 2022–2024. LS a fost compus din 53 de bărbați (72%) și 21 femei (28%), cu vârsta cuprinsă între 27-86 ani, vârsta medie de $56 \pm 11,79$ de ani; LC - 15 bărbați (44%) și 19 femei (56%), cu vârsta cuprinsă între 20-75 ani, vârsta medie de $58 \pm 12,89$ de ani. S-a realizat un studiu analitic-observațional, de tip anchetă de cohortă retrospectiv-prospectiv.

Rezultate

Studiul a scos în evidență prezența unui număr mai mare de pacienți cu BHA și BHNA în grupul de vârstă 61-70 ani.

Pacienții din LS au fost diagnosticați cu: CH – 33 (44,6%), CH + VHB – 14 (18,92%), CH + VHB + VHC – 8 (10,81 %), CH + VHC – 3 (4,05%), hepatită alcoolică (HA) – 8 (10,81%), HA + VHB – 7 (9,46%), HA + VHC – 1 (1,35%) (Figura 1).

LC a cuprins pacienți diagnosticați cu: HNA+VHB– 8 (23,53%), NASH +VHB – 5 (14,71%), NASH – 4 (11,77%), CH + VHC – 4 (11,77%), HNA–3 (8,83%), NAFLD – 3 (8,83%), HNA + VHC – 2 (5,88%), CH + VHB și D – 1 (2,94%), CH + VHB și C – 1 (2,94%), CH + VHB – 1 (2,94%), NAFLD + VHB – 1 (2,94%), HNA + VHB și VHD – 1 (2,94%).

Pentru estimarea severității CH fost evaluat Scorul Child-Pugh: în LS la 47 pacienți s-a atestat Stadiul C, la 7–Stadiul B și la 4–Stadiul A.

Manifestările clinice ale pacienților cu CH în LS s-au caracterizat printr-o simptomatologie mai amplă și mai severă vs LC (Figura 2).

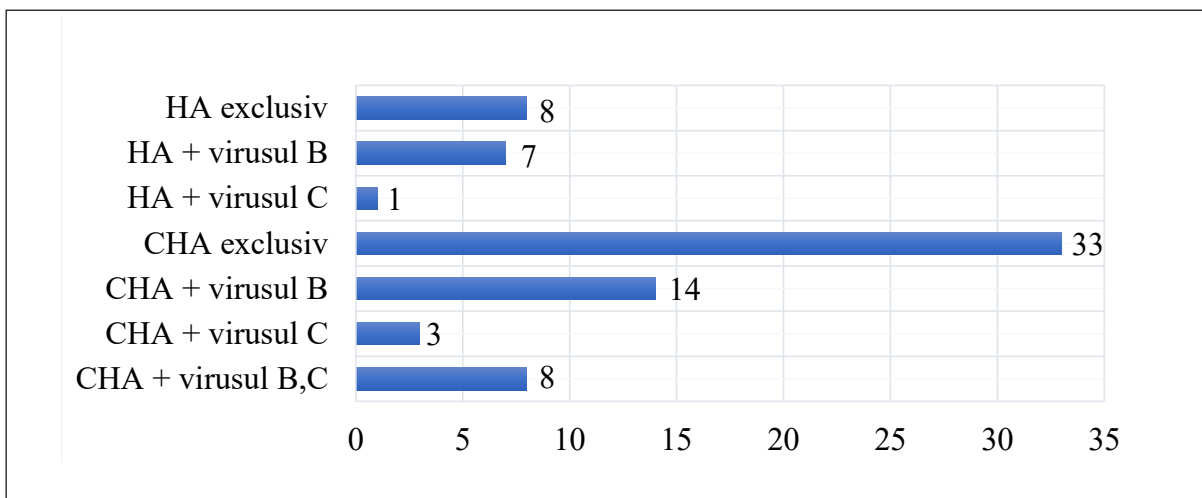


Figura 1. Spectrul BHA din LS.

*BHA - boala hepatică asociată consumului de alcool, CHA - ciroza hepatică alcoolică, HA - hepatita alcoolică

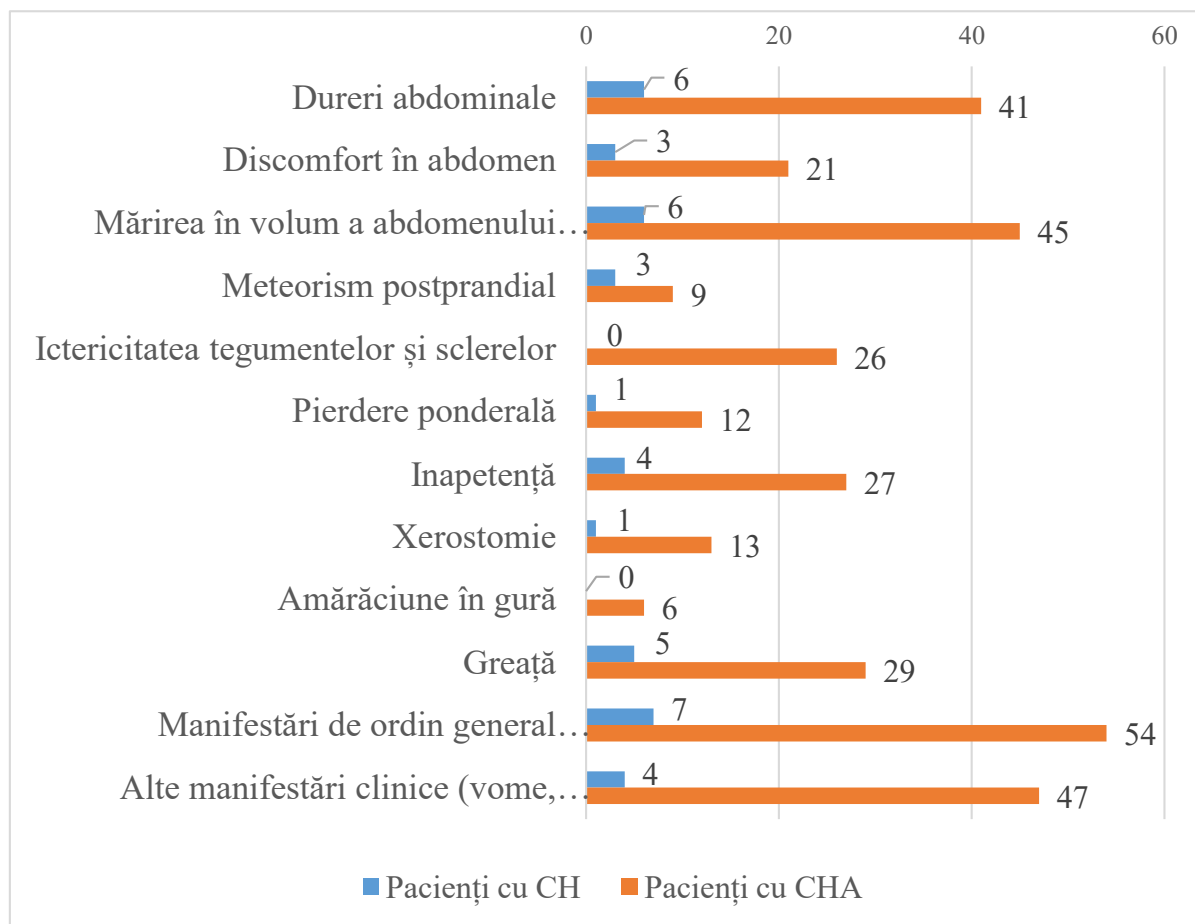


Figura 2. Acuze ale pacienților cu CHA vs CH de etiologie nonalcoolică.

*CHA - ciroza hepatică alcoolică, CH - ciroza hepatică de etiologie nonalcoolică

Analiza hemoleucogramei la pacienții cu BHA a demonstrat anemie cu o valoare medie a HGB $111,54 \pm 27,18$ g/L, Er. $3,30 \pm 0,77 \times 10^{12}$ /L, HCT $0,335 \pm 0,073$ L/L, MCV majorat - $102,2 \pm 9,74$ fL, VSH crescut - $36,39 \pm 21,33$ mm/oră cu o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$) între pacienții din LS și LC la nivelul valorilor Er, HGB, HCT, MCV, leucocitelor neutrofile, limfocitelor, eozinofilelor, monocitelor și VSH-ului.

Rezultatele investigațiilor biochimice la pacienții din LS vs LC: Sindromul citolitic manifestat prin creșterea ASAT-ului $113,03 \pm 128,96$ u/l, ALAT-ului $49,16 \pm 50,06$ u/l; raportul ASAT/ALAT=2,29; Sindromul colestatic - prin creșterea bilirubinei conjugate $87,08 \pm 119,05$ mcmol/l, a GGTP-ului de peste 5 ori față de valoarea normei - $280,94 \pm 450,72$ u/l; creșterea ureei și creatininei serice cu o valoare medie de $9,99 \pm 11,34$ mmol/l, și respectiv $123,46 \pm 204,59$ mcm/l; Sindromul hepatopriv - scăderea albuminei serice $28,34 \pm 8,34$ g/l, a protrombinei $57,29 \pm 21,07$ și a INR-ului $1,59 \pm 0,64$. Diferențe statistic semnificative s-au atestat la nivelul valorilor proteinelor totale, albuminei, ureei, bilirubinei conjugate, ASAT, GGTP, FA, colesterolului total, protrombinei, INR-ului și fibrinogenului, cu modificări mai severe la pacienți cu CHA (Tab. 1, 2).

Consumul cronic de alcool a facilitat dezvoltarea complicațiilor bacteriene, mai frecvente la pacienții cu CH din LS (Figura 3). Complicații ale CH la pacienții din LS vs LC: encefalopatia hepatică (17/6 pacienți), sindromul hepato-renal (14/0 pacienți), hemoragii digestive superioare (2/0 pacienți).

Discuții

Rezultatele obținute în cadrul acestui studiu reflectă impactul major al consumului cronic de alcool asupra funcției hepatice, statusului imunologic și riscului de complicații infecțioase. Repartizarea pe grupe de vârstă indică faptul că afectarea hepatică, în special în context alcoolic, se manifestă frecvent după vârsta de 50 de ani, cu o concentrare maximă între 61–70 de ani, perioadă ce coincide cu decompensarea funcțională hepatică în urma unei expuneri îndelungate la alcool. Spectrul BHA a fost dominat de CH, reflectând o progresie insidioasă și tăcută a afectării hepatocelulare. Majoritatea pacienților cu BHA s-au încadrat în clasele C și B ale scorului Child-Pugh, indicând o insuficiență hepatică avansată și un prognostic rezervat. Consumul etanolic, în cantități excesive și pe durată îndelungată, a fost comun tuturor pacienților cu BHA, ceea ce subliniază rolul determinant al alcoolului ca factor etiologic. Simp-

Tabelul 1.

Indicii biochimici la pacienții din LS vs LC

Indicele evaluat (valori de referință)	LS M ± ES	LC M ± ES	p 1,2
Proteine totale g/l (62 – 80)	64,32±8,84	68,85±6,21	p<0,05
Albumina g/l (38 – 54)	28,34±8,34↓	42,81±7,64	p<0,05
Ureea mmol/l (2,5 – 8,3)	9,99±11,34 ↑	6,18±2,29	p<0,05
Creatinina mcm/l (53 – 115)	123,46±204,59↑	77,27±24,70	p>0,05
Bilirubina tot. mcmol/l <17	138,72±175,35↑	18,91±12,72↑	p<0,05
Bilirubina conj. mcmol/l <5,1	87,08±119,05 ↑	6,42±4,22 ↑	p<0,05
Bilirubina liberă mcmol/l <15	52,89±62,91 ↑	12,49±8,92	p<0,05
Glucosa mmol/l (3,89 – 5,84)	5,76±1,64	6,23±2,04 ↑	p>0,05
ALAT u/l <49	49,16±50,06 ↑	62,32±51,84↑	p>0,05
ASAT u/l <46	113,03±128,96↑	46,05±31,33↑	p<0,05
Alfa-amilaza u/l (0 – 86)	67,08±72,75	55,58±22,82	p>0,05
Fosfataza alcalină u/l (100 - 290)	153,62±100,43	86,84±24,03↓	p<0,05
GGTP u/l (5 - 55)	280,94±450,72↑	42,52±20,03	p<0,05
Colesterol total mmol/l (3,87– 5,2)	3,96±1,51	5,15±1,35	p<0,05
Trigliceridele mmol/l (0,68 – 1,88)	1,41±0,90	1,75±1,27	p>0,05
Fierul seric mcmol/l (9,0 – 31,3)	16,86±10,49	19,69±9,64	p>0,05

tomatologia pacienților cu CHA a fost mai severă comparativ cu pacienții cu BHNA, fapt susținut atât de datele clinice obiective (icter, edeme, stelute vasculare etc.), cât și de analizele de laborator.

Parametrii hematologici, biochimici și ai hemostazei sangvine au confirmat prezența celor 4 sindroame de bază: citolitic, colestatic, hepatopriv și imuno-inflamator, evidențiind complexitatea și severitatea afectării multisistemice în BHA. Valoarea crescută a raportului ASAT/ALAT (>2) susține speci-

ficitatea leziunii alcoolice. Un alt aspect relevant al studiului este frecvența crescută a infecțiilor la pacienții cu BHA, în special PBS, infecții urinare și respiratorii. Acest fenomen poate fi explicat prin translocația bacteriană crescută și imunosupresia determinată de afectarea hepatică și alcoolism cronic. Datele obținute se aliniază cu studiile internaționale care descriu CHA drept un factor de risc major pentru infecții sistemice, prognostic nefavorabil și decompensare hepatică rapidă.

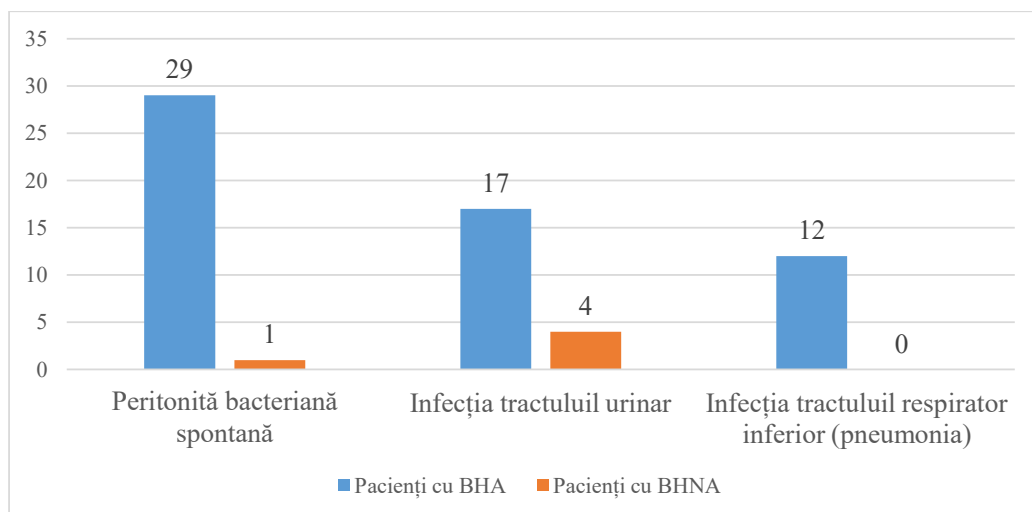


Figura 3. Infecțiile prezente la pacienții cu BHA vs BHNA.

*BHA - boala hepatică asociată consumului de alcool, BHNA - boala hepatică non-alcoolică

Tabelul 2

Indicii biochimici la pacienții cu CH din LS vs LC

Indicele evaluat (valori de referință)	Pacienți din LS M ± ES	Pacienți din LC M ± ES	p 1,2
Proteine totale g/l (62 – 80)	63,53±9,27	63,14±7,60	p>0,05
Albumina g/l (38 – 54)	25,23±6,22 ↓	30,81±8,13 ↓	p>0,05
Ureea mmol/l (2,5 – 8,3)	10,85±12,08 ↑	8,04±3,72	p>0,05
Creatinina mcm/l (53 – 115)	135,41±228,14↑	100,12±36,90	p>0,05
Bilirubina tot. mcmol/l <17	157,84±186,46↑	35,92±15,68↑	p<0,05
Bilirubina conj. mcmol/l <5,1	101,05±126,24↑	12,58±4,7 ↑	p<0,05
Bilirubina liberă mcmol/l <15	58,07±66,49 ↑	23,34±12,08↑	p<0,05
Gluczoza mmol/l (3,89 – 5,84)	5,87±1,60↑	5,19±0,64	p<0,05
ALAT u/l <49	39,31±31,78	44,42±37,2	p>0,05
ASAT u/l <46	106,71±123,93↑	64,14±49,24↑	p>0,05
Alfa-amilaza u/l (0 – 86)	67,16±79,41	66,85±29,59	p>0,05
Fosfataza alcalină u/l (100-290)	160,98±108,35	108,85±19,01	p<0,05
GGTP u/l (5 - 55)	256,4±386,07 ↑	42,0±10,14	p<0,05
Colesterol tot. mmol/l (3,87-5,2)	3,53±1,16 ↓	3,54±1,0 ↓	p>0,05
Trigliceride mmol/l (0,68-1,88)	1,34±0,90	0,74±0,18	p<0,05
Fier seric mcmol/l (9,0 – 31,3)	14,22±8,27	18,08±14,51	p>0,05

Encefalopatia hepatică reprezintă una dintre cele mai frecvente și alarmante complicații neurologice în CHA. Apariția acestora reflectă disfuncția detoxifiantă hepatică și acumularea de substanțe neurotoxice (precum amoniacul) în circulația sistemică. Frecvența ridicată a acestei complicații în lotul studiat indică atât un grad avansat de insuficiență hepatică, cât și lipsa unei intervenții terapeutice timpurii. Această complicație este frecvent letală în absența tratamentului specializat și apare, de regulă, în stadiile terminale ale cirozei.

Concluzii

Consumul de alcool este un factor de risc sever în instalarea și evoluția afecțiunilor hepatice. Evaluarea detaliată a fiecărui pacient, monitorizarea atentă a semnelor clinice de infecție și instituirea precoce a tratamentului antibacterian corespunzător sunt esențiale pentru prevenirea complicațiilor severe. Totodată, intervențiile de reducere a consumului de alcool și suportul multidisciplinar pot contribui semnificativ la îmbunătățirea prognosticului acestor pacienți. Prevenția, diagnosticul precoce și managementul adecvat al bolii hepatice avansate reprezintă pilonii principali ai unei abordări eficiente în îngrijirea pacienților cu BHA.

Declarație de conflict de interese

Autorii nu au potențiale conflicte de interese.

Bibliografie

1. World Health Organization. Global Status Report on Alcohol and Health 2018. Geneva: WHO; 2018.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. The European Association for the Study of the Liver. J Hepatol, 2018,
3. SHIELD MM, REHM J. Public health successes and missed opportunities. Trends in alcohol consumption and attributable mortality in the WHO European Region, 1990-2014. In WHO. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2016.
4. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. Journal of Hepatology 2012 vol. 57 j 399–420.
5. 5. CRABB W.D., IM Y.G., SZABO G., ET AL. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. In: J Hepatology, 2020, Jan;71(1):306-333.

Autor corespondent:

Adriana Gorița, medic rezident în Gastrologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373 695 34 969,
e-mail: gorita.adriana14@gmail.com

IMPACTUL BOLII FICATULUI STEATOZIC ASOCIATE DISFUNCTIEI METABOLICE ÎN PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ LA COPII ȘI ADOLESCENȚI

Victoria GROSU, Angela CIUNTU, Iuliana LUPAȘCU,
Angela CRACEA, Galina GORBUNOV

Departamentul Pediatrie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).11](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).11)

Rezumat

Ficatul și inima, cele două organe vitale ale corpului uman, deși distincte ca structură, funcție și metabolism, interacționează reciproc într-o manieră unică, prin care disfuncția acută și cronică a unuia îl afectează pe celălalt. Leziunile hepatice afectează fiziologia, structura și funcția miocardului și, invers, patologia miocardului afectează fiziologia și funcția ficatului. Au fost analizate 84 de lucrări referitoare la asocierea dintre patologia ficatului și cea cardiovasculară la copii și adolescenți, dintre care au fost selectate 32 de articole relevante. Acest studiu de sinteză oferă cadrul clinic de bază necesar pentru a identifica patologiile cardiovasculare, asociate cu spectrul divers al bolilor hepatice pediatrice la copii și adolescenți. Interacțiunile dintre ficat și inimă la copii au anumite diferențe distincte, cu cele observate la adulți, iar cunoașterea acestei interacțiuni este esențială pentru a optimiza diagnosticul precoce și intervențiile medicale și pentru a îmbunătăți rezultatele în patologia hepatică și cardiacă pediatrică. Analiza articolelor selectate a demonstrat că copiii cu steatoză hepatică prezintă risc de modificări aterosclerotice precoce și anomalii cardiace. Sunt necesare studii longitudinale pe termen lung pentru a determina patologia hepatică neinfecțioasă pediatrică și severitatea acesteia, care influențează rezultatele cardiovasculare pe termen lung în populația generală. Evoluția dezvoltării patologiilor complexe cardiohepatologice în vârstele pediatrice precum boala ficatului steatozic, cardiomiopatia cirotică, o consecință comorbidă directă a bolii hepatice cirotice în stadiu terminal, consecințe vasculare pulmonare ale cirozei cronice, consecințe hemodinamice ale insuficienței hepatice acute necesită o abordare complexă pentru prevenția complicațiilor pe termen lung.

Cuvinte-cheie: boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice, funcția cardiacă, ateroscleroză, copii

Summary

The impact of metabolic associated steatotic liver disease on cardiovascular pathology in children and adolescents

The liver and the heart, the two vital organs of the human body, although distinct in structure, function and metabolism, interact with each other in a unique manner, whereby acute and chronic dysfunction of one affects the other. Liver lesions affect the physiology, structure and function of the myocardium and, conversely, myocardial pathology affects the physiology and function of the liver. About 84 papers were analyzed regarding the association between liver and cardiovascular pathology in children and adolescents, from which 32 relevant articles were selected. This review provides the basic clinical framework needed to identify cardiovascular pathologies associated with the diverse spectrum of pediatric liver diseases in children and

adolescents. Liver-heart interactions in children have some distinct differences from those observed in adults, and knowledge of this interaction is essential to optimize early diagnosis and medical interventions and to increase in pediatric liver and heart pathology. The analysis of selected articles demonstrated that children with metabolic associated steatotic liver disease are at risk of early atherosclerotic changes and cardiac abnormalities. Long-term longitudinal studies are needed to determine the extent in pediatric non-infectious liver pathology and the severity of influence on long-term cardiovascular growth in the general population. Evolution of development of complex cardio-hepatic pathologies in pediatric age such as fatty liver disease, cirrhotic cardiomyopathy, a direct comorbid consequence of end-stage cirrhotic liver disease, pulmonary vascular consequences of chronic cirrhosis, hemodynamic consequences of complex acute liver failure for the prevention of complex acute liver failure.

Keywords: metabolic associated steatotic liver disease, cardiac function, atherosclerosis, children

Резюме

Влияние метаболически-ассоциированной стеатозной болезни печени на сердечно-сосудистую патологию у детей и подростков

Печень и сердце, два жизненно важных органа человеческого тела, хотя и различаются по структуре, функции и метаболизму, взаимодействуют друг с другом уникальным образом, при этом острая и хроническая дисфункция одного влияет на другой. Поражения печени влияют на физиологию, структуру и функцию миокарда и, наоборот, патология миокарда влияет на физиологию и функцию печени. Было проанализировано около 84 статей относительно связи между патологией печени и сердечно-сосудистой системы у детей и подростков, из которых было отобрано 32 соответствующие статьи. В этом обзоре представлена базовая клиническая структура, необходимая для выявления сердечно-сосудистых патологий, связанных с разнообразным спектром детских заболеваний печени у детей и подростков. Взаимодействия печени и сердца у детей имеют некоторые явные отличия от тех, которые наблюдаются у взрослых, знание этого взаимодействия необходимо для оптимизации ранней диагностики и медицинских вмешательств, а также для улучшения результатов при детской патологии печени и сердца. Анализ выбранных статей показал, что дети со стеатозным заболеванием печени подвержены риску ранних атеросклеротических изменений и сердечных аномалий.

Необходимы долгосрочные продольные исследования для определения степени, в которой детская неинфекционная патология печени и ее тяжесть влияют на долгосрочные сердечно-сосудистые исходы в общей популяции. Эволюция развития кардиологических осложнений при патологии печени в детском возрасте, таких как метаболическое связанное стеатозное заболевание печени, цирротическая кардиомиопатия, прямое коморбидное последствие терминальной стадии цирротической болезни печени, легочно-сосудистые последствия хронического цирроза, гемодинамические последствия острой печеночной недостаточности, требует комплексного подхода для профилактики отдаленных осложнений.

Ключевые слова: метаболическое связанное стеатозное заболевание, сердечная функция, атеросклероз, дети

Introducere

În ultimele două decenii, creșterea prevalenței excesului de greutate și a obezității explică apariția bolii ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice (MASLD) ca principală cauză a bolii hepatice cronice la nivel mondial. Copiii și adolescenții cu boala ficatului steatozic prezintă rezistență la insulină, intoleranță la glucoză și dislipidemie. Astfel, MASLD a apărut ca o componentă hepatică a sindromului metabolic și un puternic factor de risc cardiovascular, chiar și la o vârstă foarte fragedă. Mai multe studii, inclusiv în populații pediatrice, au raportat asocieri independente între MASLD și markerii aterosclerozei subclinice, inclusiv vasodilatația mediată de flux afectat, creșterea grosimii intima-media a arterei carotide și rigiditatea arterială, după ajustarea factorilor de risc cardiovascular și sindromului metabolic. MASLD este asociată cu alterări cardiace, incluzând structura ventriculară stângă anormală și funcția diastolică afectată. Durata acestor procese patologice subclinice poate fi importantă, deoarece tratamentul pentru prevenirea progresării patologiei cardiovasculare este eficient atunci când este inițiat cât mai precoce.

Boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice (MASLD) este definită ca acumularea de grăsime în ficat în absența consumului excesiv de alcool sau a altor patologii hepatice cunoscute [1]. Este un spectru de boli care variază de la steatoză (infiltrarea grăsimii în ficat) la steatohepatită, care este caracterizată prin inflamație și leziuni hepatocelulare, până la fibroză și, în cele din urmă, ciroză [2, 3]. MASLD este recunoscută ca una dintre cele mai frecvente cauze ale bolilor hepatice cronice la tinerii din țările dezvoltate [4, 5, 30].

MASLD este principala cauză a bolilor hepatice cronice la copii și adolescenți, cu o prevalență globală estimată între 3% și 10% [6, 7]. Această

prevalență se raportează a fi semnificativ mai mare, ajungând până la 40% la copiii și adolescenții cu obezitate [8, 9]. Lipsesc dovezi longitudinale cu privire la riscul pe termen lung al evenimentelor cardiovasculare adverse majore la copii și adulți tineri cu MASLD. Conform studiilor efectuate asupra populației generale, prevalența MASLD la copii se situează între 7,6 și 9,6% [10, 11]. Conform studiilor bazate pe clinicile de obezitate infantilă, această prevalență este de 34,2% [10, 11, 12]. La nivel global, prevalența MASLD a crescut de la 19,34 milioane în 1990 la 29,49 milioane în 2017 la tineri, cu o incidență sporită până la 1,35 [11].

Analiza datelor din literatură relevă că prevalența MASLD la adulți și copii în populația generală este incertă și dificil de evaluat cu precizie din cauza lipsei unor teste diagnostice simple, neinvazive [6, 30]. „Standardul de aur” pentru diagnosticarea MASLD și a severității acesteia este biopsia hepatică, dar aceasta este dificil de utilizat în populațiile sănătoase. Biopsiile hepatice sunt utilizate pentru clarificarea hepatitei cronice (la pacienții cu rezultate nedeterminate sau discordante care nu pot exclude fibroza avansată) [7]. Prin urmare, prevalența populațională este estimată prin biomarkeri serici ai MASLD și/sau dovezi ale steatozei hepatice la examen cu ultrasunete sau imagistica prin rezonanță magnetică, confirmată în studii din SUA [29].

Deși analizele narative ale MASLD la copii citează estimări ale prevalenței în populația generală care variază între 9 și 37%, până în prezent, nu a fost efectuată nici o analiză sistematică a prevalenței MASLD la copii/adolescenți. Prin urmare, prevalența reală a bolii și modul în care aceasta variază în timp și în funcție de vârstă, sex, regiune geografică, statusul obezității și metoda de evaluare sunt necunoscute [9, 30].

În prezenta revizuire, examinăm dovezile actuale privind asocierea dintre ateroscleroză și MASLD, precum și între MASLD și disfuncția cardiacă în populația pediatrică și analizăm posibilele mecanisme biologice care leagă MASLD și modificările cardiovasculare. Abordăm strategiile diagnosticului acestei patologii din ce în ce mai răspândite, cu un impact global important în viitor asupra poverii sănătății, pentru a preveni nu doar bolile hepatice în stadiul terminal, ci și bolile cardiovasculare.

Scopul cercetării. În această lucrare de sinteză ne-am propus să elucidăm particularitățile evoluției patologiilor asociate ce vizează MASLD la copii și adolescenți, o consecință comorbidă directă a bolii hepatice și complicațiilor cardiovasculare, pentru a examina etiologia și diagnosticul actual în baza studiilor de specialitate.

Materiale și metode

Această lucrare este bazată pe analiza surselor bibliografice publicate în bazele de date MEDLINE, PubMed, Scopus, Science Direct, Medscape, Google Scholar în perioada 2011-2025, utilizând cuvintele de căutare „boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice la copii și adolescenți”, „complicații cardiovasculare în boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice”.

Rezultate

Boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice (MASLD) este o problemă de sănătate importantă în copilărie. Este recunoscută ca parte a sindromului metabolic, în special forma necroinflamatoare, asociată cu un risc ridicat de dezvoltare a modificărilor vasculare funcționale și structurale, precum și disfuncției ventriculare stângi la o vârstă fragedă. Pare să existe o relație bidirecțională complexă între progresia către MASLD și dezvoltarea rezistenței la insulină și a anomaliilor cardiovasculare [1-6]. intervenția timpurie în timpul copilăriei pentru a recunoaște MASLD, precum și pentru a preveni progresia acesteia, poate fi un pas crucial în prevenirea unui fenotip cardiac nefavorabil.

MASLD reprezintă un spectru de afecțiuni hepatice care pot duce la boli hepatice în stadiul terminal și determina necesitatea transplantului de ficat [1, 7]. Steatoza simplă, sau ficatul gras, apare precoce în MASLD și poate evolua spre fibroză și ciroză cu risc crescut de carcinom hepatocelular [1, 8]. În ultimele două decenii, creșterea ratelor de prevalență a excesului de greutate și a obezității explică apariția MASLD ca principala cauză a bolii hepatice cronice în populațiile pediatrice din întreaga lume [2, 3]. Ficatul este unul dintre principalele locuri ectopice în care se pot acumula lipide la copiii și adolescenții obezi. Localizarea ectopică a grăsimilor apare în special atunci când capacitatea de stocare a energiei țesutului adipos este depășită, ceea ce duce la creșterea fluxului net de lipide către organele neadipoase, provocând, astfel, lipotoxicitatea și rezistența la insulină [4, 5]. Copiii și adolescenții cu MASLD prezintă rezistență la insulină, intoleranță la glucoză și dislipidemie [6, 7]. Astfel, MASLD a apărut ca o componentă hepatică a sindromului metabolic [8] și un puternic factor de risc cardiovascular chiar și la o vârstă foarte fragedă [9, 10].

Cercetările în populații pediatrice au raportat asocieri independente între MASLD și markerii aterosclerozei subclinice, cum ar fi vasodilatația mediată de flux, creșterea grosimii intima-media a arterei carotide și rigiditatea arterială [9-14]. S-a demonstrat că MASLD este asociată cu modificări cardiace, inclusiv rezistența miocardică la insulină [15], metabolismul

energetic alterat al inimii [16], structura anormală a ventriculului stâng (LV) și afectarea funcției diastolice [17, 18]. Durata acestor anomalii subclinice poate fi importantă, deoarece tratamentul pentru reversibilitatea procesului este cel mai probabil să fie eficient cât mai precoce în progresia bolii. Studiile au confirmat că ateroscleroza este un proces timpuriu care începe în copilărie, cu depuneri lipidice în aortă și arterele coronare și carotide ale copiilor și adolescenților [19, 20]. Evaluarea precoce a leziunii arteriale este importantă pentru a preveni dezvoltarea riscului vascular, deoarece ateroscleroza subclinică poate fi reversibilă dacă este detectată precoce și este prevăzută intervenția timpurie prin dietoterapie, exerciții fizice, măsuri complexe de profilaxie a complicațiilor metabolice și cardiovasculare [10, 30]. Mai multe studii s-au concentrat pe relația dintre MASLD și ateroscleroză în populația pediatrică. Studiul de cohortă realizat în Suedia de Trace J. Simon și coaut. pe parcursul a 16,6 ani și raportat în anul 2022 a inclus toți copiii și tinerii adulți suedezi cu vârsta ≤ 25 de ani, cu MASLD confirmată histologic și fără boli cardiovasculare (BCV) subiacente la momentul inițial [6]. În dinamică, timp de 16,6 ani s-a stabilit că copiii și adulții tineri cu MASLD, confirmată prin biopsie, au avut rate semnificativ mai mari de evenimente adverse cardiovasculare (cardiopatie ischemică, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă congestivă sau mortalitate cardiovasculară, aritmii cardiace) comparativ cu grupul de control [6].

În ultimele decenii există puține date privind posibila asociere între modificările histopatologice hepatice și riscul aterogen la copii. În anul 2023 au fost raportate, de către autorii *Liao Y.L., Zhu G.Y., Chang C.*, datele unei meta-analize a patru studii de cohortă (unsprezece seturi de date) care au implicat 10.668.189 de participanți [24]. Această meta-analiză a demonstrat că MASLD crește riscul de boli cardiovasculare la adulții tineri și copii. Analizele ulterioare pe subgrupuri au arătat că indivizii cu MASLD prezentau un risc crescut de boală coronariană, infarct miocardic, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă congestivă și accident vascular cerebral. Dovezile actuale arată că MASLD este asociată cu un risc crescut de boli cardiovasculare majore (inclusiv cardiopatie congenitală, infarct miocardic, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă congestivă și accident vascular cerebral) la adulții tineri și copii [24].

Boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice (MASLD) este considerată în prezent cea mai frecventă formă de boală hepatică cronică la adulți și copii. Asocierea strânsă dintre MASLD și sindromul metabolic a fost descrisă pe larg [15, 19, 24]. Un număr tot mai mare de dovezi sugerează că MASLD conferă un risc cardiovascular substanțial,

independent de celelalte componente ale sindromului metabolic [9, 21, 23]. Având în vedere potențialul semnificativ de morbiditate și mortalitate la acești pacienți și proporția mare de populație pediatrică și adultă afectată, este important să definim clar riscul general, să identificăm precoce predictorii progresiei bolilor cardiovasculare și să stabilim strategii de gestionare.

Datele actuale care leagă MASLD de severitatea leziunilor hepatice prezente la copiii cu risc cardiovascular au fost cercetate la Institutul de Cercetare Lerner, Colegiul de Medicină al Clinicii Cleveland, SUA, de către Naim Alkhoury și coaut., care au relatat despre asocierea puternică dintre MASLD, insuficiența hepatică și sindromul metabolic și au confirmat rolul potențial al MASLD în patogeneza bolilor cardiovasculare (BCV) [8]. A fost constatat că există un număr tot mai mare de dovezi care sugerează o asociere între MASLD și boala cardiovasculară. Pacienții cu forma avansată de MASLD pot prezenta un risc mai mare de ateroscleroză decât pacienții cu steatoză simplă. Se consideră că acest lucru se datorează mai multor mecanisme posibile, inclusiv stresului oxidativ crescut și inflamației sistemice. Riscul cardiovascular poate fi evaluat prin diferite modalități, inclusiv prezența unui profil lipidic aterogen, nivelurile markerilor inflamatori, markerii disfuncției endoteliale [8]. Defectul fundamental despre care se crede că duce la acest profil lipidic aterogen este supraproducția de particule VLDL mai mari, bogate în trigliceride, de către ficat. În mod normal, insulina inhibă lipoliza țesutului adipos și secreția hepatică de VLDL [8].

În disfuncția endotelială indusă de obezitate există un flux crescut de molecule aterogene din țesutul adipos către ficat, care poate fi reesterificat în trigliceride (TG) și o secreție crescută de VLDL de către ficat [20]. Alte mecanisme de încărcare hepatică cu lipide includ lipogeneza de *novo* din glucoză și scăderea oxidării la nivelul mitocondriilor [20]. Studii recente au sugerat o bază genetică pentru metabolismul anormal al lipoproteinelor la pacienții cu MASLD. Studiile de asociere la nivelul întregului genom au demonstrat că o variație genetică a adiponutrinei/fosfolipaza-3 de tip patatin (PNPLA3) conferă susceptibilitate la MASLD [21, 22]. Adiponectina este exprimată în ficat și țesutul adipos și are activitate lipolitică împotriva TG. Varianta cu pierdere a funcției (PNPLA3 rs738409) predispune pacientul la steatoză prin scăderea hidrolizei TG în celulele hepatice [24]. Pacienții obezi au adesea niveluri scăzute de HDL-C chiar și atunci când nivelurile de TG *à jeun* sunt normale, ceea ce sugerează că alte mecanisme ale obezității contribuie la nivelurile scăzute de HDL-C dincolo de simpla creștere a lipoproteinelor bogate în TG, cum ar

fi creșterea producției de proteine de transfer a esterilor de colesterol de către țesutul adipos și creșterea activității lipazei hepatice [21, 22, 24]. Într-un grup de copii recrutați consecutiv cu MASLD, dovedită prin biopsie hepatică, s-a descoperit că activitatea MASLD și scorurile de fibroză au avut corelații pozitive semnificative cu raporturile TG/HDL-c, TC/HDL-c și LDL-c/HDL-c. După ajustarea potențialilor factori de risc, inclusiv indicele masei corporale (IMC), rezistența la insulină, toleranța afectată la glucoză și prezența sindromului metabolic, atât scorul de activitate MASLD, cât și stadiul fibrozei au rămas predictorii independenți ai profilului lipidic aterogen [22].

Îmbunătățirile recente ale tehnologiei imagistice au identificat modificări vasculare precoce care pot fi evaluate neinvaziv folosind ultrasonografia [14]. Aceste modificări precoce includ afectarea fluxului mediu arterial, rigiditatea arterială și creșterea grosimii intima-media carotidiene (cIMT). Identificarea grosimii intima-media carotidiene, care este o măsură folosită pentru a diagnostica extinderea bolii vasculare aterosclerotice carotidiene, precum și modificările vasculare precoce identificate prin USG, s-au dovedit a fi markeri potențiali pentru identificarea și progresia aterosclerozei [14, 26, 31], precum și a evenimentelor cardiovasculare clinice ca defecte de conducere cardiacă, afectarea funcției diastolice cardiace [27, 28].

Fintini D., Chinali M. au demonstrat că subiecții obezi, precum și pacienții cu MASLD prezintă frecvent niveluri crescute de markeri inflamatori, ateroscleroza fiind asociată cu inflamația sistemică [30]. Cercetările au arătat un nivel crescut de celule T-CD4-pozitive secretoare de interferon la copiii obezi, un factor proinflamator care scade producția de collagen și activează macrofagele, efecte care favorizează descompunerea plăcii ateromatoase [30].

În anul 2025 Hekma Saad Farghaly și coaut. au publicat datele unui studiu în care au fost evaluate atât dilatarea mediată prin flux brahial (FMD), cât și grosimea intima-medie carotidiană (CA-IMT), pe lângă profilul hepatic, profilul lipidic, glucoză, insulină, rezistența la insulină, peptidul C *à jeun*, proteina C reactivă de înaltă sensibilitate (hs-CRP) și inhibitorul activatorului plasminogenului-1 (PAI-1) la 200 de copii cu obezitate, 80 de copii cu MASLD și respectiv 120 de copii fără MASLD. În urma cercetării s-a constatat că copiii cu obezitate care au MASLD au prezentat afectarea FMD, asociată independent cu niveluri crescute de PAI-1. Prin urmare, diagnosticul de MASLD la un copil ar trebui să atragă atenția urgentă asupra sechelelor sale cardiovasculare. În gestionarea MASLD, prevenirea bolilor cardiovasculare este crucială, alături de prevenirea bolilor hepatice în stadiul terminal [25].

Discuții

În populația pediatrică, există puține informații privind relația dintre MASLD și structura și funcția cardiacă [26, 27]. Rezultatele studiului raportat de Sert A. și colab. la copiii obezi cu MASLD, diagnosticată ecografic după ajustarea potențialilor factori de risc (vârstă, tensiune arterială, IMC, TG, colesterol HDL, rezistență la insulină și sindrom metabolic), s-a observat că MASLD este puternic corelată cu cIMT. Componentele sindromului metabolic, cum ar fi dislipidemia, nivelurile ridicate de glucoză *à jeun* și rezistența la insulină, nu au arătat o asociere semnificativă cu creșterea cIMT [26].

Un alt studiu clinic raportat de Alp H. și colab., care a inclus 93 de copii obezi cu MASLD, diagnosticați ecografic, și 307 copii obezi fără MASLD și 150 de copii sănătoși, a demonstrat că cIMT a fost semnificativ mai mare la copiii cu MASLD detectată ultrasonografic decât la subiecții din grupul de control. În plus, a existat o creștere a valorilor cIMT odată cu creșterea gradului de MASLD [27]. Indicele de adipozitate viscerală este considerat un indicator fiabil al funcției grăsimii viscerale și este asociat cu risc cardiometabolic. Disfuncția cardiacă a fost corelată cu creșterea gradelor de MASLD [27].

Singh GK. și colab. au măsurat prin ecocardiografie bidimensională cu *speckle tracking* funcția miocardică la 3 grupuri de adolescenți de aceeași vârstă, sex și stadiu Tanner [slăbiți ($n = 14$); obezi cu conținut normal ($n = 15$) sau crescut ($n = 15$) de trigliceride intrahepatice (IHTG) ($\geq 5,6\%$)] [28].

Unele studii au arătat că adolescenții obezi cu indicii de trigliceride intrahepatice (IHTG) crescut au prezentat o afectare mai mare a funcției sistolice și diastolice, manifestată prin scăderea tensiunii și ratei de suprasolicitare miocardică sistolică și diastolică, comparativ cu scorul IMC-SD corespunzător adolescenților obezi cu conținut normal de IHTG [25]. Anomaliile funcționale cardiace au fost asociate independent doar cu HOMA-IR, după ajustarea IMC, factorii de risc cardiovascular convenționali și conținutul de grăsime intraabdominală, intracardiacă și intrahepatică [27]. Studiul efectuat de Pacifico L. și colab. a arătat că copiii obezi cu MASLD prezintă caracteristici ale disfuncției diastolice și sistolice precoce a ventriculului stâng (VS), măsurată prin ecocardiografie bidimensională utilizând indicii TDI, comparativ cu copiii obezi fără MASLD și grupul de control fără obezitate. Caracteristicile ecocardiografice ale disfuncției diastolice și sistolice precoce a ventriculului stâng au fost semnificativ asociate cu MASLD, independent de mai multe variabile metabolice [29]. Datele relatate anterior care au înrolat studiile analizate sunt prezentate în tabelul 1.

Hipertensiunea arterială poate fi un predictor al incidenței MASLD (în funcție de sex, vârstă, fumat și consum de alcool) la adolescenții și adulții tineri. Insuficiența renală pare a fi principalul mecanism care leagă hipertensiunea arterială de MASLD, posibil prin activarea crescută a sistemului nervos simpatic, remodelarea endotelială și retenția renală de sodiu. În plus, insuficiența renală poate duce la vasoconstricție și hipertensiune arterială prin cascade mediate de insulină afectate, care în mod normal provoacă vasodilatația prin producția de oxid nitric endotelial și activarea căii fosfatidilinozitol 3-kinazei [32]. Aportul excesiv de sodiu este puternic asociat cu hipertensiunea arterială și poate fi un factor comun care stă la baza atât a hipertensiunii arteriale, cât și a MASLD [32]. Cu toate acestea, mecanismele care leagă aportul de sodiu de MASLD și independența lor față de un mediu hipertensiv sunt neclare. Hipertensiunea arterială duce la glomeruloscleroză, atrofie tubulară și fibroză interstițială, toate acestea contribuind la progresia bolii renale cronice. Aceste caracteristici patologice pot fi accelerate de mediul proinflamator din MASLD [32]. Astfel, rinichiul poate fi afectat atât de hipertensiune arterială, cât și de steatoza hepatică. De asemenea, rinichiul poate agrava hipertensiunea arterială și MASLD, ceea ce sugerează că rinichiul este un factor în legătura bidirecțională dintre MASLD și hipertensiunea arterială.

Interacțiunea complexă dintre ficat, rinichi și inimă face dificilă specificarea mecanismelor fiziopatologice care leagă aceste organe. Apărarea antioxidantă afectată, inflamația sistemică, activarea alterată a sistemului renin-angiotensină și lipogeneza deteriorată pot fi considerate principalele legături dintre ficat și rinichi. Sindromul metabolic, dietele nesănătoase, activarea plachetară, microbiota intestinală, integritatea barierei intestinale și modificările epigenetice sunt considerate posibile mecanisme care contribuie la patogeneza steatozei hepatice asociate cu boala renală cronică.

Concluzii

Boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice (MASLD) la copii este asociată cu un risc crescut de boli cardiovasculare. Această asociere este independentă de obezitate și se referă la anomalii atât structurale, cât și funcționale ale inimii. MASLD poate duce la ateroscleroză precoce, chiar și în copilărie, și este legată de rate mai mari de evenimente cardiovasculare adverse majore.

Deși studiile transversale au arătat că copiii cu MASLD prezintă risc de modificări aterosclerotice precoce și anomalii cardiace, sunt necesare studii longitudinale pe termen lung pentru a determina definitiv măsura în care MASLD pediatrică și severitatea

Tabelul 1

Studii privind asocierea dintre MASLD și modificările structurii și funcției cardiace la copii și adolescenți

Referințe	Populația de studiu și dimensiunea eșantionului	Măsurile de diagnostic	Structurile evaluate și conținutul metabolic analizat	Principalele rezultate
Sert A. et al. [26]	Adolescenți obezi cu (n = 44) și fără (n = 36) MASLD și subiecți de control (n = 37)	Ecografie hepatică; alaninamino-transferază serică crescută	Structura ventriculului stâng (ecocardio-grafie în mod M)	Creșterea masei ventriculare stângi (VS) a fost constatată în grupul MASLD comparativ atât cu subiecții normoponderali din grupul de control, cât și cu cei obezi fără MASLD
Alp H. et al. [27]	Copii și adolescenți obezi cu (n = 93) și fără (n = 307) MASLD, în funcție de sex și vârstă și subiecți de control (n = 150)	Ecografie hepatică	Structura și funcția ventriculului stâng (VS); Grăsime epicardică (ecocardio-grafie în mod M; ecocardiogra-fie Doppler pulsatil și tisulară)	În grupul cu MASLD s-au constatat o creștere a grosimii telesistolice a septului interventricular și o masă mai mare a ventriculului stâng (VS), precum și disfuncție sistolică și diastolică a VS. În plus, copiii obezi cu MASLD au prezentat o grosime crescută a grăsimii epicardice
Singh GK et al. [28]	Copii și adolescenți obezi cu (n = 15) și fără (n = 15) MASLD, corelați în funcție de vârstă, sex, stadiul Tanner și scorul z al IMC și subiecți de control (n = 15) corelați în funcție de sex, vârstă și stadiul Tanner	MRS - Spectroscopia prin rezonanță magnetică	Structura și funcția ventriculului stâng; Conținutul de trigliceride intracardice (ecografie integrată de backscatter și ecocardiogra-fie cu urmărirea particulelor; MRS cardiacă)	Ratele de supratensiune longitudinală globală a ventriculului stâng (VS) și ratele de supratensiune diastolică precum și cele au fost semnificativ scăzute la copiii obezi cu MASLD, comparativ atât cu grupul de control fără obezitate, cât și cu subiecții obezi fără MASLD. Conținutul de trigliceride intracardice nu a fost diferit între cele 3 grupuri.
Pacifico L. et al. [29]	Copii și adolescenți obezi cu (n = 54) și fără (n = 54) MASLD, corelați în funcție de vârstă, sex, statut pubertal și scor IMC-SD și subiecți sănătoși din grupul de control (n = 18) corelați în funcție de sex, vârstă și statut pubertal	Imagistică prin rezonanță magnetică hepatică și biopsie hepatică la un subgrup de 41 de pacienți cu MASLD	Structura și funcția ventriculului stâng (VS); Grăsime epicardică (ecocardio-grafie în mod M; ecocardiogra-fie Doppler pulsatil și tisulară)	În grupul cu MASLD s-a constatat o creștere a grosimii septului interventricular la finalul diastolei și la finalul sistolei, precum și disfuncție sistolică și diastolică a ventriculului stâng (VS). Copiii cu histologie hepatică mai severă au prezentat o disfuncție a VS mai gravă decât cei cu modificări hepatice mai ușoare. Grupul cu MASLD a prezentat, de asemenea, o creștere a grosimii conținutului grăsimii epicardice.
Fintini D. et al. [30]	Copii cu MASLD confirmată prin biopsie (n = 50). Nu au fost incluși pacienți fără MASLD și nici copii sănătoși din grupul de control.	Biopsie hepatică	Structura și funcția ventriculului stâng (ecocardio-grafie în mod M și ecocardiogra-fie Doppler pulsatil)	Aproximativ 35% (n = 18) dintre cei 50 de copii cu MASLD au prezentat hipertrofie a ventriculului stâng (VS). Copiii cu MASLD au prezentat, aproape invariabil, prezența unei hipertrofii VS evidente.

Notă: IMC – indicele masei corpului, MASLD – boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice, VS – ventriculul stâng, MRS – Spectroscopia prin rezonanță magnetică

acesteia influențează rezultatele cardiovasculare pe termen lung în populația generală. La copii, sistemul cardiovascular rămâne plastic și cu leziuni reversibile dacă se stabilesc intervenții timpurii și adecvate în mod eficient. Obiectivele terapeutice pentru MASLD ar trebui să abordeze nutriția, activitatea fizică și evitarea fumatului pentru a preveni nu numai boala hepatică în stadiul terminal, ci și bolile cardiovasculare. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a consolida această asocieră și a oferi dovezi mai solide pentru prevenția primară a bolilor cardiovasculare la adulții tineri și copiii cu MASLD. Studiile viitoare ar trebui să examineze efectul pe termen lung al reducerii grăsimii hepatice și al inflamației asupra modificărilor funcționale și structurale vasculare, precum și asupra funcției și geometriei cardiace la copii.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

- ESLAM, M., ALKHOURI, N., VAJRO, P. et al. Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. In: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021, nr. 6, pp. 864-873.
- ESLAM, M., NEWSOME, P.N., SARIN, S.K. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. In: *J Hepatol*. 2020, nr. 73, pp. 202-209.
- ANDERSON, E.L., HOWE, L.D., JONES, H.E. et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. In: *PLoS One*. 2015, nr. 10, p. e0140908.
- RAMÍREZ-MEJÍA, M.M., DÍAZ-OROZCO, L.E., BARRANCO-FRAGOSO, B. et al. A review of the increasing prevalence of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) in children and adolescents worldwide and in Mexico and the implications for public health. In: *Med Sci Monit*. 2021, nr. 27, p. e934134.
- MÉNDEZ-SÁNCHEZ, N., DÍAZ-OROZCO, L., CÓRDOVA-GALLARDO, J. Redefinition of fatty liver disease from NAFLD to MAFLD raised disease awareness: Mexican experience. In: *J Hepatol*. 2021, nr. 75, pp. 221-222.
- SIMON, T.G., ROELSTRAETE, B., ALKHOURI, N. et al. Cardiovascular disease risk in paediatric and young adult non-alcoholic fatty liver disease. In: *Gut*. 2023, nr. 72(3), pp. 573-580. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328105.
- CHAN, W.K., WONG, V.W. Meaning of non-overlapping patients between the MAFLD and NAFLD definitions. In: *Liver International*. 2022, nr. 42, pp. 271-273.
- ALKHOURI, N., CARTER-KENT, C., ELIAS, M. et al. Atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk in children with nonalcoholic fatty liver disease. In: *Clin Lipidol*. 2011, nr. 6(3), pp. 305-314. doi:10.2217/clp.11.19
- LE, M.H., YEO, Y.H., LI, X. 2019 global NAFLD prevalence: a systematic review and meta-analysis. In: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022, nr. 20, pp. 2809-2817.
- TEMPLE, J.L., CORDERO, P., LI, J. et al. A guide to non-alcoholic fatty liver disease in childhood and adolescence. In: *Int J Mol Sci*. 2016, nr. 17, p. 947.
- ZHANG, X., WU, M., LIU, Z. Increasing prevalence of NAFLD/NASH among children, adolescents and young adults from 1990 to 2017: a population-based observational study. In: *Epidemiology*. 2021, nr. 11, p. e042843.
- YOUNOSSI, Z.M., RINELLA, M.E., SANYAL, A.J. From NAFLD to MAFLD: implications of a premature change in terminology. In: *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2021, nr. 73, pp. 1194-1198.
- LIU, X., PENG, Y., CHEN, S. An observational study on the association between major dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adolescents. In: *Medicine*. 2018, p. 97.
- NOELLE, G., MORESHWAR, S. Desai Chapter. Cardiovascular dysfunction in liver diseases: pediatric perspectives. *Cardio-hepatology. Connection between hepatic and cardiovascular disease*, 2023, pp. 247-273.
- MITSUTAKA, N., KAZUFUMI, N., TAKAHIRO, N. et al. Association between Cardiovascular Disease and Liver Disease, from a Clinically Pragmatic Perspective as a Cardiologist. In: *Nutrients*. 2023, nr. 15(3), p. 748. <https://doi.org/10.3390/nu15030748>
- TAS, E., VU, B.K., MENDIZABAL, B. et al. Relationship between liver and cardiometabolic health in type 1 diabetes. In: *Endocrinol (Lausanne)*. 2024, nr. 15, p. 1505430. doi: 10.3389/fendo.2024.1505430.
- KIM, D., VAZQUEZ-MONTESINO, L.M., LI, A.A. et al. Inadequate physical activity and sedentary behavior are independent predictors of nonalcoholic fatty liver disease. In: *Hepatology*. 2020, nr. 72, pp. 1556-1568. doi: 10.1002/hep.31158.
- BABU, A.F., CSADER, S., LOK, J. et al. Positive effects of exercise intervention without weight loss and dietary changes in NAFLD-Related clinical parameters: a systematic review and meta-analysis. In: *Nutrients*. 2021, nr. 13, p. 3135. doi: 10.3390/nu13093135.
- LIAO, Y.L., ZHU, G.Y., CHANG, C. Non-alcoholic fatty liver disease increases the risk of cardiovascular disease in young adults and children: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. In: *Front Cardiovasc Med*. 2024, nr. 10, p. 1291438. doi: 10.3389/fcvm.2023.1291438. eCollection 2023. PMID: 38268853.
- INCIARDI, R.M., MANTOVANI, A., TARGHER, G. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as an Emerging Risk Factor for Heart Failure. In: *Curr Heart Fail Rep*. 2023, nr. 20(4), pp. 308-319. doi: 10.1007/s11897-023-00613-1. PMID: 37402108.
- POWELL-WILEY, T.M., POIRIER, P., BURKE, L.E. et al. American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Council on Clinical Cardiology. Council on Epidemiology and Prevention and Stroke Council. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement From the American Heart Association. In: *Circulation*. 2021, nr. 143, pp. 984-1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973.
- BOUTARI, C., MANTZOROS, C.S. Adiponectin and leptin in the diagnosis and therapy of NAFLD. In: *Metabolism*. 2020, nr. 103, p. 154028. doi: 10.1016/j.metabol.2019.154028.
- MUZUROVIĆ, E.M., VUJOŠEVIĆ, S., MIKHAILIDIS, D.P. Can we decrease epicardial and pericardial fat in patients with diabetes? In: *J Cardiovasc*

- Pharmacol Ther.* 2021,nr. 26, pp. 415–436. doi: 10.1177/10742484211006997.
24. LIAO, Y.L., ZHU, G.Y., CHANG, C. Non-alcoholic fatty liver disease increases the risk of cardiovascular disease in young adults and children: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. In: *Front Cardiovasc Med.* 2024, nr. 10, p. 1291438. doi: 10.3389/fcvm.2023.1291438. eCollection 2023. PMID: 38268853
 25. HEKMA, S.F., KOTB, A.M., EDRESS, Z. et al. Endothelial dysfunction in children with obesity-induced metabolic dysfunction-associated liver disease: Relationship to plasminogen activator inhibitor-1. In: *Progress in Pediatric Cardiology.* 2025, vol. 77, p. 101797.
 26. SERT, A., AYPAR, E., PIRGON, O. et al. Left ventricular function by echocardiography, tissue Doppler imaging, and carotid intima-media thickness in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. In: *Am J Cardiol.* 2013,nr. 112, pp. 436–443. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.03.056.
 27. ALP, H., KARAARSLAN, S., SELVER, E.B. et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk in obese children and adolescents. In: *Can J Cardiol.* 2013,nr. 29, pp. 1118–1125. doi: 10.1016/j.cjca.2012.07.846.
 28. SINGH, G.K., VITOLA, B.E., HOLLAND, M.R. et al. Alterations in ventricular structure and function in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. In: *J Pediatr.* 2013,nr. 162, pp. 1160–1168. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.024.
 29. PACIFICO, L., DI, M.M., DEMERULIS, A. et al. Left ventricular dysfunction in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. In: *Hepatology.* 2014,nr. 59, pp. 461–470. doi: 10.1002/hep.26610.
 30. FINTINI, D., CHINALI, M., CAFIERO, G. et al. Early left ventricular abnormality/dysfunction in obese children affected by NAFLD. In: *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014, nr. 24, pp. 72–74. doi: 10.1016/j.numecd.2013.06.005.
 31. JIN, Y., CHEN, Y., TANG, Q. et al. Evaluation of carotid artery stiffness in obese children using ultrasound radiofrequency data technology. In: *J Ultrasound Med.* 2013, nr. 32, pp. 105–113. doi: 10.7863/jum.2013.32.1.105.
 32. BYRNE, C.D., TARGHER, G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. In: *J Hepatol.* 2020,nr. 72, pp. 785–801. doi: 10.1016/j.jhep.2020.0.1.013

Autor corespondent:

Cracea Angela, conferențiar universitar,
Departamentul Pediatrie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +37379708234,
e-mail: angela.cracea@usmf.md

ROLUL GLICĂRII ÎN CANCERUL COLORECTAL

Evgheni GRUȘAC¹, Roman MUNTEANU¹,
Beatrice RUDIC¹, Valeriana PANTEA²,
Silvia STRATULAT¹, Veronica SARDARI¹

¹Catedra de biochimie și biochimie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu

²Laboratorul de biochimie, IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).12](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).12)

Rezumat

Cancerul digestiv reprezintă o problemă majoră de sănătate publică în Republica Moldova, cu incidență și mortalitate în creștere în ultimele decenii. Terapia cu celule T modificate pentru a exprima un receptor antigenic chimeric (CAR-T) a revoluționat tratamentul cancerului, implicând recoltarea și modificarea genetică *in vitro* a limfocitelor T. Deși eficientă în cancerele hematologice, această terapie are efect redus în tumorile solide, posibil din cauza proceselor de glicare din microambientul tumoral. A fost realizată o analiză a literaturii științifice din perioada 2010–2025, incluzând 25 de articole din baze de date precum ScienceDirect, PubMed Central, BioMed Central, Medscape și Google Scholar. Producții finali ai glicării avansate (AGEs) interacționează cu receptorii RAGE, activând căi de semnalizare cu efecte imunosupresive și proinflamatorii. Dieta bogată în AGEs exogeni contribuie la disbioză intestinală, iar glicarea matricei extracelulare favorizează invazia tumorală, metastazarea și reduce migrarea celulelor imune. Agenții antiglicare, precum metformina și curcumina, au demonstrat potențialul de a crește eficacitatea terapiei CAR-T. Reducerea AGEs prin dietă, monitorizarea markerilor serologici (expresia receptorilor RAGE și nivelul anticorpilor anti-histone sau AGEs) și utilizarea agenților antiglicare pot reprezenta metode promițătoare de prevenție. În tratament, combinarea terapiei CAR-T cu agenții antiglicare metformina și curcumina oferă o strategie inovatoare pentru depășirea rezistenței în tumorile solide.

Cuvinte-cheie: terapia cu celule CAR-T, AGEs, RAGE, glicare, curcumină, metformină

Summary

The role of glycation in colorectal cancer

Digestive cancer represents a major public health issue in the Republic of Moldova, with increasing incidence and mortality over recent decades. Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy has revolutionized cancer treatment, involving the collection and *in vitro* genetic engineering of T lymphocytes. Although highly effective in hematological malignancies, its efficacy is significantly reduced in solid tumors, possibly due to glycation processes within the tumor microenvironment. A literature review was conducted covering the period 2010–2025, including 25 articles from databases such as ScienceDirect, PubMed Central, BioMed Central, Medscape, and Google Scholar. Advanced glycation end products (AGEs) interact with their specific receptors (RAGE), activating signaling pathways with immunosuppressive and pro-inflammatory effects. A diet rich in exogenous AGEs contributes to intestinal dysbiosis, while glycation of the extracellular matrix promotes tumor invasion, metastasis, and impairs immune cell migration. Anti-glycation agents such as metformin and curcumin have shown potential to enhance CAR-T cell therapy efficacy. Reducing AGEs through

dietary interventions, monitoring serological markers (RAGE expression and anti-histone or anti AGEs antibody levels), and the use of anti-glycation agents may represent promising preventive strategies. In terms of treatment, combining CAR-T cell therapy with these anti-glycation agents such as metformin and curcumin, emerges as an innovative approach to overcoming resistance in solid tumors.

Keywords: CAR-T cell therapy, AGEs, RAGE, glycation, curcumin, metformin

Резюме

Роль гликирования при колоректальном раке

Рак органов пищеварения представляет собой серьёзную проблему общественного здравоохранения в Республике Молдова, с ростом заболеваемости и смертности на протяжении последних десятилетий. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T) произвела революцию в лечении онкологических заболеваний, предполагая забор и последующую генно-инженерную модификацию Т-лимфоцитов *in vitro*. Хотя CAR-T терапия демонстрирует высокую эффективность при гематологических злокачественных новообразованиях, её результативность значительно снижается при лечении солидных опухолей, что, вероятно, связано с процессами гликирования в опухолевом микроокружении. Был проведён обзор научной литературы за период 2010–2025 гг., включающий 25 статей из таких баз данных, как ScienceDirect, PubMed Central, BioMed Central, Medscape и Google Scholar. Продукты конечной стадии гликирования (AGEs) взаимодействуют со своими специфическими рецепторами (RAGE), активируя сигнальные пути, обладающие иммунодепрессивным и провоспалительным эффектом. Диета, богатая экзогенными AGEs, способствует развитию кишечного дисбиоза, а гликирование внеклеточного матрикса усиливает инвазию опухоли, метастазирование и снижает миграционную способность иммунных клеток. Противогликирующие агенты, такие как метформин и куркумин, показали потенциал в повышении эффективности CAR-T терапии. Снижение уровня AGEs с помощью диеты, мониторинг серологических маркеров (экспрессия рецепторов RAGE и уровень антител к гистонам или AGEs), а также использование противогликирующих агентов могут стать перспективными стратегиями профилактики. Сочетание CAR-T терапии с этими противогликирующими агентами как метформин и куркумин, представляет собой инновационный подход к преодолению резистентности при солидных опухолях.

Ключевые слова: CAR-T терапия, AGEs, RAGE, гликирование, куркумин, метформин

Introducere

Cancerul rămâne una dintre principalele cauze ale morbidității și mortalității la nivel global. Aproximativ unul din cinci bărbați sau una din cinci femei va dezvolta cancer de-a lungul vieții, iar unul din nouă bărbați și una din 12 femei va deceda din cauza acestei boli. Un studiu publicat în revista *One Health & Risk Management* analizează evoluția mortalității prin cancer în perioada 1965–2018 [14]. După o creștere în anii '70–'80, s-a observat o scădere aparentă în anii '90, urmată de o reluare a creșterii începând cu anii 2000. Această tendință ascendentă este atribuită în principal creșterii mortalității prin cancere pulmonare, mamare și intestinale, în special la grupele de vârstă mai înaintate [3; 14]. Aceste date subliniază necesitatea implementării unor strategii eficiente de prevenție, de diagnostic precoce și tratament adecvat pentru a reduce povara cancerului colorectal în Republica Moldova.

Glicarea, denumită și reacția Maillard, reprezintă o rețea complexă de reacții chimice în lanț, descrisă pentru prima dată în 1912 de către chimistul francez Louis Camille Maillard. Procesul de glicare conduce la modificarea proteinelor și acizilor nucleici din organism. În prezent, reacția Maillard stă la baza mecanismelor biochimice care explică gustul, aroma și aspectul maro al alimentelor procesate termic. Reacția Maillard se desfășoară în următoarele etape: formarea bazelor Schiff, transformarea în produși Amadori (fructozamină) și formarea produșilor finali de glicare avansată (AGEs) [8].

Sinteza de AGEs se desfășoară în prezența abundentă de carbohidrați ca glucoza, fructoza, riboza (ADP-riboza din catena de ADN) și intermediarii glicolizei/derivații decarbonilici, ca gliceraldehida, glioxal, metil-glioxal (MG), 3-dezoxiglucazonă (3-dG), glucozo-6-fosfat, care sunt agenți puternici de glicare. AGEs pot fi formați prin diferite căi: reacția Maillard, calea polioliului, peroxidarea lipidelor, autooxidarea glucozei, stresul oxidativ crescut și calea glicolizei, aproape toate necesitând un micro-mediu celular hiperglicemic, care poate fi cauzat de efectul Warburg. Multe studii au estimat prezența în țesuturile neoplastice a AGEs, printre care sunt: pyrralina, imidazolona A și B, argpirimidina, fructozilizina, dimer de metilglioxal lizină, Nε(carboxietil) lizină (CEL), Nε(carboximetil)lizină (CML), N2-(1-carboxietil)-2'-dezoxiguanozina (CEdG). Acest fapt confirmă rolul semnificativ al proceselor de glicare în cancer [13].

Scopul cercetării constă în elucidarea mecanismelor prin care produșii finali de glicare avansată (AGEs) influențează dezvoltarea cancerului, în scopul de a găsi abordări diferite de prevenire, diagnostic și tratament al cancerului colorectal.

Materiale și metode

A fost realizată o analiză a literaturii din perioada 2010–2025, având la bază 25 de articole, care au inclus date din ScienceDirect, PubMed Central, Biomed Central, MedScape și Google Scholar la solicitarea următoarelor cuvinte-cheie: terapia cu celule CAR-T, AGEs, RAGE, glicare, curcumină, metformină.

Criteriile care au stat la baza includerii surselor bibliografice au fost: relevanța informațiilor prezentate, actualitatea publicațiilor, pertinența față de tema analizată și perioada de apariție a acestora. La tema dată am analizat surse scrise în limbile română, engleză și rusă. Criterii de excludere a surselor bibliografice: studii clinice cu rezultate neconcludente, publicații cu acces închis.

Rezultate și discuții

Produșii finali de glicare avansată exogeni (AGEs exogeni) sunt compuși toxici formați în afara organismului, în special în alimente supuse procesării termice intense, și anume prăjire, coacere, afumare și arderea tutunului. Până la 10–30% din AGEs exogeni sunt absorbiți la nivel intestinal și circulă în plasmă, având efecte sistemice ca AGEs endogeni [19].

În primul rând, produșii finali ai glicării avansate interacționează cu receptorii săi RAGE cu activarea căilor de semnalizare specifice Janus kinaza 2 /trăductor de semnal și activator al transcripției 1 (JAK2/STAT1), fosfoinositol 3-kinaza/protein kinaza B (PI3K/AKT), protein kinaza mitogen activată / kinaza reglată extracelular (MAPK/ERK) și calea NADPH oxidaza/ROS (specii reactive de oxigen) [25]. Axa AGEs-RAGE și efectele acestei interacțiuni explică mecanismele biochimice în cancer: proliferarea, supraviețuirea, autofagia, motilitatea celulară, invazia, reînnoirea celulelor stem canceroase (CSC), rezistența la chimioterapie și diverse caracteristici ale cancerului, inclusiv imunosupresia, evitarea apoptozei, promovarea tranziției epitelial-mezenchimale (EMT) și metastazarea [13]. Mai mult, axa AGEs–RAGE conduce spre un cerc vicios de formare și acumulare progresivă de produși finali ai glicării, datorită susținerii efectului Warburg și formării unui microambiant celular hiperglicemic [25]. Modificările majore ale metabolismului energetic în celulele canceroase includ: (1) creșterea exprimării transportatorilor de glucoză (GLUT), ceea ce conduce la o absorbție intensificată a acesteia; (2) amplificarea expresiei enzimelor din calea glicolitică, rezultând o activitate metabolică sporită a glucozei; (3) supraexprimarea genei piruvat kinaza M (PKM), însoțită de o cantitate crescută a izoformei M2 a piruvat kinazei, facilitând redirectionarea glucozei către calea pentozo-fosfat; (4) creșterea expresiei lactat dehidrogenazei, care contribuie la menținerea echilibrului NAD⁺/NADH; (5) exprimarea

intensificată a transportatorilor de monocarboxilați, responsabili de gestionarea fluxului de lactat; și (6) activitatea transcripțională crescută a factorului de hipoxie, care stimulează metabolismul glucozei [10].

În al doilea rând, dieta bogată în AGEs exogeni conduce la disbioza intestinală prin reducerea florei saprofite *Ruminococcaceae* și *Alloprevotella*, care produc acizi grași cu lanț scurt (SCFA), și creșterea celei patogene *Disulfovibrio* și *Bacteroides*. Această disbioză alterează permeabilitatea intestinală și reduce producția de SCFA, în special a butiratului, care posedă efecte antiinflamatorii, antitumorale și pro-chinetice [16]. Reducerea SCFA conduce la creșterea

care nu sunt codificate de genomul uman, cum ar fi, de exemplu, cele implicate în descompunerea polizaharidelor, polifenolilor și în sinteza vitaminelor [18]. Un aspect important al prevenirii primare a cancerelor colorectale îl reprezintă reducerea aportului alimentar de AGEs exogeni, care se conțin în alimentele preparate la temperaturi înalte, în special cele prăjite, coapte sau afumate [22]. O dietă cu aport redus de AGEs se bazează pe alimente crude sau preparate la temperaturi joase (fierbere, aburire), cu un conținut ridicat de antioxidanți naturali și fibre cum ar fi legumele, fructele, cerealele integrale și curcumina [12].

Tabelul 1

Produse alimentare cu conținut ridicat de AGEs [22]

Produs alimentar	AGE kU/100 g sau ml	Porția în g sau ml	AGE kU/porție
Bacon prăjit (5 min., fără ulei)	91577	13	11905
Pui cu piele, coapsă, fript	11149	90	10034
Piept de pui, pane, prăjit adânc	9722	90	8750
Biscuiți (McDonald's)	1470	30	441
Unt (bătut)	26480	5	1324
Ulei de măsline	11900	5	595
Ouă prăjite	2749	45	1,237

pH-ului intestinal, scăderea expresiei proteinei calbindina-D9k și diminuarea absorbției calciului [6, 23]. Calciul are un rol protector față de dezvoltarea cancerului colorectal prin: reducerea semnificativă a ratei proliferării celulelor epiteliale colonice, inhibarea activității ornitin decarboxilazei implicate în mitogeneză, participă la formarea de săruri de calciu insolubile cu acizi grași și acizi biliari, scăderea raportului dintre acizii di- și cei trihidroxilici [5]. Bacteriile sulfo-reducătoare, precum *Desulfovibrio* spp., produc sulfura de hidrogen (H_2S), un gaz cu potențial toxic. Concentrațiile ridicate de H_2S pot deteriora ADN-ul și pot promova inflamația cronică, contribuind la dezvoltarea cancerului colorectal [1].

În al treilea rând, glicarea directă a proteinelor și a acizilor nucleici, cum ar fi histonele și ADN-ul, determină modificări epigenetice, mutații, instabilitate genomică, formarea de neoantigeni, și creșterea imunogenității [9; 17; 24]. În mod evident, glicarea matricei extracelulare favorizează invazia tumorală, metastazarea și reduce migrarea celulelor imune [2, 7, 21].

Microbiota colonică umană reprezintă o comunitate microbiană vastă și complexă. În total, au fost identificate peste 1000 de specii bacteriene, aproximativ 160 de specii fiind regăsite în intestinul fiecărui individ. Ea aduce o contribuție importantă în metabolismul uman prin furnizarea de enzime

Profilaxia secundară a cancerului poate fi optimizată prin cercetarea markerilor de screening precum produșii finali de glicare avansată (AGEs), expresia receptorilor RAGE și nivelul anticorpilor anti-histonă (H2A, H1) și AGEs [9, 13]. Mai multe studii au raportat prezența diferitor tipuri de produșii finali de glicare avansată (AGEs) proteici, cum ar fi argpirimidina și carboximetil-lizina (CML), precum și AGEs ale ADN-ului, cum este N^2 -(1-carboxietil)-2'-deoxiguanozină (CEdG), în țesuturi canceroase. De asemenea, au fost detectați autoanticorpi circulanți împotriva acestor conjugați glicați de proteine și acizi nucleici, precum și supraexprimarea receptorului pentru AGEs (RAGE) în diferite tipuri de cancer: cerebral, mamar, pulmonar, colorectal, scuamos oral și ovarian [13].

Acumularea de AGEs și glicarea matricei extracelulare sunt procese inevitabile ale îmbătrânirii. Aceste procese ar putea fi ca stări precanceroase asociate cu vârsta – un factor de risc major al neoplaziilor. Drept rezultat, ca profilaxie terțiară, ar putea să fie utilizați agenții antiglicare precum antagoniștii RAGE - (FPS-ZM1 (4-chloro-N-cyclohexyl-N-(phenylmethyl)-benzamide), receptor solubil pentru AGEs (RAGEs), enzime de degradare a AGEs – glioxalaza I (GLO I), medicamentele antidiabetice (metformina) și antioxidanții (vitaminele C și E, compușii polifenolici, curcumina) [12; 13; 15; 25].

Terapia cu celule T cu receptor antigenic chimeric (CAR-T) a revoluționat tratamentul cancerului, constând în prelevarea limfocitelor T din sângele pacientului, urmată de ingineria lor *in vitro* pentru a exprima receptori artificiali specifici unui antigen tumoral. Acești receptori pot recunoaște direct antigenul tumoral, fără implicarea complexului major de histocompatibilitate (MHC). Terapia CAR-T este eficientă în cancerelor hematologice, având o eficiență mai redusă în tumorile solide [20]. Acest fapt poate fi explicat, probabil, prin procesul de glicare a matricei extracelulare, care reduce migrarea celulelor imune [7]. Ca urmare, testările preclinice ale terapiei CAR-T în combinație cu agenții antiglicare au demonstrat eficiență. De exemplu, combinația cu metformină a sporit infiltrarea și citotoxicitatea celulelor CAR-T în tumorile solide, prin blocarea absorbției glucozei și glicoliza aerobă cu formare de lactat (efectul Warburg) a celulelor canceroase prin intermediul căii adenosin monofosfat kinazei (AMPK), o kinază importantă care reglează homeostazia energetică, prevenind astfel metabolismul accelerat al tumorilor [4]. Într-un alt exemplu, asocierea cu curcumina a îmbunătățit funcționalitatea celulelor CAR-T, prin reducerea producției de interferon gamma (IFN- γ) și interleukinei-2 (IL-2), prin diminuarea epuizării limfocitelor T și prelungirea activării acestora, ceea ce ar putea îmbunătăți eficacitatea pe termen lung a tratamentului [11].

Concluzii

În concluzie, glicarea este un proces patogenic în cancer, iar cercetarea acesteia reprezintă o verigă esențială atât pentru profilaxia primară, secundară și terțiară, cât și pentru terapia patogenetică a cancerelor colorectale. Ca profilaxie primară a cancerului pot fi utilizate strategii de reducere a aportului alimentar de AGEs exogeni prin educarea și informarea populației. Ca profilaxie secundară pot fi cercetați noi markeri de screening, printre care: produșii finali de glicare avansată (AGEs), expresia receptorului RAGE sau prezența autoanticorpilor împotriva histonelor sau AGEs. Ca profilaxie terțiară pot fi utilizați agenții antiglicare precum antagoniștii RAGE, anticorpii anti-AGEs, medicamentele antidiabetice și antioxidanții. Astfel, combinarea terapiei CAR-T cu agenții antiglicare devine o strategie promițătoare pentru depășirea rezistenței în tumorile solide.

Lista abrevierilor utilizate

3-dG – 3-dezoxiglucazonă
ADN – acid dezoxiribonucleic
ADP – adenosin difosfat
AGEs – produșii finali ai glicării avansate

AMPK – adenosin monofosfat kinaza
CALBINDINĂ-D9k – calbindină-vitamina D-9 kilodaltoni
CAR-T – celule T cu receptor antigenic chimeric
CEL – N ϵ (carboxietil)lizină
CEdG – N2-(1-carboxietil)-2'-dezoxiguanozina
CML – N ϵ (carboximetil)lizină
FPS-ZM1 – (4-clor-N-cyclohexyl-N-(phenylmethyl)-benzamidă)
GLUT – transportator de glucoză
H₂S – sulfura de hidrogen
IFN- γ – interferonul gamma
IL – interleukina
JAK2/STAT1 – janus kinaza 2/traductor de semnal și activator al transcripției 1
kU – kilounități
MAPK/ERK – protein kinaza mitogen activată / kinaza reglată extracelular
MHC – complexul major de histocompatibilitate
MG – metil-glioxal
NAD⁺/NADH – nicotinamid adenin dinucleotid (oxidat) / NAD (reduc)
NADPH oxidase – nicotinamid adenin dinucleotid fosfat (forma redusă)
pH – concentrația ionilor de hidrogen (H⁺)
PI3K/AKT – fosfoinositol 3-kinaza/protein kinaza B
PKM – piruvat kinaza de tip muscular
RAGE – receptor pentru produșii finali ai glicării avansate (AGEs)
ROS – specii reactive de oxigen
SCFA – short chain fatty acids (acizi grași cu lanț scurt)
spp. – specii

Declarație de conflict de interese

Autorul declară lipsa conflictelor de interese financiare sau nonfinanciare.

Bibliografie

- ATTENE-RAMOS, M.S., NAVA, G.M., MUELLNER, M.G. et. al. DNA damage and toxicogenomic analyses of hydrogen sulfide in human intestinal epithelial FHs 74 int cells. In: *Environ Mol Mutagen*. 2010;51:304–14. doi: 10.1002/em.20546
- BORST, R., MEYAARD, L., PASCOAL RAMOS M.I. Understanding the matrix: collagen modifications in tumors and their implications for immunotherapy. In: *Journal of Translational Medicine. BioMed Central Ltd*, 2024;22:280. doi: 10.1186/s12967-024-05199-3
- BRAY, F., LAVERSANNE, M., SUNG, H et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. In: *CA Cancer J Clin*. 2024;74:229–63. doi: 10.3322/caac.21834
- CHAO, Y., WEI, T., LI, Q. et al. Metformin-containing hydrogel scaffold to augment CAR-T therapy against post-surgical solid tumors. In: *Biomateri-*

- als. 2023;295:122052. doi: 10.1016/j.biomaterials.2023.122052
5. CRUZ-PIERARD, S.M., NESTARES, T., AMARO-GAHETE, F.J. Vitamin D and Calcium as Key Potential Factors Related to Colorectal Cancer Prevention and Treatment: A Systematic Review. In: *Nutrients*. MDPI; 2022;14(19):4104. doi: 10.3390/nu14224934
 6. FUKUSHIMA, A., AIZAKI, Y., SAKUMA, K. Short-chain fatty acids increase the level of calbindin-D9k messenger RNA in Caco-2 cells. In: *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2012;58:287–91. doi: 10.3177/jnsv.58.287
 7. HAUCKE, E., NAVARRETE-SANTOS, A., SIMM, A. et. al. Glycation of extracellular matrix proteins impairs migration of immune cells. In: *Wound Repair Regen*. 2014;22:239–45. doi: 10.1111/wrr.12144
 8. HELLWIG, M., HENLE, T. Baking, Ageing, Diabetes: A Short History of the Maillard Reaction. In: *Angewandte Chemie - International Edition. Wiley-VCH Verlag*; 2014;53:10316–29. doi: 10.1002/anie.201308808
 9. KNÖRLEIN, A., XIAO, Y., DAVID, Y. Leveraging histone glycation for cancer diagnostics and therapeutics. In: *Trends in Cancer. Cell Press*; 2023;9:410–20. doi: 10.1016/j.trecan.2023.03.003
 10. KOZAL, K., JÓŹWIAK, P., KRZEŚLAK, A. Contemporary Perspectives on the Warburg Effect Inhibition in Cancer Therapy. In: *Cancer Control. SAGE Publications Ltd*; 2021;28:1–14. doi: 10.1177/10732748211041294
 11. LIMSAKUL, P., SRIFA, P., HUANG, Z. et. al. Immunomodulatory Effects of Curcumin on CAR T-Cell Therapy. In: *Antioxidants (Basel)*. 2025;14(4):887. doi: 10.3390/antiox14040887
 12. MCFADDEN, R.M.T., LARMONIER, C.B., SHEHAB, K.W. et al. The role of curcumin in modulating colonic microbiota during colitis and colon cancer prevention. In: *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:2483–94. doi: 10.1097/MIB.0000000000000503
 13. PALANISSAMI, G., PAUL, S.F.D. RAGE and Its Ligands: Molecular Interplay Between Glycation, Inflammation, and Hallmarks of Cancer—a Review. In: *Hormones and Cancer*. 2018;9(1):9–21. doi: 10.1007/s12672-017-0314-7
 14. PENINA, O. Long-term trends in cancer mortality in the Republic of Moldova. In: *OH&RM*. 2021;2:76–88. doi: 10.38045/ohrm.2021.4.07
 15. PIPERI, C., ADAMOPOULOS, C., PAPAVALASSILIOU, A.G. Potential of glycativ stress targeting for cancer prevention. In: *Cancer Letters. Elsevier Ireland Ltd*; 2017;390:153–9. doi: 10.1016/j.canlet.2017.01.003
 16. QU, W., YUAN, X., ZHAO, J. et al. Dietary advanced glycation end products modify gut microbial composition and partially increase colon permeability in rats. In: *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(10):1. doi: 10.1002/mnfr.201700118
 17. REHMAN, S., AATIF, M., RAFI, Z. et al. Effect of non-enzymatic glycosylation in the epigenetics of cancer. In: *Seminars in Cancer Biology. Academic Press*; 2022;83:543–55. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.09.007
 18. ROWLAND, I., GIBSON, G., HEINKEN, A. et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. In: *European Journal of Nutrition. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG*; 2018;57:1–24. doi: 10.1007/s00394-017-1445-8
 19. RUNGRATANAWANICH, W., QU, Y., WANG, X. et. al. Advanced glycation end products (AGEs) and other adducts in aging-related diseases and alcohol-mediated tissue injury. In: *Experimental and Molecular Medicine. Springer Nature*; 2021;53:168–88. doi: 10.1038/s12276-021-00557-1
 20. STERNER, R.C., STERNER, R.M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. In: *Blood Cancer Journal. Springer Nature*; 2021;11:69. doi: 10.1038/s41408-021-00442-8
 21. SUH, Y.J., HALL, M.S., HUANG, Y.L. et al. Glycation of collagen matrices promotes breast tumor cell invasion. In: *Integr Biol (Camb)*. 2019;11:109–17. doi: 10.1093/intbio/zyz010
 22. URIBARRI, J., WOODRUFF, S., GOODMAN, S. et al. Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. In: *J Am Diet Assoc*. 2010;110(6):911–16. doi: 10.1016/j.jada.2010.03.018
 23. WANG, J., WU, S., ZHANG, Y. et. al. Gut microbiota and calcium balance. In: *Frontiers in Microbiology. Frontiers Media S.A.*; 2022;13:1–9. doi: 10.3389/fmicb.2022.859985
 24. XIE, N., SHEN, G., GAO, W. et. al. Neoantigens: promising targets for cancer therapy. In: *Signal Transduction and Targeted Therapy. Springer Nature*; 2023;8:145. doi: 10.1038/s41392-023-01465-2
 25. ZHOU, M., ZHANG, Y., SHI, L. et al. Activation and modulation of the AGEs-RAGE axis: Implications for inflammatory pathologies and therapeutic interventions – A review. In: *Pharmacological Research*. 2024;199:1–13. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106203

Autor corespondent:

Veronica Sardari, dr. în med, asist. univers.,
Catedra biochimie și biochimie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu
tel.: +373079325197
e-mail: veronica.sardari@usmf.md

ROLUL MICROBIOTEI INTESTINALE ÎN CANCERUL COLORECTAL

**Evgheni GRUȘAC, Svetlana PROTOPOP,
Silvia STRATULAT, Ala AMBROS,
Veronica SARDARI**

Catedra de biochimie și biochimie clinică,
IP USMF Nicolae Testemitanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).13](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).13)

Rezumat

Cancerul tractului digestiv reprezintă o problemă majoră de sănătate publică în Republica Moldova, cu o incidență și mortalitate în creștere în ultimele decenii. Cancerul colorectal se numără printre cele mai frecvente cancere, ocupând locul trei în statistica mortalității prin cancer. Dezechilibrul în compoziția microbiotei intestinale (disbioza) a fost asociat cu dezvoltarea bolilor intestinale, inclusiv a cancerului colorectal. A fost realizată o analiză a literaturii din perioada 2010–2025, cu utilizarea a 35 de articole din bazele de date ScienceDirect, PubMed Central, Biomed Central, MedScape și Google Scholar. Dieta umană contemporană conține multe alimente supuse procesării termice intense, cum ar fi prăjirea, coacerea și afumarea, cu un conținut ridicat de produși finali ai glicării avansate (AGEs), care conduc la disbioză intestinală prin reducerea bacteriilor zaharolitice Ruminococcaceae și Alloprevotella producătoare de acizi grași cu lanț scurt (SCFA), și creșterea celor patogene Disulfovibrio și Bacteroides. În primul rând, disbioza generată de AGEs reduce producerea de SCFAs, în special a butiratului, care are efecte antiinflamatorii, antitumorale și prokinetice. În al doilea rând, bacteriile patogene induc formarea substanțelor cancerigene, cum ar fi toxinele bacteriene și metabolii carbohidraților, proteinelor, colesterolului și ai acizilor biliari. În al treilea rând, bacteriile patogene scad sinteza, metabolizarea și asimilarea vitaminelor K2 (menachinona), B7 (biotina), B12 (cobalamina), B9 (acidul folic), B3 (niacina), B5 (acidul pantotenic), B6 (piridoxina), B2 (riboflavina) și B1 (tiamina). În concluzie, dieta cu un conținut redus de AGEs, în asociere cu sinbioticele, probioticele, prebioticele și transplantul maselor fecale sunt metode promițătoare în prevenirea cancerului colorectal.

Cuvinte-cheie: cancer, AGEs, microbiotă, disbioză, SCFAs, vitamina K

Summary

The role of intestinal microbiota in colorectal cancer

Digestive tract cancer is a major public health problem in the Republic of Moldova, with increasing incidence and mortality rates in recent decades. Colorectal cancer is among the most common types of cancer, ranking third in cancer-related mortality statistics. An imbalance in the composition of the intestinal microbiota (dysbiosis) has been associated with the development of intestinal diseases, including colorectal cancer. A literature review was conducted covering the period from 2010 to 2025, using 35 articles sourced from ScienceDirect, PubMed Central, BioMed Central, Medscape, and Google Scholar. The contemporary human diet contains many foods subjected to intense thermal processing such as frying, baking, and smoking, with a high content of advanced glycation end products (AGEs). These compounds lead to intestinal dysbiosis by reducing saccharolytic bacteria such as Ruminococcaceae and Alloprevotella, which produce short-chain fatty acids (SCFAs), and by increasing pathogenic bacteria like Desulfovibrio

and Bacteroides. Firstly, dysbiosis, generated by AGEs, reduces SCFAs production, especially of butyrate, which has anti-inflammatory, antitumor, and prokinetic effects. Secondly, pathogenic bacteria induce the formation of carcinogenic substances such as bacterial toxins and metabolic by-products of carbohydrates, proteins, cholesterol, and bile acids. Thirdly, pathogenic bacteria reduce the synthesis, metabolism, and assimilation of vitamins such as K2 (menaquinone), B7 (biotin), B12 (cobalamin), B9 (folic acid), B3 (niacin), B5 (pantothenic acid), B6 (pyridoxine), B2 (riboflavin), and B1 (thiamine). In conclusion, a diet low in AGEs, along with synbiotics, probiotics, prebiotics, and fecal microbiota transplantation, are promising methods for colorectal cancer prevention.

Keywords: cancer, AGEs, microbiota, dysbiosis, SCFAs, vitamin K

Резюме

Роль кишечной микрофлоры при колоректальном раке

Рак желудочно-кишечного тракта является серьёзной проблемой общественного здравоохранения в Республике Молдова, с растущими показателями заболеваемости и смертности за последние десятилетия. Колоректальный рак входит в тройку самых распространённых онкологических заболеваний и занимает третье место по уровню смертности от рака. Дисбиоз, то есть нарушение состава кишечной микрофлоры, связан с развитием кишечных заболеваний, включая колоректальный рак. Был проведён анализ литературы за период 2010–2025 гг., включающий 35 научных статей из баз данных ScienceDirect, PubMedCentral, BioMedCentral, Medscape и Google Scholar. Современный рацион человека включает множество продуктов, подвергшихся интенсивной термической обработке, такой как жарка, выпечка и копчение, содержащих высокие уровни конечных продуктов гликирования (AGEs). Эти соединения вызывают кишечный дисбиоз за счёт снижения численности сахаролитических бактерий, таких как Ruminococcaceae и Alloprevotella, которые продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs), и увеличения количества патогенных бактерий, таких как Desulfovibrio и Bacteroides. Во-первых, дисбиоз, вызванный AGEs, снижает выработку SCFAs, особенно бутирата, обладающего противовоспалительными, противоопухолевыми и прокинетиическими свойствами. Во-вторых, патогенные бактерии способствуют образованию канцерогенных веществ – бактериальных токсинов и метаболитов углеводов, белков, холестерина и желчных кислот. В-третьих, патогенные бактерии уменьшают синтез, метаболизм и всасывание витаминов K2 (менахинона), B7 (биотина), B12 (кобаламина), B9 (фолиевой кислоты), B3 (ниацина), B5 (пантотеновой кислоты), B6 (пиридоксина), B2 (рибофлавина) и B1

(тиамина). Таким образом, рацион с низким содержанием AGEs, в сочетании с использованием синбиотиков, пробиотиков, пребиотиков, а также трансплантация фекальной микробиоты являются перспективными методами профилактики колоректального рака.

Ключевые слова: рак, AGEs, микробиота, дисбиоз, SCFAs, витамин K

Introducere

Cancerul rămâne una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate la nivel global. Într-un studiu realizat de Bray, Freddie et al. (2013) s-a demonstrat că aproximativ unul din cinci bărbați sau una din cinci femei va dezvolta cancer de-a lungul vieții, iar unul din nouă bărbați și una din 12 femei va deceda din cauza acestei boli. Într-un alt studiu publicat în revista *One Health & Risk Management* a fost analizată evoluția mortalității prin cancer în perioada 1965–2018. După o creștere a mortalității în anii '70–'80, s-a observat o scădere aparentă în anii '90, urmată de o reluare a creșterii începând cu anii 2000. Această tendință ascendentă este atribuită, în principal, creșterii mortalității prin cancer pulmonare, mame și intestinale, în special la grupele de vârstă mai înaintate [4; 22]. Dezechilibrul în compoziția microbiotei intestinale (disbioza) a fost asociat cu dezvoltarea bolilor intestinale, inclusiv a cancerului colorectal [12]. Aceste date subliniază necesitatea implementării unor strategii eficiente de prevenție, diagnostic precoce și tratament adecvat pentru a reduce povara cancerului colorectal.

Scopul cercetării constă în elucidarea mecanismelor prin intermediul cărora disbioza intestinală generată de produșii finali ai glicării avansate influențează dezvoltarea cancerului, pentru identificarea unor abordări inovative de prevenire, diagnostic și tratament al cancerului colorectal.

Materiale și metode

A fost realizată o analiză a literaturii din perioada 2010–2025, cu utilizarea a 35 de articole din bazele de date ScienceDirect, PubMed Central, Biomed Central, MedScape și Google Scholar la solicitarea următoarelor cuvinte-cheie: microbiotă, cancer, vitamine, AGEs, acizi grași cu lanț scurt (SCFAs), disbioză.

Criteriile care au stat la baza includerii surselor bibliografice au fost: relevanța informațiilor prezentate, actualitatea publicațiilor, relevanța față de tema analizată și perioada de apariție a acestora. La tema dată am analizat surse scrise în limbile română, engleză și rusă.

Criterii de excludere a surselor bibliografice: studii clinice cu rezultate neconcludente, publicații cu acces închis.

Rezultate și discuții

Microbiota colonică umană reprezintă o comunitate microbială vastă și complexă. În total, au fost identificate peste 1900 de specii bacteriene, dintre care multe nu au fost încă cultivate, aproximativ 160 de specii fiind regăsite în intestinul fiecărui individ. Microbiota intestinală contribuie substanțial la metabolismul uman prin furnizarea de enzime care nu sunt codificate de genomul uman, cum ar fi cele implicate în descompunerea polizaharidelor, polifenolilor și în sinteza vitaminelor [26]. Flora bacteriană intestinală comensală joacă un rol extrem de important în menținerea integrității membranei intestinale, asigură protecția față de agenții patogeni, reglează răspunsurile imune, sinteza vitaminelor și, nu în ultimul rând, îndeplinește funcții metabolice [13]. În mare parte, flora comensală benefică a intestinului este alcătuită din următoarele filumuri: Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Verrucomicrobia, Fusobacteria [7; 30].

Microbiota intestinală își exercită multiplele efecte reglatoare prin intermediul unei diversități impresionante de metaboliți microbieni. Dintre aceștia pot fi menționați acizii grași cu lanț scurt (SCFAs). Cei mai abundenți SCFAs din materiile fecale sunt acetatul, propionatul și butiratul. Toți acești SCFAs îndeplinesc roluri distincte, dar esențiale pentru organismul uman, precum furnizarea de energie pentru colonocite, reglarea metabolismului glucozei și al lipidelor, menținerea integrității barierei intestinale, modularea răspunsului imun și inducerea apoptozei celulelor canceroase, în special la nivelul colonului [26]. Cea mai mare parte de acizi grași cu lanț scurt este sintetizată de Bacteroides, Firmicutes și unele Clostridii [23].

O altă categorie de metaboliți microbieni este reprezentată de acizii biliari secundari care sunt produși în intestin din cei primari, un rol-cheie în acest proces aparținându-i 7-alfa-dehidroxilazei sărurilor biliare. Expresia acestei enzime a fost identificată la Bacteroides, Bifidobacterium, Clostridium, Lactobacillus și Listeria [26]. Acizii biliari secundari rezultați, atunci când producerea lor este exagerată, stimulează procesele de proliferare, inhibă apoptoza, induc instabilitatea genomică și activează căile specifice de semnalizare, și anume, calea proteinkinazelor activate de mitogeni (MAPK) și calea fosfatidilinozitol-3-kinazei (PI3K), contribuind la dezvoltarea cancerului colorectal [17].

În urma fermentării aminoacizilor și proteinelor sub acțiunea florei intestinale în colon se obțin amine, aminoacizi cu lanț ramificat, sulfuri, nitrați, amoniac, hidrogen sulfurat, care pot stimula creșterea bacteriilor sulfo-reducătoare, precum *Desulfovibrio* și *Desulfomonas* spp. [2]. Fermentarea aminoacizi-

lor aromatici ca tirozina, triptofanul și fenilalanina conduce la formarea produșilor potențial bioactivi, cum ar fi acidul fenilacetic, fenolii, indolii și p-crezolul. Acești metaboliți au efect direct cancerigen și toxic prin afectarea ADN-ului și efecte inflamatorii [3; 6; 21].

Într-un studiu, Magnusdottir et al. [19] au analizat genomurile a 256 de bacterii intestinale comune, identificând căile biosintetice pentru opt vitamine: H (biotina), B12 (cobalamina), B9 (acidul folic), PP (niacina), B5 (acidul pantotenic), B6 (piridoxina), B2 (riboflavina) și B1 (tiamina). Studiul a identificat că riboflavina și niacina au fost sintetizate de aproximativ 160 din speciile analizate. Peste 90% dintre *Bacteroides* erau producătoare de vitaminele grupei B, cu excepția vitaminei B12, iar toate *Fusobacteriile* puteau produce vitamina B12. Mai mult, autorii au identificat cazuri de „cross-feeding” – unele bacterii produc vitamine pe care altele le consumă [19]. De menționat că nivelurile ridicate de vitamina B12 și acid folic pot scădea riscul de cancer colorectal datorită efectelor semnificative antiapoptotice și antioxidante, prin reducerea metilării ADN-ului și inducerea rezistenței la citotoxicitate [35].

Sinteza menachinonei (vitamina K2) a fost descrisă în principal la *Firmicutes* și *Proteobacteria* prin calea Men (MenA–MenI) și *Firmicutes*, *Proteobacteria* și *Bacteroides* prin calea Mqn completă [33]. Bacteriile facultativ aerobe și majoritatea bacteriilor Gram-pozitive pot utiliza numai menachinonă în sistemul lor de transport de electroni, atât oxidativ, cât și fotosintetic. De aceea, inhibitorii de menachinonă au demonstrat toxicitate selectivă asupra acestor bacterii fără alte efecte adverse. Deși vitamina K are un efect toxic asupra unor bacterii din afara tractului intestinal, mecanismele de acțiune a vitaminei K asupra microflorei intestinale nu au fost complet elucidate [15]. Studiile efectuate in vitro au arătat că toți omologii testați ai vitaminei K2 au avut un potențial ridicat de a inhiba secreția de interleukine proinflamatorii – IL-8, IL-6 și factorul de necroză tumorală alfa (TNFα) [28]. Funcțiile directe ale vitaminei K sunt asociate cu ameliorarea inflamației și a stresului oxidativ intestinal prin suprimarea expresiei nitric oxid sintazei inducibile (iNOS), ciclooxygenazei-2 (COX-2), proteinkinazei p38, factorului nuclear kappa B (NF-κB) și a caspazei-1 [15; 34]. Vitamina K2 îmbunătățește microbiota intestinală, reglează metabolismul microbieni și stimulează dezvoltarea epitelului intestinal prin calea receptorului X al pregnanilor (PXR) [15]. În plus, vitamina K exercită efecte antiinflamatoare, imunomodulatoare și anti-tumorale indirecte, deoarece este esențială pentru sinteza unor proteine dependente de vitamina K (VKDPs) din intestin, precum proteina Gla a matricei extracelulare (MGP) și growth arrest-specific 6 (GAS6).

De menționat că studii recente sugerează implicarea acestor proteine în patogenia cancerului colorectal [15; 20].

Dieta umană contemporană conține multe alimente supuse procesării termice intense, ca prăjirea, coacerea și afumarea [31]. Astfel de alimentație conține mulți produși finali ai glicării avansate (AGEs) și conduce la disbioză intestinală prin reducerea bacteriilor zaharolitice *Ruminococcaceae* și *Alloprevotella* producătoare de acizi grași cu lanț scurt (SCFAs), precum și creșterea celor patogene *Disulfovibrio* și *Bacteroides*. Disbioza generată de alimentele procesate termic alterează permeabilitatea intestinală și reduce producerea de SCFAs, în special a butiratului, care are efecte antiinflamatorii, antitumorale și prokinetice [24]. Reducerea SCFAs conduce la creșterea pH-ului intestinal, scăderea expresiei proteinei calbindină-D9k și, implicit, la reducerea absorbției calciului [11; 32]. Calciul are un rol protector față de dezvoltarea cancerului colorectal prin reducerea semnificativă a ratei proliferării celulelor epiteliale colonice, inhibarea activității ornitin decarboxilazei implicate în mitogeneză, participarea la formarea de săruri de calciu insolubile cu acizii grași și acizii biliari, scăderea raportului dintre acizii di- și cei trihidroxilici [9]. Bacteriile sulfo-reducătoare, precum *Desulfovibrio* spp., produc sulfura de hidrogen (H₂S), un gaz cu potențial toxic. Concentrația ridicată de H₂S poate deteriora ADN-ul și poate promova inflamația cronică, contribuind la dezvoltarea cancerului colorectal [3]. Mai mult, afectarea microbiotei intestinale influențează absorbția și producerea vitaminelor cu efecte antitumorale [35]. Ca urmare, un aspect important al prevenirii primare a cancerelor colorectale îl reprezintă reducerea aportului alimentar de AGEs exogeni proveniți din alimentele procesate termic, prin substituirea acestora cu alimente crude sau preparate la temperaturi joase (fierbere, aburi) cu un conținut ridicat de antioxidanți naturali și fibre, cum ar fi legumele, fructele, cerealele integrale.

Dezvoltarea cancerului colorectal din mucoasa neafectată este un proces complex, care parcurge multe etape și începe de la leziuni preneoplazice, trece prin formarea de polipi adenomatoși și ajunge la proliferarea carcinomului, proces care poate dura aproximativ zece ani. Acesta este principalul motiv pentru care cancerul colorectal este o malignitate ce poate fi depistată prin screening. În acest context, *Fusobacterium nucleatum* a fost descoperit în mod constant în cantități mari în materiile fecale ale pacienților cu adenoame și cancer colorectal, comparativ cu persoanele sănătoase, precum și în țesuturile tumorale, comparativ cu țesuturile normale adiacente [10]. Totodată, a fost confirmată o asociere pozitivă a *Fusobacterium nucleatum* cu diabetul zaharat tip 2, stările hiperglicemice și procesele de glicare [8].

Tabelul 1

Produse alimentare cu un conținut ridicat de AGEs [31].

Aliment	AGE kU/100 g sau ml	Porția în g sau ml	AGE kU/porție
Bacon prăjit (5 min., fără ulei)	91577	13	11905
Pui cu piele, coapsă, fript	11149	90	10034
Piept de pui, pane, prăjit intens	9722	90	8750
Biscuiți (McDonald's)	1470	30	441
Unt	26480	5	1324
Ulei de măsline	11900	5	595
Ouă prăjite	2749	45	1,237

Considerând efectele negative ale disbiozei asupra metabolizării intestinale a substanțelor nutritive, vitaminelor, microelementelor și a acizilor biliari, se poate constata că transplantarea microbiotei fecale, probioticele, prebioticele și sinbioticele au un potențial impunător în prevenirea cancerului colorectal. Bacteriile probiotice reprezintă microorganisme vii care, atunci când sunt administrate în cantități adecvate, oferă un beneficiu pentru sănătatea gazdei. Prebioticele sunt oligozaharide sau ingrediente nedigerabile, fermentabile selectiv, care determină modificări specifice atât în compoziția, cât și/sau în activitatea microflorei gastrointestinale, conferind beneficii pentru sănătate. Sinbioticele reprezintă o combinație de bacterii probiotice și ingrediente prebiotice care favorizează creșterea acestora, având un efect de „sinergism”. Ele pot conjuga, metaboliza și preveni formarea substanțelor cancerigene, pot crește sinteza de SCFAs și, implicit, pot contribui la scăderea pH-ului, pot modifica expresia genelor [5; 25]. În acest context, unele studii preclinice au dovedit eficiența unor probiotice: *Bacillus polyfermenticus*, *Lactobacillus casei*, *Clostridium butyricum*, *Lactobacillus paraplantarum* BGCG11, *Protexin*, *Lactococcus lactis* KF140; prebiotice: dextrina, inulina și mucina; sinbiotice: VSL#3+PBY (un preparat probiotic cu mai multe tulpini bacteriene + Prebiotic ‘YeastExtracts’) [1; 14; 16; 18; 27]. S-a demonstrat că *Lactobacillus*, un supliment probiotic disponibil comercial, este capabil să producă glioxalază, enzima care participă la degradarea AGEs alimentari [29].

Concluzii

Produsii finali ai glicării avansate (AGEs) din alimentație conduc la disbioză intestinală și dishomeostazie a metaboliților microbieni (scăderea sintezei de acizi grași cu catenă scurtă, creșterea producerii de acizi biliari secundari și de metaboliți proteici toxici, dereglarea sintezei unor vitamine – B12, K), aceste dereglări, la rândul lor, contribuind la dezvoltarea cancerului. În contextul cancerului colorectal, se poate constata că dieta cu un conținut scăzut de AGEs, în asociere cu transplantarea microbiotei fecale, probioticele, prebioticele și sinbioticele, poate avea un potențial profilactic semnificativ. În plus, exami-

narea bacteriologică și determinarea unor metaboliți microbieni din masele fecale pot fi propuse pentru screeningul cancerului colorectal.

Lista abrevierilor

- AGEs – produși finali ai glicării avansate
- COX-2 – ciclooxigenază-2
- Cross-feeding – interacțiune metabolică între diferite specii de bacterii
- iNOS – nitric oxid sintaza inducibilă
- kU – kilounități
- MGP – proteina Gla a matricei extracelulare
- NF-κB – factorul nuclear kappa B
- p38 – protein kinaza p38
- PI3K – fosfatidilinozitol-3-kinaza
- PXR – receptorul X al pregnanilor
- SCFAs – acizi grași cu lanț scurt
- TNFα – factorul de necroză tumorală alfa
- VKDPs – proteine dependente de vitamina K

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictelor de interese financiare sau nonfinanciare.

Bibliografie

1. ASCHNER, M., SKALNY, A.V., GRITSENKO, V.A. et al. Role of Gut Microbiota in the Modulation of the Health Effects of Advanced Glycation End-Products (Review). In: International Journal of Molecular Medicine 2023; 51:44. doi:10.3892/ijmm.2023.5247

2. ASHKAR, F., WU, J. Effects of food factors and processing on protein digestibility and gut microbiota. In: J AgricFoodChem. 2023;71(23):8685–8698. doi:10.1021/acs.jafc.3c02981

3. ATTENE-RAMOS, M.S., NAVA, GM, MUELLNER, M.G. et al. DNA damage and toxicogenomic analyses of hydrogen sulfide in human intestinal epithelial FHS 74 int cells. In: Environ Mol Mutagen. 2010;51(5):304–314. doi:10.1002/em.20587

4. BRAY, F., REN, J.S., MASUYER, E. et al. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. In: Int J Cancer. 2013;132(5):1133–1145. doi:10.1002/ijc.27711

5. BRUSNIC, O., ONISOR, D., BOICEAN, A. et al. Fecal microbiota transplantation: insights into colon carcinogenesis and immune regulation. In: J Clin Med. 2024;13(21):1–15. doi:10.3390/jcm13216578

6. CANTWELL, M., ELLIOTT, C. Nitrates, nitrites and nitrosamines from processed meat intake and colorectal cancer risk. In: *J Clin Nutr Diet*. 2017;3(4):1–4. doi:10.4172/2472-1921.100062
7. CHEN, Y., CUI, W., LI, X. et al. Interaction between commensal bacteria, immune response and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. In: *Front Immunol*. 2021;12:1–11. doi:10.3389/fimmu.2021.716520
8. Chen, Y., Guo, T.L. Dietary advanced glycation end-products elicit toxicological effects by disrupting gut microbiome and immune homeostasis. In: *Journal of Immunotoxicology*. 2021;8(1):93–104. doi:10.1080/1547691X.2021.1959677
9. CRUZ-PIERARD, S.M., NESTARES, T., AMARO-GAHETE, F.J. Vitamin D and calcium as key potential factors related to colorectal cancer prevention and treatment: a systematic review. In: *Nutrients*. 2022;14(22):4934. doi:10.3390/nu14224934
10. DUMITRU, F.A., MICU, S., POPOIAG, R. et al. Intestinal dysbiosis – a new treatment target in the prevention of colorectal cancer. In: *J Mind Med Sci*. 2021; 8:221–228. doi:10.22543/7674.81. P221228
11. FUKUSHIMA, A., AIZAKI, Y., SAKUMA, K. Short-chain fatty acids increase the level of calbindin-D9k messenger RNA in Caco-2 cells. In: *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2012;58(5):287–291. doi:10.3177/jnsv.58.287
12. GAO, R., GAO, Z., HUANG, L. et al. Gut microbiota and colorectal cancer. In: *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(5):757–769. doi:10.1007/s10096-017-2941-2
13. GUAN, H., ZHANG, X., KUANG, M. et al. The gut–liver axis in immune remodeling of hepatic cirrhosis. In: *Front Immunol*. 2022; 13:1–13. doi:10.3389/fimmu.2022.948296
14. JAKUBAUSKAS, M., JAKUBAUSKIENE, L., LEBER, B. et al. Probiotic supplementation suppresses tumor growth in an experimental colorectal cancer liver metastasis model. In: *Int J Mol Sci*. 2022;23(1):1–14. doi:10.3390/ijms23010408
15. LAI, Y., MASATOSHI, H., MA, Y. et al. Role of vitamin K in intestinal health. In: *Front Immunol*. 2022; 12:1–19. doi:10.3389/fimmu.2021.791565
16. LI, Y., ELMÉN, L., SEGOTA, I. et al. Prebiotic-induced anti-tumor immunity attenuates tumor growth. In: *Cell Rep*. 2020;30(6):1753–1766. doi:10.1016/j.celrep.2020.01.023
17. LIU, Y., ZHANG, S., ZHOU, W. et al. Secondary bile acids and tumorigenesis in colorectal cancer. In: *Front Oncol*. 2022; 12:1–12. doi:10.3389/fonc.2022.862442
18. MA, E.L., CHOI, Y.J., CHOI, J. et al. The anticancer effect of probiotic *Bacillus polyfermenticus* on human colon cancer cells is mediated through ErbB2 and ErbB3 inhibition. In: *Int J Cancer*. 2010;127(3):780–790. doi:10.1002/ijc.25017
19. MAGNÚSDÓTTIR, S., RAVCHEEV, D., DE CRÉCY-LAGARD, V. et al. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests cooperation among gut microbes. In: *Front Genet*. 2015;6:148. doi:10.3389/fgene.2015.00148
20. MCCANN, J.C., AMES, B.N. Vitamin K, an example of triage theory: Is micronutrient inadequacy linked to diseases of aging? In: *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):889–907. doi:10.3945/ajcn.2009.27725
21. NOWAK, A., LIBUDZISZ, Z. Influence of phenol, p-cresol and indole on growth and survival of intestinal lactic acid bacteria. In: *Anaerobe*. 2006;12(2):80–84. doi:10.1016/j.anaerobe.2006.01.002
22. PENINA, O. Long-term trends in cancer mortality in the Republic of Moldova. In: *OH&RM*. 2021; 2:76–88. doi:10.38045/ohrm.2021.4.07
23. LE POUL, E., LOISON, C., STRUYE, S. et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. In: *J Biol Chem*. 2003;278(29):25481–25489. doi:10.1074/jbc.M303564200
24. QU, W., YUAN, X., ZHAO, J. et al. Dietary advanced glycation end products modify gut microbial composition and partially increase colon permeability in rats. In: *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(10):1700118. doi:10.1002/mnfr.201700118
25. RAMAN, M., AMBALAM, P., KONDEPUDI, K.K. et al. Potential of probiotics, prebiotics and synbiotics for management of colorectal cancer. In: *Gut Microbes*. 2013;4(3):181–192. doi:10.4161/gmic.23964
26. ROWLAND, I., GIBSON, G., HEINKEN, A. et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. In: *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1–24. doi:10.1007/s00394-017-1445-8
27. DOS SANTOS CRUZ, B.C., DA SILVA DUARTE, V., SOUSA DIAS, R. et al. Synbiotic modulates intestinal microbiota metabolic pathways and inhibits DMH-induced colon tumorigenesis through c-myc and PCNA suppression. In: *Food Res Int*. 2022;158:111472. doi:10.1016/j.foodres.2022.111472
28. SMAJDOR, J., JEDLIŃSKA, K., PORADA, R. et al. The impact of gut bacteria producing long chain homologs of vitamin K2 on colorectal carcinogenesis. In: *Cancer Cell Int*. 2023;23(1):1–14. doi:10.1186/s12935-023-02989-z
29. TAGUCHI, K., FUKAMI, K., ELIAS, B.C. et al. Dysbiosis-Related Advanced Glycation Endproducts and Trimethylamine N-Oxide in Chronic Kidney Disease. In: *Toxins*. 2021;13(5):361. doi:10.3390/toxins13050361
30. THURSBY, E., JUGE, N. Introduction to the human gut microbiota. In: *Biochem J*. 2017;474(11):1823–1836. doi:10.1042/BCJ20160510
31. URIBARRI, J., WOODRUFF, S., GOODMAN, S. et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. In: *J Am Diet Assoc*. 2010;110(6):911–916. doi:10.1016/j.jada.2010.03.018
32. WANG, J., WU, S., ZHANG, Y. et al. Gut microbiota and calcium balance. In: *Front Microbiol*. 2022; 13:1–9. doi:10.3389/fmicb.2022.859985
33. Yan, H., Chen, Y., Zhu, H. et al. The Relationship Among Intestinal Bacteria, Vitamin K and Response of Vitamin K Antagonist: A Review of Evidence and Potential Mechanism. In: *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2022; 9:1–9. doi:10.3389/fmed.2022.829304.
34. YU, YX, LI, YP, GAO, F. et al. Vitamin K2 suppresses rotenone-induced microglial activation in vitro. In: *Acta Pharmacol Sin*. 2016;37(9):1178–1189. doi:10.1038/aps.2016.29
35. ZHAI, Z., DONG, W., SUN, Y. et al. Vitamin–microbiota crosstalk in intestinal inflammation and carcinogenesis. In: *Nutrients*. 2022;14(2):325. doi:10.3390/nu14020325

Autor corespondent:

Veronica Sardari, dr. în med, asist. univers.,
Catedra de biochimie și biochimie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373079325197,
e-mail: veronica.sardari@usmf.md

MANIFESTĂRILE
EXTRAHEPATICE LA COPII
ASOCIATE CU PREZENȚA HBsAg:
REVIEW-UL LITERATURII

Marina GUITU, Ludmila BOLOGA-GASNAȘ

Departamentul Pediatrie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).14](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).14)

Rezumat

Infecția cu virusul hepatitei B (VHB) rămâne o problemă majoră de sănătate publică, inclusiv în rândul populației pediatrie. Studiile recente susțin extinderea tropismului extrahepatic al virusului cu afectarea altor sisteme de organe prin mecanisme imun-mediate. Acest articol își propune să evidențieze relația dintre pozitivitatea antigenului de suprafață (HBsAg) și manifestările extrahepatice, din punctul de vedere al epidemiologiei, patogenezei, caracteristicilor clinice, dar și posibilitatea unei infecții cu VHB nediagnosticate anterior. A fost efectuată o revizuire sistemică a articolelor publicate în ultimii 10 ani, în bazele de date PubMed, MedLine, NCBI și UpToDate. Spectrul manifestărilor infecției cu VHB este larg, de la starea asimptomatică de purtător non-replicativ cu prezența HBsAg la faza imunotolerantă (caracterizată prin prezența ADN-ului viral fără afectare hepatică) până la faza immuno-reactivă, în care HBsAg este însoțit de activitate virală crescută și afectare hepatică, precum și de manifestări extrahepatice diverse. Printre acestea se numără: manifestări renale (glomerulonefrita membranoasă, nefropatia IgA, glomerulonefrita membranoproliferativă, amiloidoza), manifestări sistemice (poliarterita nodoasă, vasculita crioglobulinemică), hematologice (anemia aplastică, limfoame), neurologice (Sindrom Guillain-Barré, neuropatia vasculitică), cutanate (sindromul Gianotti-Crosti, urticarie, lichen plan, vasculita) și artrita non-reumatoidă. La copii, cele mai frecvente manifestări extrahepatice raportate au fost cele renale și cutanate. În concluzie, vaccinarea și screeningul neonatal sunt pilonii în prevenirea infecției hepatice, totodată contribuie indirect la scăderea incidenței manifestărilor extrahepatice la copilul în creștere.

Cuvinte-cheie: Hbs Ag, manifestări extrahepatice, copii

Summary

Extrahepatic manifestations in children associated with the presence of HBsAg: literature review

Hepatitis B virus (HBV) infection remains a major public health concern, including among the pediatric population. Recent studies support the expanded extrahepatic tropism of the virus, with involvement of other organ systems via immune-mediated mechanisms. This article aims to highlight the relationship between hepatitis B surface antigen (HBsAg) positivity and extrahepatic manifestations, in terms of epidemiology, pathogenesis, clinical characteristics, as well as raising awareness regarding the possibility of a previously undiagnosed HBV infection. A systematic review was performed on articles published in the last 10 years across the PubMed, MedLine, NCBI and UpToDate databases. The clinical spectrum of HBV infection is wide, extending from the asymptomatic non-replicative carrier state with detectable HBsAg, through the immunotolerant phase (marked by the presence of viral DNA without liver involvement), to the immunoactive phase, characterized by elevated viral replication, hepatic injury, and a variety of extrahepatic manifestations. These include renal manifestations (membranous glomerulonephritis, IgA nephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis,

amyloidosis), systemic manifestations (polyarteritis nodosa, cryoglobulinemic vasculitis), hematological manifestations (aplastic anemia, lymphomas), neurological manifestations (Guillain-Barré syndrome, vasculitic neuropathy), cutaneous manifestations (Gianotti-Crosti syndrome, urticaria, lichen planus, vasculitis), and non-rheumatoid arthritis. In children, the most frequently reported extrahepatic manifestations were renal and cutaneous. In conclusion, vaccination and neonatal screening are the pillars of hepatic infection prevention and also indirectly contribute to reducing the incidence of extrahepatic manifestations in the growing child.

Keywords: HBsAg, extrahepatic manifestations, children

Резюме

Внепеченочные проявления у детей, ассоциированные с присутствием HBsAg: обзор литературы

Инфекция вируса гепатита В (ВГВ) остаётся серьёзной проблемой общественного здравоохранения, в том числе среди детского населения. Современные исследования подтверждают наличие внепечёночного тропизма вируса с поражением других систем органов посредством иммунных механизмов. Данная статья направлена на выявление взаимосвязи между наличием поверхностного антигена (HBsAg) и внепечёночными проявлениями с точки зрения эпидемиологии, патогенеза, клинических характеристик, а также повышения осведомлённости о возможности ранее недиagnostированной ВГВ-инфекции. Был проведён систематический обзор статей, опубликованных за последние 10 лет, в базах данных PubMed, MedLine, NCBI и UpToDate. Спектр проявлений инфекции ВГВ широк: от бессимптомного состояния носительства с наличием HBsAg, через иммунно-толерантную фазу (характеризующуюся наличием вирусной ДНК без поражения печени), до иммунно-реактивной фазы, при которой HBsAg сопровождается высокой вирусной активностью и поражением печени, а также различными внепечёночными проявлениями. Среди них: почечные проявления (мембранозный гломерулонефрит, IgA-нефropatia, мембранопролиферативный гломерулонефрит, амилоидоз), системные проявления (узелковый полиартериит, криоглобулинемический васкулит), гематологические (апластическая анемия, лимфомы), неврологические (синдром Гийена-Барре, васкулитическая невропатия), кожные (синдром Джанотти-Крости, крапивница, красный плоский лишай, васкулит) и неревматоидный артрит. У детей наиболее часто регистрируемыми внепечёночными проявлениями были почечные и кожные. В заключение, вакцинация и неонатальный скрининг являются основными мерами профилактики гепатической инфекции, а также косвенно способствуют снижению частоты внепеченочных проявлений у растущих детей.

Ключевые слова: HBsAg, внепечёночные проявления, дети

Introducere

Infecția cu virusul hepatitei B (VHB) rămâne o problemă majoră de sănătate publică la nivel global, inclusiv în rândul populației pediatrice. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, incidența și prevalența HBsAg la copiii mai mici de 5 ani a scăzut semnificativ, de la 4,7 % în 1990 la 1 % în 2019, progres atribuit în mare parte vaccinării anti-HBV în perioada neonatală și de sugar [1, 2]. Sugarii infectați în primul an de viață au un risc de aproximativ 80-90% de a dezvolta infecția cronică și copiii infectați în primii 5 ani de viață un risc estimat de 30-50%, comparativ cu doar 5% infectați la vârsta de adult [3, 4, 5, 6].

Deși ficatul reprezintă organul-țintă principal pentru VHB, cercetările recente evidențiază extinderea tropismului extrahepatic al virusului cu implicarea altor sisteme de organe prin mecanisme imun-mediate. Manifestările extrahepatice apar la aproximativ 10-20% dintre pacienții infectați cu VHB și pot determina dificultăți diagnostice semnificative, întrucât se prezintă frecvent cu un tablou clinic atipic sau, dimpotrivă, pot surveni anterior semnelor clinice și paraclinice de afectare hepatică [7, 8].

Scopul cercetării a fost de a analiza relația dintre prezența antigenului de suprafață HBsAg și manifestările extrahepatice, din perspectiva aspectelor epidemiologice, patogenetice și clinice, precum și conștientizarea posibilității unei infecții cu VHB nediagnosticate anterior.

Materiale și metode

A fost efectuată o revizuire sistemică a articolelor publicate în bazele de date PubMed, MedLine, NCBI și UptoDate pentru perioada 2015-2025 vizând toate studiile care evaluau manifestările extrahepatice în contextul infecției cu virusul hepatitei B. A fost utilizată o combinație de termeni text liber și titluri de subiect medical (MeSH) precum: „manifestări extrahepatice induse de VHB”, „manifestări renale în hepatita virală B”, „manifestări cutanate în hepatita virală B”, „copii”. Funcția „articole înrudite” din PubMed a fost, de asemenea, utilizată pentru identificarea articolelor care nu au fost găsite în căutarea inițială.

Rezultate

Infecția cu virusul hepatitic B poate evolua, printr-o varietate de forme clinice, de la starea asimptomatică de purtător non-replicativ, cu prezența HBsAg, la faza imunotolerantă (caracterizată prin prezența ADN-lui viral fără afectare hepatică), până la fază imuno-reactivă, în care HBsAg este însoțit de activitate virală crescută și afectare hepatică, precum și de manifestări extrahepatice diverse [9].

Printre acestea se numără *manifestări renale* (glomerulonefrita membranoasă, nefropatia IgA,

glomerulonefrita membranoproliferativă, amiloidoza), *manifestări sistemice* (poliarterita nodoasă, vasculita crioglobulinemică), *hematologice* (anemia aplastică, limfoame), *neurologice* (Sindrom Guillain-Barré, neuropatia vasculitică), *cutanate* (sindromul Gianotti-Crosti, urticarie, lichen plan, vasculita) și *artrita non-reumatoidă* [10, 11, 12].

Manifestări renale

Bolile renale asociate infecției cu VHB includ cel mai frecvent glomerulonefrita membranoasă (GNM), glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP) și vasculitele sistemice. Alte forme raportate mai rar sunt glomerulonefrita mezangioproliferativă, nefropatia IgA și, ocazional, amiloidoza [13, 14, 15].

În literatura de specialitate au fost descrise numeroase cazuri de afectare renală secundară infecției cu VHB la copii, cu vârste medii la debutul simptomelor renale în jurul a 7-9 ani. Majoritatea pacienților se prezintă cu sindrom nefrotic, caracterizat prin proteinurie masivă, edeme și oligurie, în timp ce un număr mai mic de pacienți se prezintă cu sindrom nefritic, cu hematurie și hipertensiune arterială [16, 17, 18, 19]. Manifestările sistemice – cum ar fi febra, icterul, artrita sau encefalopatia – sunt rare sau absente la copii [9, 18].

Studiile ulterioare au relatat o rată de pozitivitate pentru HBsAg de aproximativ 30% în rândul copiilor cu glomerulonefrită, cu o predominanță semnificativă la băieți. GNM este cea mai frecventă formă histologică observată la copii. Spre deosebire de adulți, are de obicei un caracter autolimitat și rareori evoluează către boală cronică renală. Remisiunea clinică și histologică a fost raportată frecvent după seroconversia HBsAg, sugerând o relație directă între replicarea virală și activitatea bolii renale [19, 20].

Din punct de vedere serologic, majoritatea copiilor sunt pozitivi pentru antigenul de suprafață al hepatitei B (HBsAg), iar o proporție importantă prezintă antigenul e (HBeAg), indicând o replicare virală activă. Seroconversia HBeAg sau chiar HBsAg poate fi prezentă la unii pacienți, sugerând variabilitate în stadiile infecției. Testele pentru autoanticorpi (anticorpi antinucleari și anti-citoplasmă a neutrofililor) sunt, în general, negative, indicând că mecanismele autoimune nu sunt predominant implicate în aceste manifestări [16, 14, 21].

La nivel histopatologic, leziunile glomerulare sunt rezultatul depunerii de complexe antigen-anticorp. Se consideră că concentrațiile crescute ale ADN-ului viral favorizează formarea și depunerea acestor complexe imune, ceea ce declanșează o reacție inflamatorie locală, mediată prin activarea celulelor imune și a citokinelor. Acest mecanism patogenetic este susținut de

identificarea antigenelor virale (precum HBsAg și HBcAg) în țesutul renal, prin tehnici de imuno-histochimie [14, 18, 22].

Manifestări cutanate

Acrodermatita papuloasă acută (sindrom Gianotti-Crosti) este o afecțiune cutanată caracterizată prin apariția rapidă a unor papule mici, eritematoase sau papulo-vezicule, rareori pruriginoase [23, 24]. Exantemul are o distribuție simetrică pe față, suprafețele extensoare ale extremităților și fese, rareori pe trunchi, regiunile antecubitale și poplitee. De obicei, se rezolvă spontan, în termen de la 1 până la 6 săptămâni. Apare mai frecvent la sugari și copii mici, între 2 și 6 ani, din care motiv în trecut era considerată o boală pediatrică, în ultima perioadă fiind raportate cazuri și la adulți. Limfadenopatia este prezentă în 25-35% de acrodermatită și poate persista câteva luni [12, 24, 25, 26].

VHB este una dintre cele mai frecvente cauze ale sindromului Gianotti-Crosti în perioada copilăriei, după virusul Epstein-Bar, constituind 12-22% din cazurile de acrodermatită pediatrică [24, 25].

Patogenetic are loc depunerea complexelor imune formate din antigeni virali și anticorpi în vasele dermice ale pielii, ceea ce declanșează o reacție inflamatorie locală, posibil o reacție de hipersensibilitate întârziată, cu infiltrarea celulelor mononucleare în piele și apariția leziunilor specifice.

Sindromul Gianotti-Crosti poate fi unica manifestare clinică a infecției acute cu VHB la sugari și copii mici; prin urmare, testarea pentru VHB este deosebit de indicată la pacienții care prezintă factori de risc pentru infecția cu acest virus [9, 25].

Majoritatea cazurilor nu necesită tratament. Tratamentul antiviral este inițiat doar în caz de icter progresiv cu hipertransaminazemie, chiar dacă leziunile cutanate prezintă regresie.

Printre manifestările cutanate mai rar întâlnite se numără: vasculita leucocitoclastică, urticaria, lichenul plan și eritemul nodos [23, 27, 28].

Manifestări hematologice

Manifestările hematologice asociate cu HBsAg sunt mai frecvent studiate la adulți, unde este prezentată legătura dintre prezența HBsAg-lui și dezvoltarea limfoamelor sau leucemiilor. La copii sunt raportate mult mai rar și există puține studii care să le abordeze în mod specific.

Totuși, trombocitopenia, anemia și alte anomalii hematologice pot apărea și la copii, în special în formele acute sau cronice ale bolii, motiv pentru care monitorizarea hematologică este recomandată în practica clinică pediatrică [12, 29].

Discuții

Analiza surselor bibliografice ne-a oferit informații importante cu privire la manifestările extrahepatice asociate infecției cu virusul hepatitei B, relevante din punct de vedere clinic. Deși prevalența acestor caracteristici este relativ redusă, ele pot fi responsabile de o morbiditate și mortalitate semnificativă. Conștientizarea și recunoașterea precoce a acestor manifestări este esențială pentru instituirea rapidă a unei conduite terapeutice adecvate, inclusiv la pacienții care nu au fost anterior diagnosticați ca HBsAg-pozitivi.

Principalele limitări au fost deficitul de studii dedicate exclusiv populației pediatriche. Marea majoritate a datelor disponibile provin din serii de cazuri sau studii ce includ predominant pacienți adulți, ceea ce limitează posibilitatea extrapolării directe la copii. Totodată, nu a putut fi stabilită o rată precisă a incidenței manifestărilor extrahepatice în infecția cu VHB, din cauza heterogenității studiilor și a numărului redus de cazuri raportate.

Având în vedere diferențele epidemiologice, imunologice și clinice între populația pediatrică și cea adultă, este primordial ca aceste aspecte să fie analizate separat. În acest sens, lipsa registrelor clinice pe termen lung care să documenteze evoluția copiilor cu manifestări extrahepatice asociate infecției cronice cu VHB constituie o barieră majoră în dezvoltarea ghidurilor de practică și a unei conduite terapeutice standardizate.

Mai mult, persistă lacune în ceea ce privește înțelegerea mecanismelor patogenice implicate în afectarea extrahepatice, în special în pediatrie. Nu există în prezent criterii de diagnostic universal acceptate pentru definirea clară a implicării sistemice în contextul infecției cu VHB.

Concluzii

La copii, anumite manifestări extrahepatice asociate infecției cu VHB pot precede diagnosticul hepatitei virale propriu-zise, determinând inițierea corticoterapiei în lipsa unei suspiciuni etiologice virale. Totuși, administrarea exclusivă a imunosupresoarelor, fără terapie antivirală concomitentă, poate favoriza replicarea virală activă, agrava statusul hepatic și favoriza complicațiile sistemice. Prin urmare, suspiciunea precoce a etiologiei virale și instituirea promptă a terapiei antivirale sunt esențiale în vederea controlului eficient atât al procesului imunopatologic, cât și al încărcăturii virale.

Cele mai frecvente manifestări extrahepatice raportate la copii au fost cele renale și cutanate, care par să aibă un prognostic favorabil la această categorie de vârstă.

Vaccinarea anti-HBV constituie pilonul principal în prevenția infecției cu VHB, având o eficacitate do-

vedită în protejarea atât a populației pediatrice, cât și a adulților. Pe lângă prevenirea infecției hepatice, vaccinarea contribuie indirect la scăderea incidenței manifestărilor extrahepatice, deoarece multe dintre acestea sunt determinate de prezența și persistența virală cronică și de activarea imună continuă.

Bibliografie

1. CDC. Hepatitis B Surveillance. April 4, 2024. Disponibil la: <https://www.cdc.gov/hepatitis-surveillance-2022/about/index.html>
2. Organization WH. Hepatitis B: country profile 2020. Disponibil la: <https://www.who.int/publications/i/item/9789290616986>
3. INDOLFI, G., EASTERBROOK, P. et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. In: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019, Jun;4(6):466-476. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30042-1.
4. KRAMVIS, A. The clinical implications of hepatitis B virus genotypes and HBeAg in pediatrics. In: *Rev Med Virol*. 2016, Jul;26(4):285-303. doi: 10.1002/rmv.1885.
5. ROMA, K. et al. A review of the systemic manifestations of hepatitis B virus infection, hepatitis D virus, hepatocellular carcinoma, and emerging therapies. In: *Gastro Hep Advances*. 2024, 3, no. 2: 276-291.
6. SHEENA, B.S. et al. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. In: *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2019, Volume 7, Issue 9, 796 – 829.
7. MAZZARO, C. et al. Extrahepatic Manifestations of Chronic HBV Infection and the Role of Antiviral Therapy. In: *Journal of Clinical Medicine*. 2022, 11, no. 21: 6247. doi.org/10.3390/jcm11216247.
8. PENAGOS, L., CALLE, L., SANTOS, O. Extrahepatic manifestations of hepatitis B. In: *Revista colombiana de Gastroenterología*. 2016, 31, no. 3: 283-287.
9. CHUGH, A. et al. Viral hepatitis in children: a through E. In: *Pediatric annals*. 45, no. 12 (2016): e420-e426.
10. BROWN, E. Glomerular Diseases Associated with Hepatitis B and C Infection, Pediatric. Springer, Cham. In: *Glomerulonephritis*, 2019, pp. 499-507.
11. JARYAL, A., VIVEK, K., VISHAL, S.H. Renal disease in patients infected with hepatitis B virus. In: *Tropical Gastroenterology*. 2015, 36, no. 4: 220-228.
12. BUSARA, S., CHAISIRIMANEPPAN, N., MENDÓZA, R., NUGENT, K. Burden, Outcome, and Comorbidities of Extrahepatic Manifestations in Hepatitis B Virus Infections. In: *Viruses* 16, 2024. no. 4: 618. doi.org/10.3390/v16040618.
13. ASINOBI, A.O., ADEMOLA, A.D., OKOLO, C.A. et al. Kidney disease in hepatitis B surface antigen-positive children: experience from a centre in south-west Nigeria and a review of the Nigerian literature. In: *Paediatr Int Child Health*. 2018 Feb;38(1):16-22. doi: 10.1080/20469047.2016.1251532.
14. BALWANI, M. R. et al. Hepatitis B and Kidney Diseases. In: *J Urol Ren Dis*, 2016, J108.
15. SHAH, A.S., DEEPAK, N.A. Spectrum of hepatitis B and renal involvement. In: *Liver International*. 2018, 38, no. 1 (2018): 23-32.
16. AGRWAL, S., MANTAN, M., AGRAWAL, A., BATRA, V.V. Chronic Hepatitis B and Nephrotic Syndrome in Children: Treatment Outcomes. In: *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2022 Jan-Feb;33(1):210-215. doi: 10.4103/1319-2442.367818.
17. MORONI, G. et al. Secondary membranous nephropathy. A narrative review. In: *Frontiers in Medicine*, 7, 2020: 611317.
18. WANG, R. et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of hepatitis B associated membranous nephropathy and idiopathic membranous nephropathy complicated with hepatitis B virus infection. In: *Scientific Reports*, 2021, 11, NO. 1: 18407.
19. YUE, Y. et al. A meta-analysis of antiviral therapy for hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. In: *PLoS One*, 2016, 11, no. 9: e0160437.
20. WENDERFER, S.E. Viral-associated glomerulopathies in children. In: *Pediatr Nephrol*, 30, 1929–1938 (2015). doi.org/10.1007/s00467-015-3057-y
21. WEI, J. et al. Relationship between serum DNA replication, clinicopathological characteristics and prognosis of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis with severe proteinuria by lamivudine plus adefovir dipivoxil combination therapy. In: *Biomedical and Environmental Sciences*, 2015, 28, no. 3: 206-213.
22. COZZANI, E., HERZUM, A., BURLANDO, M., PARODI, A. Cutaneous manifestations of HAV, HBV, HCV. In: *Ital J Dermatol Venerol*. 2021 Feb;156(1):5-12. doi: 10.23736/S2784-8671.19.06488-5.
23. JUI-WEN, Y., HSING-SAN, Y., CHAO-CHUN, Y. Dermatological diseases associated with Hepatitis B virus infection. In: *Dermatologica Sinica* 38(3):p 142-150, Jul-Sep 2020. | DOI: 10.4103/ds.ds_25_20
24. LEUNG, A.K.C., SERGI, C.M., LAM, J.M., LEONG, K.F. Gianotti-Crosti syndrome (papular acrodermatitis of childhood) in the era of a viral recrudescence and vaccine opposition. In: *World J Pediatr*. 2019 Dec;15(6):521-527. doi: 10.1007/s12519-019-00269-9.
25. NEWMAN, C.C., POTERUCHA, J.J., „24 Hepatitis Viruses.” *Mucocutaneous Manifestations of Viral Diseases: An Illustrated Guide to Diagnosis and Management*. (2016): 466.
26. AKHTER, A., SAID, A. Cutaneous manifestations of viral hepatitis. In: *Curr Infect Dis Rep*. 2015 Feb;17(2):452. doi: 10.1007/s11908-014-0452-7. PMID: 25809574.
27. KOLKHIR, P., PEREVERZINA, N., OLISOVA, O., MAURER, M. Comorbidity of viral hepatitis and chronic spontaneous urticaria: In: *A systematic review*. *Allergy* 73, no. 10 (2018): 1946-1953.
28. NWABUKO, OGBONNA & EKE, RANSOME. Hepatic-related hematologic disorders in children. In: *International journal of child health and human development*. 2020, 13. 21-32.

Autor corespondent:

Marina Guitu, Departamentul Pediatrie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +37368513608,
e-mail: guitu.marina30@gmail.com

EVALUAREA DISMICROBISMULUI INTESTINAL LA PACIENȚII CU SCLERODERMIE SISTEMICĂ: DEZECHILIBRE ÎNTRE FLORA PATOGENĂ ȘI BACTERIILE COMENSALE

Maria LUNGU^{1,2}, Svetlana AGACHI¹, Liliana GROPPA¹,
Oxana BUJOR², Rodica USATÎP², Lilia TARAN²

¹Disciplina de reumatologie și nefrologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).15](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).15)

Rezumat

Scleroderma sistemică (SS) este o boală autoimună rară, caracterizată prin fibroză cutanată și viscerală, afectare vasculară și imunologică. În ultimii ani, dismicrobismul intestinal a fost recunoscut ca un factor important în reglarea răspunsului imun și în dezvoltarea inflamației cronice. Dismicrobismul intestinal, definit ca dezechilibrul între bacteriile comensale și patogene, a fost asociat cu severitatea și activitatea bolii în SS. Scopul studiului a constat în evaluarea profilului dismicrobismului intestinal la pacienții cu sclerodermie sistemică și analiza relației dintre dezechilibrul microbiotei și manifestările clinice gastrointestinale. Studiul a inclus 74 de pacienți cu SS (70 de femei, 4 bărbați, vârsta medie $57,74 \pm 1,05$ ani), internați în 2024-2025 în secțiile de profil reumatologic din Republica Moldova. Forma limitată a fost prezentă la 64,86%, iar cea difuză la 35,14%. Microbismul a fost evaluat bacteriologic din mostre de conținut intestinal. Pacienții cu SS au prezentat o reducere semnificativă a bacteriilor comensale (în special a speciilor de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* spp.) și o creștere a speciilor oportuniste și pro-inflamatorii (*Escherichia coli*, *Candida* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*). Dismicrobismul a fost identificat la 85,14% dintre pacienți și s-a corelat cu severitatea simptomelor digestive, în special disfagia și pirozisul. Dismicrobismul intestinal este frecvent (85,14%) în SS și reflectă un dezechilibru între flora protectoare și cea patogenă. Aceste modificări pot contribui la inflamația sistemică și disfuncția digestivă, subliniind importanța evaluării microbiotei ca instrument diagnostic și terapeutic.

Cuvinte-cheie: sclerodermie sistemică, dismicrobism intestinal, flora patogenă

Summary

Evaluation of intestinal dysmicrobism in patients with systemic scleroderma: imbalances between pathogenic flora and commensal bacteria

Systemic scleroderma (SS) is a rare autoimmune disease characterized by cutaneous and visceral fibrosis, vascular and immunological involvement. In recent years, the intestinal dysmicrobism has been recognized as an important factor in regulating the immune response and in the development of chronic inflammation. Intestinal dysmicrobism defined as the imbalance between commensal and pathogenic bacteria, has been associated with the severity and activity of the disease in SS. To evaluate the intestinal microbiota profile in patients with systemic scleroderma and to analyze the relationship between the microbiota imbalance and gastrointestinal clinical manifestations. The study included 74 patients with SS (70 women, 4 men, mean age 57.74 ± 1.05 years), hospitalized in

2024-2025 in rheumatology departments in the Republic of Moldova. The limited form was present in 64.86%, and the diffuse form in 35.14%. The status of the intestinal microbiota was assessed bacteriologically from intestinal content samples. Patients with SS showed a significant reduction in commensal bacteria (especially *Lactobacillus* species, *Bifidobacterium* spp.) and an increase in opportunistic and pro-inflammatory species (*Escherichia coli*, *Candida* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*). Dysmicrobism was identified in 85.14% of patients and correlated with the severity of digestive symptoms, especially dysphagia and heartburn. Intestinal dysmicrobism is common (85.14%) in SS and reflects an imbalance between protective and pathogenic flora. These changes may contribute to systemic inflammation and digestive dysfunction, highlighting the importance of evaluating the microbiota as a diagnostic and therapeutic tool.

Keywords: Systemic scleroderma, intestinal dysmicrobism, pathogenic flora

Резюме

Оценка кишечного дисмикробизма у пациентов с системной склеродермией: нарушение баланса между патогенной флорой и комменсальными бактериями

Системная склеродермия (СС) – редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся кожным и висцеральным фиброзом, сосудистым и иммунологическим поражением. В последние годы кишечный дисмикробизм был признан важным фактором регуляции иммунного ответа и развития хронического воспаления. Кишечный дисмикробизм, определяемый как дисбаланс между комменсальными и патогенными бактериями, был связан с тяжестью и активностью заболевания при СС. Цель исследования – оценить кишечный дисмикробный профиль у пациентов с системной склеродермией и проанализировать связь между дисбалансом microbiоты и желудочно-кишечными клиническими проявлениями. В исследование были включены 74 пациента с СС (70 женщин, 4 мужчины, средний возраст $57,74 \pm 1,05$ года), госпитализированных в 2024-2025 годах в ревматологические отделения Республики Молдова. Ограниченная форма присутствовала у 64,86%, а диффузная форма у 35,14%. Состояние кишечной microbiоты оценивалось бактериологически по образцам кишечного содержимого. У пациентов с СС наблюдалось значительное снижение количества комменсальных бактерий (особенно видов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* spp.) и увеличение количества условно-патогенных и провоспалительных видов (*Escherichia coli*, *Candida* spp., *Klebsiella pneumoniae*,

Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae). Дискрибиозм был выявлен у 85,14% пациентов и коррелировал с тяжестью пищеварительных симптомов, особенно дисфагии и изжоги. Кишечный дискрибиозм распространен (85,14%) при СС и отражает дисбаланс между защитной и патогенной флорой. Эти изменения могут способствовать системному воспалению и дисфункции пищеварения, подчеркивая важность оценки микробиоты как диагностического и терапевтического инструмента.

Ключевые слова: Системная склеродермия, кишечный дискрибиозм, патогенная флора

Introducere

Scleroza sistemică (SS), cunoscută și sub numele de sclerodermie, este o boală autoimună rară [1; 2], clinic eterogenă și puțin înțeleasă a țesutului conjunctiv, caracterizată prin leziuni vasculare, anomalii imunologice și fibroză a pielii și a organelor interne [3; 4]. Scleroza sistemică este o boală severă, o cauză majoră de dizabilitate, cu o morbiditate și mortalitate ridicate, direct legate de extinderea fibrozei și modificările microvascularizației [5]. Tractul gastrointestinal (TGI) este unul dintre organele interne cel mai frecvent afectate în SS [6], iar afectarea TGI este o cauză principală de morbiditate și mortalitate în SS [7; 8]. Mai multe studii au arătat că TGI este frecvent implicat, 80% dintre pacienții cu SS prezentând disfuncție esofagiană și 40-70% având implicarea stomacului, intestinului subțire și gros [9]. Patogeneza implicării gastrointestinale în scleroza sistemică este puțin cunoscută. Studii recente au descoperit diferențe semnificative în compoziția microbiană gastrointestinală între pacienții cu SS și grupul de control sănătos, sugerând că disbioza intestinală poate contribui la patogeneza acestei boli [10; 11; 12]. În plus, au fost observate modificări ale compoziției microbiene gastro-intestinale la începutul evoluției SS [10]. De exemplu, *Andreasson* și colegii săi au descoperit că pacienții cu SS cu o durată a bolii mai mică de 3 ani de la momentul diagnosticării au prezentat o abundență crescută a genurilor considerate patobionte (de exemplu, *Desulfovibrio*) și o abundență scăzută a genurilor considerate comensale (de exemplu, *Faecalibacterium*) în comparație cu grupul de control corespunzător [10]. Recent, *Volkman* și colegii săi au studiat 17 pacienți cu scleroză sistemică (SS) și au descoperit că aceștia, comparativ cu grupul de control sănătos, fără legătură de rudenie, prezentau o microbiotă colonică distinctă în probele de cecum și lavaj sigmoid obținute în timpul colonoscopiei, cu niveluri scăzute de bacterii comensale și niveluri crescute de bacterii patobionte [13]. În boala de lungă durată, afectarea tractului gastrointestinal superior apare la aproape toți pacienții. Spectrul de

simptome variază de la balonare la pirozis, disfație, malabsorbție și pierdere severă în greutate, toate acestea având un impact mare asupra calității vieții. Tratamentele farmacologice standard oferă beneficii limitate și nu modifică evoluția bolii. În ultima vreme, s-au depus multe eforturi în vederea detectării mai timpurii a afectării gastrointestinale și intervenției eficiente pentru a încetini progresia acesteia [14].

Termenul de microbiotă intestinală descrie întreaga comunitate microbiană intestinală, dominată în principal de bacterii anaerobe și alte microorganisme precum Archaea, Eukarya, virusuri și fungi [15]. Studii recente au stabilit rolul important jucat de microbiomul intestinal în modularea funcțiilor vitale ale gazdei sănătoase și în autoimunitate, inducând fie stimulare [16], fie protecție [17], iar în unele cazuri, fără niciun efect [18].

În plus, gazda joacă un rol important în modelarea microbiotei [19]. Având în vedere considerațiile de mai sus, este bine cunoscut faptul că microbiota intestinală poate fi implicată în patogeneza tulburărilor mediate imun, inclusiv diabetul zaharat de tip I, scleroza multiplă, artrita reumatoidă, bolile inflamatorii intestinale [20].

Scopul cercetării a constatat în evaluarea profilului dismicrobismului intestinal la pacienții cu sclerodermie sistemică și analiza relației dintre dezechilibrul microbiotei și manifestările clinice gastrointestinale.

Materiale și metode

Studiul a implicat 74 de pacienți cu sclerodermie sistemică, examinați clinic și paraclinic complex, internați pe parcursul anilor 2024-2025 în secțiile de profil reumatologic din Republica Moldova și cu diagnostic stabilit de scleroză sistemică conform criteriilor ACR/EULAR 2013. Criteriile de includere au fost: SS, așa cum este definită mai sus, vârsta cuprinsă între 35 și 76 de ani și capacitatea de a da consimțământul informat. Criteriul de excludere a fost prezența unei boli infecțioase la intrarea în studiu.

Studiul a inclus 70 de femei (94,59 %) și 4 bărbați (5,41 %), cu vârsta medie de $57,74 \pm 1,05$ ani. Pacienții au fost divizați în funcție de forma bolii: forma limitată – 48 de pacienți (64,86 %) și forma difuză – 26 de pacienți (35,14%). Statusul microbiotei intestinale a fost evaluat prin metoda bacteriologică a mostrelor de conținut intestinal. Rezultatele au fost analizate utilizând programele *Microsoft Excel*, *Epi Info* – 3,5.

Rezultate

Dezechilibrul dismicrobismului intestinal a fost identificat la 63 de pacienți (85,14%), iar 11 pacienți (14,86%) au prezentat o microbiotă intestinală normoechilibrată. În ceea ce privește bacteriile benefice,

s-a constatat o scădere a *Bifidobacterium spp.* la 68 de pacienți (91,89%: CI 95% 83,18-96,97) și a speciilor de *Lactobacillus* la 29 de pacienți (39,19%: CI 95% 28,04-51,23). De asemenea, *Escherichia coli* tipică a prezentat dezechilibre cantitative la 29 de pacienți (39,19%: CI 95% 28,04-51,23), iar *Enterococcus spp.* la 44 de pacienți (59,46%: CI 95% 47,41-70,73). S-a observat o alterare cantitativă a *Bacteriilor nefermentative Gram negative* la 42 de pacienți (56,76%: CI 95% 44,72-68,23).

La nivelul florei patogene, s-au identificat următoarele microorganisme: *Escherichia coli hemolitica* la 29 de pacienți (39,19%: CI 95% 28,04-51,23), *Candida albicans* la 7 pacienți (9,46%), *Klebsiella pneumoniae* la 6 pacienți (8,11%), *Escherichia coli lactazo-negativă* la 4 pacienți (5,41%), *Pseudomonas aeruginosa* la 4 pacienți (5,41%), *Proteus mirabilis* la 2 pacienți (2,70%), iar *Citrobacter freundii*, *Raoultella planticola*, *Geotrichum candidum* și *Enterobacter cloacae* s-au identificat doar la câte 1 pacient (1,35%: CI 95% 0,33-7,30). *Staphylococcus aureus* a fost absent la toți pacienții examinați.

În 31 de cazuri (41,89%: CI 95% 30,51-53,94) s-a constatat absența totală a florei bacteriene patogene în probele analizate.

Din punct de vedere clinic, cele mai frecvente manifestări clinice gastrointestinale au fost: disfagie – 60 de pacienți (81,08%), pirozis – 52 de pacienți (70,27%), eructații – 21 de pacienți (28,38%), balonare – 20 de pacienți (27,03%), senzație de plenitudine epigastrală postprandială – 19 pacienți (25,60%), greață – 17 pacienți (22,97%), regurgitații – 13 pacienți (17,57%), constipație – 13 pacienți (17,57%), diaree – 9 pacienți (12,16%), vome – 6 pacienți (8,11%), scădere ponderală la 5 pacienți (6,76%) și inapetență la 4 pacienți (5,41%).

Discuții

Dezechilibrul dintre bacteriile comensale și cele patogene sugerează un rol activ al microbiotei intestinale în patogenizarea și evoluția SS. Scăderea speciilor cu rol antiinflamator ar putea contribui la menținerea inflamației sistemice și intestinale. Evaluarea dismicrobismului intestinal poate deveni un instrument util în monitorizarea bolii și personalizarea tratamentului.

Rezultatele reflectă o prevalență crescută a dismicrobismului intestinal (85,14%) la pacienții cu SS, cu afectarea majoră a speciilor comensale importante pentru integritatea barierei intestinale și homeostazia imună, în special bifidobacteriile și lactobaciliile. Prezența germenilor patogeni și lipsa completă a florei normale la un număr semnificativ de pacienți indică un dezechilibru profund al ecosistemului intestinal, asociat cu manifestări clinice

digestive variate, în special disfagia și pirozismul, frecvent întâlnite în sclerodermie.

Concluzii

Dismicrobismul intestinal este o trăsătură comună și relevantă la pacienții cu sclerodermie sistemică, sugerând un posibil rol patogen în manifestările clinice gastrointestinale. Studiul efectuat a demonstrat că dismicrobismul intestinal este frecvent (85,14%) și sever la pacienții cu sclerodermie sistemică, caracterizat prin scăderea accentuată a speciilor bacteriene benefice și colonizarea cu patogeni oportuni. Manifestările clinice gastrointestinale au fost frecvente, cu predominanța disfagiei și a pirozismului, indicând o afectare digestivă extinsă. Evaluarea dismicrobismului intestinal ar trebui integrată în practica clinică pentru o abordare personalizată a managementului gastrointestinal în SS precum și gestionarea holistică a acestei boli autoimune complexe, inclusiv prin intervenții de restabilire a eubiozei (probiotice, dietoterapie).

Lista abrevierilor

CI – interval de încredere

SS – sclerodermie sistemică, scleroză sistemică

SSP – specii patogene

TGI – tractul gastrointestinal

Declarație de conflict de interese

Autorii confirmă că nu au afilieri sau implicare în nicio organizație sau entitate cu vreun interes financiar sau interes nefinanciar (cum ar fi relații personale sau profesionale, afilieri, cunoștințe sau convingeri) în subiectul sau materialele discutate în această lucrare.

Bibliografie

1. DENTON, C.P., KHANNA, D. Systemic sclerosis. In: *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1685-1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9.
2. POUDEL, D.R., DERK, C.T. Mortality and survival in systemic sclerosis: a review of recent literature. In: *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Nov;30(6):588-593. doi: 10.1097/BOR.0000000000000551.
3. GABRIELLI, A., AVVEDIMENTO, E.V., KRIEG, T. Scleroderma. In: *N Engl J Med*. 2009 May 7;360(19):1989-2003. doi: 10.1056/NEJMra0806188.
4. STERN, E.P., DENTON, C.P. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis. In: *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Aug;41(3):367-82. doi: 10.1016/j.rdc.2015.04.002.
5. WALKER, U.A., TYNDALL, A., CZIRJAK, L., DENTON, C., FARGE-BANCEL, D., KOWAL-BIELECKA, O., MULLER-LADNER, U., BOCELLI-TUNDALL, C., MATUCCI-CERINIC, M. Clinical risk assessment of organ manifestations

- in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. In: *Ann Rheum Dis*. 2007 Jun;66(6):754-63. doi: 10.1136/ard.2006.062901.
6. NGUYEN, A.D., ANDREASSON, K., M.C MAHAN, Z.H., BUKIRI, H., HOWLETT, N., LAGISHETTY V, LEE, S.M., JACOBS, J.P., VOLKMANN, E.R. Gastrointestinal tract involvement in systemic sclerosis: The roles of diet and the microbiome. In: *Semin Arthritis Rheum*. 2023 Jun;60:152185. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152185.
 7. MCFARLANE, I.M., BHAMRA, M.S., KREPS, A., IQBAL, S., AL-ANI, F., SALADINI-APONTE, C., GRANT, C., SINGH, S., AWWAL, K., KOCI, K., SAPERSTEIN, Y., ARROYO-MERCADO, F.M., LASKAR, D.B., ATLURI, P. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. In: *Rheumatology (Sunnyvale)*. 2018;8(1):235. doi: 10.4172/2161-1149.1000235.
 8. SALLAM, H., MCNEARNEY, T.A., CHEN, J.D. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). In: *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Mar 15;23(6):691-712. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02804.x.
 9. GYGER, G., BARON, M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. In: *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Feb;14(1):22-9. doi: 10.1007/s11926-011-0217-3.
 10. ANDREASSON, K., ALRAWI, Z., PERSSON, A., JONSSON, G., MARSAL, J. Intestinal dysbiosis is common in systemic sclerosis and associated with gastrointestinal and extraintestinal features of disease. In: *Arthritis Res Ther*. 2016 Nov 29;18(1):278. doi: 10.1186/s13075-016-1182-z.
 11. BELLOCCHI, C., VOLKMANN, E.R. Update on the Gastrointestinal Microbiome in Systemic Sclerosis. In: *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Jun 25;20(8):49. doi: 10.1007/s11926-018-0758-9.
 12. ROUND, J.L., MAZMANIAN, S.K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. In: *Nat Rev Immunol*. 2009 May;9(5):313-23. doi: 10.1038/nri2515.
 13. VOLKMANN, E.R., CHANG, Y.L., BARROSO, N., FURST, DE, CLEMENTS, P.J., GORN, A.H., ROTH, B.E., CONKLIN, J.L., GETZUG, T., BORNEMAN, J., MCGOVERN, D.P., TONG, M., JACOBS, J.P., BRAUN, J. Association of Systemic Sclerosis With a Unique Colonic Microbial Consortium. In: *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jun;68(6):1483-92. doi: 10.1002/art.39572.
 14. KHANNA, D., NAGARAJA, V., GLADUE, H., CHEY, W., PIMENTEL, M., FRECH, T. Measuring response in the gastrointestinal tract in systemic sclerosis. In: *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Nov;25(6):700-6. doi: 10.1097/01.bor.0000434668.32150.e5.
 15. QIN, J., L. R., RAES, J., ARUMUGAM, M., BURGDORF, K.S., MANICHANH, C., NIELSEN, T., PONS, N., LEVENEZ, F., YAMADA, T., MENDE, D.R., LI, J., XU, J., LI, S., LI, D., CAO, J., WANG, B., LIANG, H., ZHENG, H., XIE, Y., TAP, J., LEPAGE, P., BERTALAN, M., BATTO, J.M., HANSEN, T., LE PASLIER, D., LINNEBERG, A., NIELSEN, H.B., PELLETIER, E., RENAULT, P., SICHERITZ-PONTEN, T., TURNER, K., ZHU, H., YU, C., LI, S., JIAN, M., ZHOU, Y., LI, Y., ZHANG, X., LI, S., QIN, N., YANG, H., WANG, J., BRUNAK, S., DORÉ, J., GUARNER, F., KRISTIANSEN, K., PEDERSEN, O., PARKHILL, J., WEISSENBACH, J.; META-HIT CONSORTIUM; BORK, P., EHRLICH, S.D., WANG, J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. In: *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821.
 16. IVANOV, I.I., ATARASHI, K., MANEL, N., BRODIE, E.L., SHIMA, T., KARAOZ, U., WEI, D., GOLDFARB, K.C., SANTÉE, C.A., LYNCH, S.V., TANOUE, T., IMAOKA, A., ITOH, K., TAKEDA, K., UMESAKI, Y., HONDA, K., LITTMAN, D.R. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. In: *Cell*. 2009 Oct 30;139(3):485-98. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.033.
 17. MARKLE, J.G., FRANK, D.N., MORTIN-TOTH, S., ROBERTSON, C.E., FEAZEL, L.M., ROLLE-KAMPCZYK, U., VON BERGEN, M., MCCOY, K.D., MACPHERSON, A.J., DANSKA, J.S. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. In: *Science*. 2013 Mar 1;339(6123):1084-8. doi: 10.1126/science.1233521.
 18. GRAY, D.H., GAVANESCU, I., BENOIST, C., MATHIS, D. Danger-free autoimmune disease in Aire-deficient mice. In: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Nov 13;104(46):18193-8. doi: 10.1073/pnas.0709160104.
 19. GOODRICH, J.K., WATERS, J.L., POOLE, A.C., SUTTER, J.L., KOREN, O., BLEKHMAN, R., BEAUMONT, M., VAN TREUREN, W., KNIGHT, R., BELL, J.T., SPECTOR, T.D., CLARK, A.G., LEY, R.E. Human genetics shape the gut microbiome. In: *Cell*. 2014 Nov 6;159(4):789-99. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.053.
 20. PATRONE, V., PUGLISI, E., CARDINALI, M., SCHNITZLER, T.S., SVEGLIATI, S., FESTA, A., GABRIELLI, A., MORELLI, L. Gut microbiota profile in systemic sclerosis patients with and without clinical evidence of gastrointestinal involvement. In: *Sci Rep*. 2017 Nov 1;7(1):14874. doi: 10.1038/s41598-017-14889-6.

Autor corespondent:

Maria Lungu, medic rezident, anul I,
specialitatea Reumatologie,
IMSP SCR Timofei Moşneaga,
tel.: +37368565193
e-mail: lungu9981@gmail.com

HIPERTRIGLICERIDEMIA SEVERĂ LA ADULȚI – CONSIDERAȚII DE MANAGEMENT ÎNTR-UN CAZ CLINIC RAR

Lidia MAIDANSCHI¹, Mariana PODUREAN¹,
Nicanor MAIDANSCHI², Cătălina OLARU-STĂVILĂ¹,
Eugen TCACIUC¹

¹Disciplina de gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).16](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).16)

Rezumat

Pancreatita acută indusă de hipertrigliceridemie (HTG-PA) este o urgență medicală care necesită diagnostic precoce și tratament rapid pentru a preveni complicațiile grave și recurențele. Scopul lucrării este de a explora, printr-un caz clinic deosebit de rar, etiologia, patofiziologia, diagnosticul și strategiile de gestionare a hipertrigliceridemiei severe la adulți. Se prezintă un caz clinic rar de hipertrigliceridemie severă din cadrul Clinicii de Gastroenterologie a USMF „Nicolae Testemițanu”, abordat prin prisma actualelor posibilități de management conform literaturii de specialitate. Pacientul în vârstă de 44 de ani este diagnosticat în 2024 cu o formă severă de hipertrigliceridemie (TG > 40 mmol/l), hipercolesterolemie (Cholesterol total > 6.0 mmol/l), fără creșteri ale amilazei sau lipazei, dar cu date imagistice de hepatosplenomegalie, steatoză avansată și fibroză hepatică moderată. Este cunoscut din antecedente cu episoade de PA complicată cu pancreonecroză, fără stabilirea etiologiei. Tratamentul cu plasmafereză a redus rapid trigliceridele, dar fără efect pe termen lung, iar terapia hipolipemiantă combinată s-a dovedit a fi insuficientă pentru evitarea noilor complicații. Astfel, ulterior, pacientul a prezentat un episod de pancreatită acută (PA) complicată cu necroză pancreatică. S-a recomandat testarea genetică și screeningul rudelor pentru posibilitatea inițierii noilor metode terapeutice. Cazul prezentat subliniază că diagnosticul precoce și terapiile emergente pentru hipertrigliceridemia severă sunt vitale în prevenirea complicațiilor pancreatice. Mai mult, cazul ilustrează complexitatea gestionării HTG-PA recurente, evidențiind rolul plasmaferezei ca metodă esențială pentru un management rapid și eficient.

Cuvinte-cheie: hipertrigliceridemie severă, pancreatită acută, plasmafereză

Summary

Severe hypertriglyceridemia in adults-management considerations in a rare clinical case

Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis (HTG-AP) is a medical emergency requiring early diagnosis and rapid treatment to prevent severe complications and recurrences. The objective of this study is to explore, through a particularly rare clinical case, the etiology, pathophysiology, diagnosis, and management strategies for severe hypertriglyceridemia in adults. We present a rare clinical case of severe hypertriglyceridemia from the Clinic of Gastroenterology at USMF „Nicolae Testemițanu,” analyzed in light of current management possibilities according to specialized literature. A 44-year-old patient was diagnosed in 2024 with severe hypertriglyceridemia (TG > 40 mmol/l) and hypercholesterolemia (Total Cholesterol > 6.0 mmol/l). Amylase or lipase levels were not elevated, but imaging revealed

hepatosplenomegaly, advanced steatosis, and moderate liver fibrosis. The patient had a history of PA episodes complicated by pancreonecrosis, with an unspecified etiology. Plasmapheresis rapidly reduced triglycerides, but without a sustained long-term effect, and combined lipid-lowering therapy proved insufficient to prevent further complications. Subsequently, the patient presented with an episode of acute pancreatitis (PA) complicated by pancreatic necrosis. Genetic testing and family screening were recommended to consider initiating new therapeutic methods. This case highlights that early diagnosis and emerging therapies for severe hypertriglyceridemia are vital for preventing pancreatic complications. Furthermore, it illustrates the complexity of managing recurrent HTG-AP, emphasizing the essential role of plasmapheresis for rapid and effective management. **Keywords:** severe hypertriglyceridemia, acute pancreatitis, plasmapheresis

Резюме

Тяжелая гипертриглицеридемия у взрослых – подходы к лечению в редком клиническом случае

Острый панкреатит, вызванный гипертриглицеридемией (ГТГ-ОП), является неотложным состоянием, требующим ранней диагностики и быстрого лечения для предотвращения серьезных осложнений и рецидивов. Целью работы является изучение, на примере особо редкого клинического случая, этиологию, патофизиологию, диагностику и стратегии ведения тяжелой гипертриглицеридемии у взрослых. Представлен редкий клинический случай тяжелой гипертриглицеридемии из Клиники гастроэнтерологии Государственного университета медицины и фармации имени Николае Тестемиțану, рассмотренный с позиций современных возможностей лечения согласно специализированной литературе. У 44-летнего пациента в 2024 году была диагностирована тяжелая гипертриглицеридемия (ТГ > 40 ммоль/л) и гиперхолестеринемия (общий холестерин > 6,0 ммоль/л). Примечательно, что уровни амилазы или липазы не были повышены, но данные визуализирующих исследований указывали на гепатоспленомегалию, выраженный стеатоз и умеренный фиброз печени. Из анамнеза известно об эпизодах острого панкреатита (ОП), осложненных панкреонекрозом, без установленной этиологии. Лечение с помощью плазмафереза быстро снизило уровень триглицеридов, но без долгосрочного эффекта, а комбинированная гиполипидемическая терапия оказалась недостаточной для предотвращения новых осложнений. Впоследствии, в апреле 2025 года, у пациента развился очередной эпизод ОП, осложненный

некрозом поджелудочной железы. Было рекомендовано генетическое тестирование и скрининг родственников для рассмотрения возможности начала новых терапевтических методов. Представленный случай подчеркивает, что ранняя диагностика и новые методы лечения тяжелой гипертриглицеридемии имеют жизненно важное значение для предотвращения панкреатических осложнений. Более того, он демонстрирует сложность ведения, рецидивирующего ГТГ-ОП, подчеркивая существенную роль плазмафереза для быстрого и эффективного лечения.

Ключевые слова: тяжелая гипертриглицеридемия, острый панкреатит, плазмаферез

Introducere

Hipertrigliceridemia (HTG), definită ca niveluri patologice crescute ale trigliceridelor (TG) în sânge, reprezintă o tulburare metabolică larg răspândită, adesea identificată în contextul evaluării riscului cardiovascular. HTG este nu doar un marker de risc pentru bolile cardiovasculare aterosclerotice, ci, la concentrații foarte ridicate, poate deveni o cauză majoră a pancreatitei acute (PA), o afecțiune severă și potențialmente letală [10]. Recunoașterea clinică timpurie a pancreatitei induse de HTG este esențială pentru instituirea unei terapii adecvate și pentru prevenirea recurențelor [5].

Scopul lucrării este de a ilustra un caz clinic rar întâlnit și de a oferi o sinteză narativă actualizată privind etiologia, patofiziologia, diagnosticul și strategiile de management ale hipertrigliceridemiei severe la adulți, cu un accent special pe prevenția și abordarea terapeutică a formelor de HTG-PA.

Materiale și metode

Pe baza literaturii științifice disponibile în bazele de date PubMed, Web of Science, Cochrane și UpToDate au fost analizate date privind prevalența, mecanismele patogene, diagnosticul și tratamentul hipertrigliceridemiei severe la adulți și HTG-PA. Este inclusă, de asemenea, analiza unui caz clinic rar observat în cadrul Clinicii de Gastroenterologie a USMF „Nicolae Testemițanu”, a unui pacient tânăr, care a fost diagnosticat primar cu HTG-PA.

Rezultate

Prezentarea cazului clinic

Pacient în vârstă de 44 de ani, se prezintă în decembrie 2024 cu acuze de dureri abdominale ușoare cu caracter de jenă în hipocondrul stâng. Din istoricul bolii se cunoaște cu diagnosticul de pancreatită cronică latentă, în 2007 a suportat un episod de PA complicată cu pancreonecroză, tratată chirurgical. Ulterior, pe parcursul anilor, se mai repe-

tă câteva episoade de pancreatită acută, cu formare de chist parapancreatic. Din 2019 este la evidență cu boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice. Periodic în analiza biochimică se specifică despre compoziția chiloasă a sângelui, dar nu este prelevată lipidograma desfășurată. În 2023 lipidograma desfășurată denotă date de hiperlipidemie, colesterol total – 5.97 mmol/l (norma 0-5.2 mmol/l), HDL – 1.86 mmol/l (norma 1.15-1.55 mmol/l), LDL – 3.39 mmol/l (norma 0-4.11 mmol/l), TG – 11.3 mmol/l (norma 0-2.3 mmol/l). Tratament hipolipemiant nu urmează și nu este evaluat privind riscul cardiovascular. În anul 2024 este consultat de gastroenterolog, care indică efectuarea tomografiei computerizate abdominale. Aceasta relevă semne imagistice de hepatosplenomegalie de grad pronunțat, steatoză hepatică avansată, inflexiunea colecistului. La examenul elastografic se prezintă date de rigiditate hepatică, ceea ce corespunde gradului de fibroză F3 (11.7kPa). Astfel, pacientul este direcționat în Clinica de Gastroenterologie a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Din anamneza eredocolaterală se cunoaște că tatăl pacientului a decedat la o vârstă relativ tânără de patologie cardiovasculară, iar la unul din cei doi fii de vârstă adolescentină au fost determinate niveluri crescute ale TG și colesterolului total.

La examenul obiectiv se determină xantelasme, tensiunea arterială 140/80 mmHg, frecvența contracțiilor cardiace 76 b/min., abdomen mărit ușor în volum pe seama țesutului adipos subcutanat, moale, indolor, ficatul la rebordul costal drept, consistență semielastică, cu un indice de masă corporală (IMC) 29.5.

În urma investigațiilor biochimice se determină HTG severă– TG 40.29 mmol/l (norma 0-2.3 mmol/l), hipercolesterolemie – Colesterol total 7.60 mmol/l (norma 0-5.2 mmol/l), LDL-C 3.66 mmol/l (norma 0-4.11 mmol/l), fără date de hiperamilazemie și hiperlipazemie. Pacientul s-a aflat la tratament în secția hepatologie, unde s-au efectuat 2 ședințe de plasmafereză, care în scurt timp a redus nivelul TG de la 40.29 mmol/l la 7.03 mmol/l.

La externare i-a fost recomandată continuarea tratamentului cu tablete Fenofibrat, Rosuvastatină și Ezetimib. De asemenea, s-a recomandat efectuarea analizei de testare genetică prin NGS (Next Generation Sequencing) – panou de gene pentru hiperchilomicronemie/panel genetic dislipidemiei, precum: LPL, APOA5, APOC2, APOE, GPIHBP1 și LMF1, inclusiv rudelor de gradul întâi, mai ales că tatăl pacientului a decedat la o vârstă relativ tânără de patologie cardiovasculară, iar la unul din cei doi fii de vârstă adolescentină s-au determinat abnormalități ale lipidogramei.

În pofida tratamentului administrat, în luna aprilie 2025, pacientul suportă un acces de PA complicată cu pancreonecroză, confirmată prin CT a organelor abdominale cu substanță de contrast, care relevă semne pentru PA moderată Balthazar E., focar hipodens la nivelul cozii pancreatice, fără priza substanței de contrast – înalt sugestiv pentru necroza focală a parenchimului. Puseul de PA a fost menajat medicamentos cu tratament patogenetic în afara clinicii noastre.

Discuții

HTG reprezintă o cauză bine recunoscută, dar adesea subdiagnosticată a PA, în special în formele severe [15, 27]. Cazul clinic prezentat ilustrează complexitatea diagnostică și terapeutică a unui pacient cu HTG severă, confirmând atât datele din literatura de specialitate, cât și provocările clinice reale.

Datele epidemiologice indică faptul că HTG-PA afectează mai ales pacienți tineri, de sex masculin, cu antecedente de obezitate sau diabet zaharat, ceea ce corespunde profilului pacientului nostru. Pancreatita acută poate surveni chiar și în absența markerilor inflamatori pancreatici clasici (amilază, lipază), în special în prezența serului chilos, cum s-a observat și în acest caz [15].

Prevalența HTG-PA variază între 1% și 35% din toate cazurile de PA și poate ajunge la 56% în timpul sarcinii [27]. Există diferențe demografice între pacienții cu HTG-PA și cei cu alte cauze de pancreatită. Studiile arată o prevalență globală stabilă a HTG la pacienții cu PA, dar o creștere notabilă în China, posibil legată de factori socio-economici și dietetici [20, 24]. HTG-PA apare preponderent la vârsta medie (41,5 ani, comparativ cu 50,3 ani la pacienții cu alte cauze de PA), afectând mai frecvent bărbații tineri (68,7%) [26], cu antecedente de obezitate (57% vs. 34%) sau diabet (38% vs. 17%) [15].

Cauzele HTG pot fi *primare* (genetice), precum chilomicronemia familială (deficit de lipoproteinlipază) [13, 14, 16] sau HTG familială, sau *secundare*, datorate unor condiții dobândite: diabet zaharat slab controlat [4], obezitate, sindrom metabolic, hipotiroidism, insuficiență renală cronică, sindrom nefrotic, anumite medicamente (estrogeni, tamoxifen, propofol, retinoizi, diuretice tiazidice, beta-blocante, glucocorticoizi, antipsihotice atipice [5]), sarcina, consum excesiv de alcool sau dietă bogată în carbohidrați rafinați și grăsimi saturate [3, 19]. În cazul pacientului nostru, se suspectează o cauză primară, necesitând investigații suplimentare.

Riscul de HTG-PA severă crește odată cu numărul episoadelor anterioare de PA [24, 27], iar gradul de creștere al TG se corelează cu severitatea pancreatitei [25]. Totodată, alți factori precum activitatea lipazei

pancreatice, eficiența eliminării acizilor grași liberi și severitatea leziunilor pancreatice pot influența evoluția bolii [11, 12, 17].

Mecanismul fiziopatologic implică hidroliza excesivă a TG de către lipaza pancreatică, generând acizi grași liberi toxici pentru celulele acinare și endoteliul vascular, cu efecte inflamatorii, edem, ischemie și necroză. Chilomicronii pot obstrua microcirculația pancreatică, intensificând ischemia și leziunile tisulare [17, 25].

Simptomele inițiale sunt cele clasice pentru PA: durere epigastrică severă, greață, vărsături [23]. Semnele specifice HTG pot include xantoame eruptive, hepatosplenomegalie și lipemie retinalis [15]. Diagnosticul se bazează pe investigații biochimice și imagistice [23], iar la valori mari ale TG, serul devine lăptos, ceea ce poate interfera cu evaluarea de laborator, așa cum s-a observat și la pacientul nostru.

Managementul HTG severă și al HTG-AP necesită intervenție rapidă. Plasmafereza e metoda rapidă și eficientă de primă intenție pentru a reduce drastic TG [26]. Dacă nu e disponibilă sau tolerată, se poate administra insulină intravenoasă [3, 22]. Pe termen lung, fibrații (exemplu fenofibratul) sunt terapia de primă linie pentru scăderea TG (50-70%) și reducerea riscului de pancreatită [18, 26]. Eficacitatea altor medicamente hipolipemiente tradiționale poate fi limitată în cazul TG foarte mari [15]. Acizii grași omega-3 pot fi folosiți ca terapie adjuvantă, iar dacă TG rămân ridicate, se poate adăuga icosapent etil [8, 9, 10]. Niacina nu este recomandată de rutină din cauza riscurilor și efectelor adverse [15].

Deși pacientul a urmat terapia combinată (statine, fibrați, ezetimib), recurența unui nou episod de PA sugerează că acest caz necesită metode suplimentare de monitoring și tratament pentru prevenirea complicațiilor.

Terapii specifice pentru Sindromul Chilomicronemiei Familiale (SCF) [16] sau HTG severă genetică include inhibitorii apolipoproteinei C-III (APOC3), exemplu Olezarsen [1]. Aceste oligonucleotide antisens reduc sinteza APOC3, un inhibitor al lipazei lipoproteinice, crescând astfel clearance-ul TG. Olezarsen (80 mg subcutanat lunar) a demonstrat reduceri semnificative ale TG (la 6 luni) și o scădere dramatică a incidenței PA la pacienții cu SCF, oferind o nouă speranță pentru această afecțiune rară și severă. Volanesorsen este o altă opțiune, dar cu un profil de siguranță mai complex (trombocitopenie), iar plogasiran este în dezvoltare avansată [1]. Timp de răspuns terapeutic cu statine este 4–6 săptămâni, fibrați 6–8 săptămâni și olezarsen 40% reducere în 5 săptămâni. Complicațiile HTG-AP pot fi colecțiile acute de lichid necrotic și necroza pancreatică care se dezvoltă în 29%–35% [6]. Insuficiența exocrină

și endocrină pancreatică pot afecta semnificativ calitatea vieții acestor pacienți, preponderant de vârstă tânără [7].

De remarcat este faptul că recurențele PA pot apărea chiar și în condiții de tratament hipolipemiant activ, ceea ce subliniază importanța monitorizării stricte, a aderenței la terapie și a screeningului genetic acolo unde este cazul [26].

Concluzii

HTG-PA este o entitate clinică severă, dar potențialmente prevenibilă și tratabilă, dacă este recunoscută și abordată precoce [26]. Cazul prezentat evidențiază importanța evaluării etiologice extinse, în special la pacienții tineri cu istoric recurent de PA și valori foarte crescute ale TG. Aspectele clinice și evolutive ale pacientului confirmă datele din literatura de specialitate, potrivit cărora HTG-PA afectează preponderent bărbați tineri, cu teren metabolic predispozant [15]. Absența modificărilor clasice ale markerilor pancreatici, în prezența unui ser chilos, subliniază necesitatea vigilenței clinice sporite în astfel de cazuri.

Plasmafereza s-a dovedit eficientă pentru reducerea rapidă a TG și prevenirea complicațiilor acute [26]. Cu toate acestea, în formele recurente sau refractare, abordarea trebuie să includă evaluarea genetică și luarea în considerare a terapiilor inovatoare, cum ar fi inhibitorii APOC3 [1]. Managementul HTG necesită o abordare multidisciplinară și individualizată, combinând optimizarea factorilor de stil de viață, screeningul lipidic activ, urmărirea familială, terapia farmacologică convențională și utilizarea noilor clase de agenți hipolipemianți (inhibitori APOC3) în formele genetice confirmate, pentru a reduce riscul de recurență și complicații amenințătoare de viață [15, 25]. Rolul acizilor grași omega-3 în prevenție rămâne un subiect de interes, cu studii variate [2, 10].

Acest caz subliniază necesitatea unui sistem de monitorizare continuă și a educației pacientului pentru prevenirea complicațiilor pe termen lung [21, 23]. De asemenea, el reiterează valoarea testării genetice în diagnosticarea corectă a formelor rare de dislipidemie, esențială pentru alegerea tratamentului optim. Integrarea testării genetice și a terapiilor inovatoare poate schimba semnificativ prognosticul acestor pacienți.

Lista abrevierilor

BCVA – Boli cardiovasculare aterosclerotice;
HTG – Hipertrigliceridemie;
HTG-PA – Pancreatită acută indusă de hipertrigliceridemie;
LDL-C – Colesterol lipoproteină cu densitate joasă;

LPL – Lipoprotein lipază;
SCF – Sindromul chilomicronemiei familiale;
TG – Trigliceride;
BL – Bilirubina totală;
APOC3 – Apolipoproteina C-III;
NGS – Next Generation Sequencing

Mulțumiri

Aducem mulțumiri tuturor colegilor care au contribuit la realizarea acestui articol.

Declarație de conflict de interese

Autorii declară absența conflictelor de interese.

Bibliografie

1. AHMAD, Z., PORDY, R., RADER, D.J. et al. Inhibition of Angiopoietin-Like Protein 3 With Evinacumab in Subjects With High and Severe Hypertriglyceridemia. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(2): 193-205.
2. ALBERT, C.M., COOK, N.R., PESTER, J. et al. Effect of Marine Omega-3 Fatty Acid and Vitamin D Supplementation on Incident Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2021, 325(11): 1061-1072.
3. ALI, A.S. Insulin can be used to treat severe hypertriglyceridaemia in pregnant women without diabetes. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(2): e239922.
4. ASCEND STUDY COLLABORATIVE GROUP, BOWMAN, L., MAFHAM, M. et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*, 2018, 379(16): 1540-1550.
5. ASHFAQ, A., THALAMBEDU, N., ATIQ, M.U. Acute Pancreatitis Secondary to Pembrolizumab-Induced Hypertriglyceridemia. *Cureus*, 2023, 15(5): e38315.
6. BÁLINT, E.R., FÜR, G., KISS, L. și alții. Evaluarea evoluției pancreatitei acute în lumina etiologiei: o revizuire sistematică și o meta-analiză. *Sci Rep*, 2020;10(1):17936.
7. BERBERICH, A.J., ZIADA, A., ZOU, G.Y., HEGELE, R.A. Conservative management in hypertriglyceridemia-associated pancreatitis. *J Intern Med*, 2019, 286(6): 644-651.
8. BHATT, D.L., STEG, P.G., MILLER, M. et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 11-22.
9. BHATT, D.L., STEG, P.G., MILLER, M. et al. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(21): 2791-2802.
10. BIRD, J.K., CALDER, P.C., EGGERSDORFER, M. The Role of n-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiovascular Disease Prevention, and Interactions with Statins. *Nutrients*, 2018, 10(10): 1402.
11. BJÖRNSON, E., ADIELS, M., GUMMESSON, A. et al. Quantifying Triglyceride-Rich Lipoprotein Atherogenicity, Associations With Inflammation, and Implications for Risk Assessment Using Non-HDL Cholesterol. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 84(12): 1328-1340.
12. BJÖRNSON, E., ADIELS, M., TASKINEN, M.R. et al. Triglyceride-rich lipoprotein remnants, low-density lipoproteins, and risk of coronary heart disease: a UK Biobank study. *Eur Heart J*, 2023, 44(41): 4186-4198.

13. BLOM, D.J., O'DEA, L., DIGENIO, A. et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(5): 1234-1243.
14. BRULARD, D., CAPLIN, J., LABBÉ, A. et al. Long-term efficacy and safety of alipogene tiparvovec in lipoprotein lipase deficiency: a pooled analysis of three studies. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 102.
15. CHAIT, A., ECKEL, R.H. The Chylomicronemia Syndrome Is Most Often Multifactorial: A Narrative Review of Causes and Treatment. *Ann Intern Med*, 2019, 170(9): 626-634.
16. Chylomicronemia Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 593931.
17. DAI, J., JIANG, M., HU, Y. et al. Dysregulated SREBP1c/miR-153 signaling induced by hypertriglyceridemia worsens acute pancreatitis and delays tissue repair. *JCI Insight*, 2021, 6(2): e145022.
18. DAS PRADHAN, A., GLYNN, R.J., FRUCHART, J.C., et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*, 2022, 387(20): 1923-1934.
19. DRON, J.S., WANG, J., CAO, H. et al. Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. *J Clin Lipidol*, 2019, 13(1): 80-87.
20. IANNUZZI, J.P., KING, J.A., LEONG, J.H. și alții. Incidența globală a pancreatitei acute este în creștere în timp: o analiză sistematică și o meta-analiză. *Gastroenterology*, 2022;162(1):122-134.
21. LUO, X., LI, X., LAI, X. et al. Triglyceride lowering in patients with different severities of hypertriglyceridaemia-associated acute pancreatitis: secondary analysis of a multicentre, prospective cohort study. *BMJ Open Gastroenterol*, 2025, 12(1): e001306.
22. MARIĆ, N., MAČKOVIĆ, M., BAKULA, M. et al. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis treated with continuous insulin infusion-Case series. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022, 96(2): 139-145.
23. MEDEROS, M.A., REBER, H.A., GIRGIS, M.D. Pancreatită acută: o revizuire. *JAMA*, 2021;325(4):382-390.
24. MUNIGALA, S., ALMASKEEN, S., SUBRAMANIAM, D.S. și colab. Recidivele pancreatitei acute cresc riscul pe termen lung de cancer pancreatic. *Am J Gastroenterol*, 2023;118(4):727-737.
25. PASCUAL, I., SANAHUJA, A., GARCÍA, N. et al. Association of elevated serum triglyceride levels with a more severe course of acute pancreatitis: Cohort analysis of 1457 patients. *Pancreatology*, 2019, 19(5): 623-628.
26. RAWLA, P., SUNKARA, T., THANDRA, K.C., GADUPUTI, V. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. *Clin J Gastroenterol*, 2018, 11(5): 441-448.
27. SANCHEZ, R.J., GE, W., WEI, W. et al. The association of triglyceride levels with the incidence of initial and recurrent acute pancreatitis. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1):72.

Autor corespondent:

Lidia Maidanschi, medic rezident,
Disciplina de gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.:+37379990282,
e-mail: lidiamaidanschi@gmail.com

TUBERCULOZA ȘI PATOLOGIA TRACTULUI GASTROINTESTINAL

Alina MALIC, Adriana NIGULEANU,
Tatiana OSIPOV, Evelina LESNIC

Disciplina de pneumologie și alergologie, IP USMF
Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).17](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).17)

Rezumat

Printre bolile cronice care însoțesc tuberculoza pulmonară, bolile tractului gastrointestinal ocupă un loc central. A fost realizată analiza bibliografică a literaturii științifice referitoare la evoluția tuberculozei la pacienți cu patologia tractului gastro-intestinal publicate în ultimii 5 ani, cu utilizarea portalurilor de căutare ScienceDirect, Pubmed, Library Genesis, Medscape. Cele mai frecvente boli au fost: gastrita, ulcerul gastric și ulcerul duodenal, duodenita, tuberculoza. Combinația acestor boli creează noi stări complexe care complică diagnosticul și tratamentul. Simptomele disfuncției organelor digestive la pacienții cu TB în timpul tratamentului sunt de obicei interpretate ca un efect secundar al medicamentelor antituberculoase, ceea ce determină recunoașterea tardivă a bolilor organelor digestive. Incidența tuberculozei la pacienții cu ulcer gastric și duodenal este de 6-9 ori mai mare, iar secvența inversă a bolilor apare de 2-4 ori mai des decât în restul populației. Pacienții cu ulcer gastric și duodenal sunt considerați indivizi cu risc crescut de TB. Printre acești pacienți, TB pulmonară afectează cel mai frecvent bărbații cu vârsta cuprinsă între 30 și 50 de ani. La majoritatea pacienților, ulcerul gastric și duodenita preced TB pulmonară, iar la 1/3 dintre ei se dezvoltă pe fundalul acesteia.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, maladiile tractului gastrointestinal, ulcer gastric, ulcer duodenal, gastrita, duodenita, tratamentul antituberculos

Summary

Tuberculosis and pathology of the gastro-intestinal tract

Among the chronic diseases accompanying pulmonary tuberculosis, diseases of the gastrointestinal tract occupy a central place. A bibliographic analysis of the scientific literature on the course of tuberculosis in patients with gastro-intestinal tract pathology published in the last 5 years was carried out, using the search portals ScienceDirect, Pubmed, Library Genesis, Medscape. The most common are: gastritis, gastric ulcer and duodenal ulcer, duodenitis, tuberculosis. The combination of these diseases creates new complex conditions that complicate diagnosis and treatment. Symptoms of digestive organ dysfunction in patients with TB during treatment are usually interpreted as a side effect of antituberculosis drugs, which leads to late recognition of diseases of the digestive organs. The incidence of tuberculosis in patients with gastric and duodenal ulcers is 6-9 times higher, and the reverse sequence of diseases occurs 2-4 times more often than in the rest of the population. Patients with gastric and duodenal ulcers are considered individuals at increased risk of TB. Among these patients, pulmonary TB most often affects men between the ages of 30 and 50. In most patients, gastric ulcer and duodenitis precede pulmonary TB, but in 1/3 of them it develops against its background.

Keywords: tuberculosis, gastro-intestinal tract diseases, gastric ulcer, duodenal ulcer, gastritis, duodenitis, antituberculosis treatment

Резюме

Туберкулез и патология желудочно-кишечного тракта

Среди хронических заболеваний, сопровождающих туберкулез легких, наиболее часто встречаются заболевания желудочно-кишечного тракта. Был проведен библиографический анализ научной литературы по течению туберкулеза у больных с патологией желудочно-кишечного тракта, опубликованной за последние 5 лет, с использованием поисковых порталов ScienceDirect, Pubmed, Library Genesis, Medscape. Наиболее распространенными являются: гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, дуоденит, туберкулез. Сочетание этих заболеваний создает новые сложные состояния, затрудняющие диагностику и лечение. Симптомы нарушения функции органов пищеварения у больных туберкулезом во время лечения обычно трактуются как побочный эффект противотуберкулезных препаратов, что приводит к позднему распознаванию заболеваний органов пищеварения. Заболеваемость туберкулезом у больных язвой желудка и двенадцатиперстной кишки в 6-9 раз выше, а обратная последовательность заболеваний встречается в 2-4 раза чаще, чем у остальной части населения. Больные язвой желудка и двенадцатиперстной кишки считаются лицами с повышенным риском заболевания туберкулезом. Среди этих больных туберкулезом легких чаще всего болеют мужчины в возрасте от 30 до 50 лет. У большинства больных язва желудка и дуоденит предшествуют туберкулезу легких, но у 1/3 из них он развивается на его фоне.

Ключевые слова: туберкулез, заболевания желудочно-кишечного тракта, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, гастрит, дуоденит, противотуберкулезное лечение

Introducere

Printre bolile cronice nespecifice, care însoțesc tuberculoza pulmonară, bolile sistemului digestiv ocupă un loc central, cu rata de 38-41%, cele mai frecvente fiind gastrita, ulcerul gastric, ulcerul duodenal și duodenita. Combinația tuberculozei și maladiilor digestive creează afecțiuni complexe noi cu manifestări pronunțate, dificil de diagnosticat și tratat. Apariția simptomelor de disfuncție a sistemului digestiv la pacienții cu tuberculoză în timpul

tratamentului este de obicei interpretată ca un efect secundar al medicamentelor antituberculoase, ceea ce determină recunoașterea tardivă a bolilor gastro-intestinale [2, 16].

Incidența tuberculozei la pacienții cu ulcer gastric și ulcer duodenal este de 6-9 ori mai mare [3, 10]. Pacienții cu ulcer peptic al stomacului și duodenului sunt incluși în grupul cu vigilență sporită privind tuberculoza. Printre acești pacienți, bărbații cu vârstă cuprinsă între 30 și 50 de ani sunt mai predispuși pentru dezvoltarea tuberculozei pulmonare [34, 37, 40].

La sfârșitul secolului al XIX-lea, a apărut concep-tul de „dispepsie pretuberculoasă”. Acest fenomen a fost relatat de unii pacienți cu diagnostic neclar, care menționau pierderea persistentă a poftei de mâncare, scăderea ponderală, disconfort în regiunea epigastrică, care solicitau asistența medicală de ani de zile, dar ulterior au fost diagnosticați cu tuberculoză pulmonară. Deja la acea vreme, se presupunea că fenomenele dispeptice la pacienții cu tuberculoză sunt asociate cu tulburări funcționale ale stomacului. La rândul lor, modificările funcției sale secretorii și ale structurii mucoasei, creșterea producției de histamină endogenă și efectul medicamentelor antituberculoase asupra mucoasei gastrice sunt factori care contribuie la apariția și dezvoltarea ulcerului peptic la pacienții cu tuberculoză [11, 15, 26].

Natura evoluției ulcerului peptic la pacienții cu tuberculoză depinde de subsecvența apariției bolilor. Dacă tuberculoza este boala primară, atunci ulcerul peptic apare cu simptome ușoare și este rareori complicat de sângerare, perforație sau malignitate. Dimpotrivă, ulcerul peptic care s-a dezvoltat înainte de tuberculoză se caracterizează printr-o evoluție mai acută și simptome avansate. Tabloul clinic al tuberculozei pulmonare la pacienții cu ulcer peptic este caracterizat printr-o tendință de progresare și dezvoltare a formelor distructive cronice, perioade mai lungi de exacerbare a bolii [23, 31].

Gastrita atrofică este asociată în principal cu procese cronice în plămâni la pacienții de vârstă mijlocie și vârstnici. Acestea se manifestă prin slăbiciune severă, pierderea poftei de mâncare, sindrom astenoneurotic. Sunt frecvente eructațiile, greața și senzația de plenitudine în stomac. Tinerii cu tuberculoză pulmonară primar depistată și forme antrale de gastrită cronică sunt mai predispuși la sindroame de aciditate (arsuri la stomac, eructații acide, greață) [12, 18]. Manifestările clinice ale duodenitei cronice sunt similare cu simptomele ulcerului duodenal. Durerea care apare la 1-2 ore după masă poate fi însoțită de greață și eructații, sunt caracteristice tulburările vegetative [7, 13, 20]. Dificultăți semnificative în tratamentul pacienților cu tuberculoză sunt determinate de combinarea acesteia cu ulcerul peptic.

La majoritatea pacienților, ulcerul peptic precede tuberculoza, iar la 1/3 dintre ei se dezvoltă pe fondul acesteia. Apariția tuberculozei la pacienții cu ulcer peptic se datorează tulburărilor neurohumorale severe și tulburărilor metabolice cauzate de exacerbări frecvente [13, 16, 21, 36]. Modificările proceselor de absorbție, metabolismul vitaminelor, funcțiile secretorii și motorii ale tractului gastrointestinal după rezecția gastrică reduc rezistența organismului și creează premise pentru dezvoltarea unei boli secundare. Factorii predispozanți pentru formarea ulcerului la pacienții cu tuberculoză pulmonară sunt afectarea circulației sangvine în stomac și duoden, dezvoltarea hipoxiei tisulare și a hipercapniei, scăderea capacității regenerative a membranei mucoase și deficitul imunității locale. Semnificația tulburărilor funcționale ale tractului gastrointestinal este incontestabilă [8, 18, 24, 25].

Utilizarea pe termen lung a medicamentelor antituberculoase are, de asemenea, un efect advers. Diverse tulburări ale homeostaziei imune joacă un rol important în patogeneza tuberculozei, a ulcerului peptic și a combinării acestora, în special la pacienții cu simptome pronunțate de exacerbare a bolilor, pe termen lung, cu evoluție recurentă [32, 39].

Scopul cercetării

Studierea particularităților evoluției clinice, toleranței medicamentoase și eficacității tratamentului la pacienți cu tuberculoza și patologia tractului gastrointestinal.

Materiale și metode

Pentru realizarea scopului specificat, a fost efectuată căutarea inițială a literaturii științifice de specialitate, identificate de portalul de căutare Google Search și din bazele de date Sciencedirect, Pubmed, Library Genesis, Medscape. Criteriile de selectare a articolelor au inclus cuvintele-cheie: tuberculoza, patologia tractului gastrointestinal, ulcer gastric, ulcer duodenal, duodenita, gastrita, tratament antituberculos. Pentru selectarea avansată a surselor bibliografice, au fost aplicate următoarele filtre: articole cu text integral, articole în limba engleză, articole publicate în special pe perioada 2019-2025, cu prevalență în ultimii 5 ani. Au fost selectate 41 de articole originale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză, care conțineau informații relevante și concepte contemporane despre evoluția tuberculozei la pacienți cu patologia tractului gastrointestinal. Informația din publicațiile incluse în bibliografie a fost adunată, clasificată, evaluată și sintetizată, evidențiind particularitățile evoluției clinice și eficacității tratamentului la pacienți cu tuberculoză și boli gastrice.

Rezultate și discuții

Frecvența semnificativă a acestor combinații de boli – tuberculoza și patologia tractului gastro-intestinal se explică nu numai prin factorii patogenetici și efectele adverse ale medicamentelor asupra tractului gastrointestinal al pacienților cu tuberculoză, ci și prin prevalența factorilor sociali și comportamentali agravanți în rândul acestora [26, 33, 40]. Cele mai periculoase perioade în ceea ce privește dezvoltarea tuberculozei pulmonare sunt primii 5-10 ani de existență a ulcerului peptic sau perioada imediat următoare tratamentului chirurgical al acestuia. Rezecția gastrică promovează activarea sau dezvoltarea tuberculozei în 2-16% din cazuri. Particularitatea manifestării clinice și prognosticul depind de subsecvența dezvoltării bolii. Ulcerul peptic, existând ca o boală primară, se caracterizează printr-o severitate mai mare a simptomelor. Combinarea în toate cazurile agravează evoluția ambelor boli [5, 11, 28, 30]. Tuberculoza pulmonară, care apare în combinație cu ulcerul peptic, chiar și cu depistarea timpurie, se caracterizează printr-o tendință la progresie, distrugerea țesutului pulmonar și dezvoltarea unui proces fibro-cavitar. Progresia este lentă, dar persistentă. Recuperarea se caracterizează prin formarea unor modificări reziduale mai pronunțate. La pacienți cu maladiile gastrice, rezistența micobacteriilor față de preparatele anti-tuberculoase și toleranța lor insuficientă sunt identificate mai des [29, 33]. Tuberculoza este deosebit de nefavorabilă în apariția sa primară la persoanele în vârstă, în cazurile de localizare a leziunilor ulcerative în stomac, în combinație cu alte boli cronice. În cazul tuberculozei la persoanele care au suferit rezecție gastrică este tipică o tendință de progresie rapidă cu apariția multiplelor modificări distructive și diseminare bronhogenă [17, 20].

Ulcerul peptic în combinație cu tuberculoza apare în două variante de evoluție clinică. În apariția sa primară în perioadele de exacerbare, acesta se caracterizează printr-o evoluție mai severă, cu manifestări clinice pronunțate. Simptomul principal este durerea în regiunea epigastrică, caracterizată prin intensitate, periodicitate, ritm, asociată cu aportul alimentar și localizarea leziunii. Durerea precoce după masă sub procesul xifoid, cu posibilă iradiere în spatele sternului, în jumătatea stângă a toracelui, este tipică pentru ulcerul secțiunilor cardiace și subcardiace ale stomacului. Sunt frecvente greața și eructațiile. Durerea paroxistică în jumătatea dreaptă a epigastrului, însoțită de greață, este tipică unui ulcer piloric [17, 26, 29, 41]. Durerea în jumătatea dreaptă a regiunii epigastrice care iradiază spre spate, în jumătatea dreaptă a toracelui sau în hipocondrul drept este tipică unui ulcer antral și ulcer duodenal.

Durerea de intensitate variabilă apare la 1-3 ore după masă, pe stomacul gol, noaptea. Vărsăturile sunt posibile în punctul culminant al durerii. Se observă o sezonalitate pronunțată a exacerbărilor. Palparea relevă rezistență a mușchilor abdominali, sensibilitate punctuală în zona de proiecție a stomacului și duodenului [9]. În cazurile de tuberculoză, ulcerul peptic se caracterizează printr-o evoluție cu manifestările clinice reduse. Sindromul durerii și fenomenele dispeptice sunt adesea slab exprimate. Periodicitatea durerii și legătura acesteia cu aportul alimentar pot fi absente. Boala se manifestă adesea prin simptome ale complicațiilor dezvoltate: sângerare, penetrare, perforație, periviscerită, stenoza pilorică, malignitate. La pacienții cu o combinație de boli, cel mai adesea se detectează o creștere a funcției secretorii a stomacului. Cu toate acestea, în cazurile de ulcer peptic pe fondul tuberculozei cu evoluție cronică, se observă mai des niveluri normale sau reduse de acid clorhidric. Tipul hipokinetic este cel mai caracteristic pentru funcția motorie a stomacului. Ulcerul peptic este deosebit de nefavorabil la persoanele în vârstă. Modificările trofice locale pronunțate ale membranei mucoase, încetinirea proceselor reparatorii cauzează dificultăți în vindecarea defectelor ulcerative, iar simptomatologia scăzută a bolii – diagnosticul tardiv [9, 11]. În cazurile de combinație a tuberculozei pulmonare și a ulcerului peptic, tabloul clinic constă în simptome ale ambelor boli, iar slăbiciunea, tulburările de somn și apetit, tulburările autonome și pierderea în greutate sunt exprimate într-o măsură mai mare decât în evoluția lor izolată. Alte organe și sisteme sunt adesea implicate în proces [16].

Pacienții cu ulcer peptic și cei care au suferit rezecție gastrică aparțin grupului de risc pentru tuberculoză și sunt supuși unei supravegheri atente cu examen radiologic anual. Dacă prezintă simptome de intoxicație sau simptome respiratorii, este necesar să se testeze sputa pentru *Mycobacterium tuberculosis* și să se efectueze o examinare radiologică a plămânilor [1, 4, 19]. Pentru a detecta precoce bolile gastrointestinale la pacienții cu tuberculoză, datele anamnezei și ale examenului obiectiv trebuie analizate minuțios. Dacă există indicii de disfuncție a organelor digestive sau suspiciunea dezvoltării unui proces patologic la acestea, se efectuează un examen ținut. Testele tuberculinice pentru diagnosticarea tuberculozei la pacienții cu ulcer gastric și ulcer duodenal nu sunt semnificative. Pentru a stabili un diagnostic specific, este necesară identificarea *Mycobacterium tuberculosis* în spută [22, 27].

Tratamentul bolilor combinate are o serie de caracteristici, iar eficacitatea sa este mai mică decât tratamentul fiecăreia dintre ele separat. Pentru tratamentul eficient al pacienților cu procese com-

binat, este necesar, în primul rând, să se elimine exacerbarea bolii gastrointestinale și să se asigure posibilitatea unei terapii antituberculoase continue, pe termen lung și complete [3, 4, 27, 35]. Acest lucru se poate realiza prin respectarea principiilor de bază ale tratamentului complex: 1) bolile gastrointestinale concomitente cu tuberculoza nu reprezintă o contraindicație pentru prescrierea medicamentelor antituberculoase; 2) tratamentul trebuie să țină cont de caracteristicile individuale ale pacientului, să fie cuprinzător și să includă atât medicamente antituberculoase, cât și terapia pentru bolile gastrointestinale; 3) schema de tratament se construiește ținând cont de forma, stadiul, faza și prevalența procesului, starea funcțională a organelor și sistemelor, natura absorbției și metabolismului medicamentelor, rezistența la medicamente, prezența complicațiilor și a altor boli concomitente; 4) în timpul exacerbării bolilor, tratamentul se efectuează în spital; 5) în timpul exacerbării bolilor gastrointestinale, se recomandă administrarea parenterală (intramusculară, intravenoasă, intratraheală, intracavernoasă, rectală) a medicamentelor antituberculoase [35]. Tulburările severe ale proceselor de absorbție în timpul exacerbării ulcerului peptic și a rezeckiei gastrice necesită utilizarea metodelor parenterale de administrare a medicamentelor antituberculoase, creând concentrații mari în sânge și în focarele de leziuni tuberculoase; este recomandabil să se prescrie medicamente care au simultan un efect pozitiv asupra fiecăreia dintre bolile combinate; în timpul remisiunii bolilor gastrointestinale, terapia antituberculoasă se efectuează prin metode general acceptate; este posibil tratamentul ambulatoriu. La pacienții aflați în timpul unei exacerbări a bolilor, trebuie evitate, dacă este posibil, intervențiile chirurgicale extinse [14]. Terapia antituberculoasă se efectuează în conformitate cu principiile de bază. Efectele secundare ale medicamentelor antituberculoase se dezvoltă în principal în cazul utilizării lor în timpul exacerbării bolilor gastrointestinale și la utilizarea de medicamente care irită membrana mucoasă (administrarea orală de PAS, protionamidă). Acești pacienți tolerează bine streptomina, medicamentele din grupul GINK, etambutolul, cicloserina; mai rău – pirazinamida, rifampicina. Patologia concomitentă a tractului gastro-intestinal limitează semnificativ posibilitățile terapiei medicamentoase. În același timp, medicamentele antituberculoase au diverse efecte secundare asupra organismului. Utilizarea terapiei cu laser, a terapiei UHF, a câmpului electromagnetic alternativ are un efect stimulator asupra microcirculației în țesutul pulmonar, previne dezvoltarea reacțiilor adverse. În timpul unei exacerbări a ulcerului peptic și a altor boli gastrointestinale, majoritatea medicamente-

lor antituberculoase se administrează parenteral, endobronșic, limfotropic sau rectal. În tuberculoza acută sau progresivă nu trebuie efectuate operații extinse asupra tractului gastro-intestinal (intervenția endoscopică este preferabilă) [35, 38].

Pentru medicii ftiziopneumologi, principalele probleme ale tratamentului pacienților cu o combinație de ulcer peptic și tuberculoză pulmonară sunt asociate cu exacerbări frecvente ale ulcerului pe fondul terapiei specifice, ceea ce agravează semnificativ tolerabilitatea medicamentelor antituberculoase și, în unele cazuri, este motivul sistării acestora. La începutul fazei intensive de chimioterapie, rifampicina și izoniazida se administrează parenteral, combinând kanamicina în loc de etambutol, menținând în același timp administrarea orală de pirazinamidă. În faza de continuare a tratamentului, se prescriu izoniazida și rifampicina timp de 4 luni sau izoniazida și etambutolul timp de 6 luni. În aceeași fază, se combină un set de metode de impact fizic (fonoforeză, ultrasunete). Sarcinile tratării bolilor gastrointestinale: 1) ameliorarea simptomelor de exacerbare a bolii, suprimarea inflamației active a mucoasei gastrice și a duodenului, vindecarea leziunilor ulcerative; 2) prevenirea exacerbărilor, complicațiilor și recidivelor bolilor.

Terapia efectuată corect permite ameliorarea exacerbării bolii gastrointestinale în decurs de 1,5-2 luni. Baza terapiei complexe este: regim cu crearea de repaus mental și funcțional; dietă; tratament medicamentos și nemedicamentos; tratament balnear. În timpul exacerbării bolilor timp de 7-10 zile, pacientului i se recomandă semirepaus la pat; mese fracționate de cinci ori pe zi, menajante sub aspect mecanic, termic și chimic. Dieta se extinde treptat, dar chiar și în faza de remisie este necesar să se respecte regimul alimentar fracționat, cu excluderea alimentelor picante, afumate, prăjite, băuturilor alcoolice. Odată cu dezvoltarea tulburărilor funcționale ale sindromului postrezeckional în perioada postoperatorie, nutriția terapeutică trebuie să fie completă fiziologic, dar nu blândă mecanic. Trebuie evitate produsele lactate, dulciurile și alimentele iritante. Infecțiile cu *Helicobacter pylori* sunt considerate în prezent principalul factor care contribuie la dezvoltarea gastroduodenitei și a ulcerului peptic. Inflamația cauzată de aceste bacterii reduce rezistența mucoasei gastrice și duodenale, creând premise pentru creșterea factorilor de agresiune endogeni (formarea excesivă de acid și pepsină, creșterea concentrației ionilor de hidrogen cu difuzia lor inversă). Consecința este o perturbare a barierei mucoase, a circulației sangvine și a barierei acide antroduodenale. *H. pylori* este detectat în gastrită și ulcer peptic în 90-100% din cazuri [6, 7, 35, 37].

Microorganismul persistă la om o perioadă lungă de timp, provocând modificări inflamatorii și, în condiții adecvate, recidive ale procesului ulceros. Factorii predispozanți pentru dezvoltarea bolilor gastrointestinale includ: ereditatea; intoxicația alimentară; tulburările ritmului și calității nutriției; utilizarea pe termen lung a medicamentelor; efectele neuro-reflexe asupra stomacului și duodenului din partea altor organe și sisteme; suprasolicitarea neuropsihică și fizică. Terapia medicamentoasă de bază constituie antiacidele și medicamentele antisecretoarii. Acestea includ în primul rând antiacidele, caracterizate printr-un efect rapid, dar pe termen foarte scurt, de aceea sunt utilizate ca agenți simptomatici (pentru ameliorarea durerii și a tulburărilor dispeptice). Se recomandă antiacidele neabsorbabile (hidroxid de magneziu, fosfat de aluminiu, gastal, gastropharm etc.), care au inclusiv un efect învelitor, adsorbant și un anumit efect reparator. Blocantele receptorilor H₂ ranitidina (150 mg de 2 ori pe zi) și famotidina (20 mg de 2 ori pe zi) sunt utilizate ca medicamente antisecretoarii. Acestea suprimă producția de acid clorhidric și pepsină; cresc producția de mucus gastric, secreția de bicarbonat, îmbunătățesc microcirculația la nivelul membranei mucoase, normalizează motilitatea gastroduodenală. Cei mai eficienți în prezent sunt considerați inhibitorii pompei de protoni: omeprazol (20-40 mg), pantoprazol (40-80 mg), lansoprazol (30 mg). Activitatea lor antisecretoare se menține timp de 18 ore, ceea ce permite utilizarea medicamentelor o dată pe zi. Pe lângă efectul antisecretor, acest grup de medicamente are un efect antibacterian, sporind activitatea medicamentelor anti-*Helicobacter*. Terapia anti-*Helicobacter* este a doua componentă a tratamentului. Eradicarea *H. pylori* folosind medicamente antibacteriene adecvate promovează regresia modificărilor inflamatorii și ulcerative la nivelul membranei mucoase a tractului gastrointestinal, restabilirea proprietăților sale protectoare, previne complicațiile și recidivele [6, 9, 35].

Lista principală de medicamente cu acțiune anti-*Helicobacter* include metronidazol (500 mg de 3 ori pe zi), dicitrat de bismut tripotasic (120 mg de 4 ori pe zi), claritromicină (250-500 mg de 2 ori pe zi), amoxicilină (500 mg de 3 ori pe zi), tetraciclină (500 mg de 4 ori pe zi). Se recomandă opțiuni de terapie triplă de eradicare de șapte zile, cu includerea dicitratului de bismut tripotasic, metronidazolului și tetraciclinei (terapie triplă clasică) și opțiuni cu un medicament antisecretor în combinație cu un antibiotic și metronidazol. Dacă terapia este insuficient de eficientă sau evoluția bolii este complicată, se utilizează un regim de tratament cu patru componente de 7-10 zile (medicament antisecretor, dicitrat de bismut tripotasic, antibiotic, metronidazol).

Tratamentul ulterior se continuă cu un medicament antisecretor în jumătate de doză până când leziunea ulceroasă este cicatrizată, exacerbară procesului tuberculos este eliminată și este posibilă administrarea orală de medicamente antituberculoase. Schema de tratament pentru boala gastroduodenală la un pacient cu tuberculoză pulmonară este determinată în fiecare caz individual, ținând cont de încărcătura medicamentoasă și de severitatea gastritei sau ulcerului peptic. În cazul evoluției lor favorabile cu exacerbari scurte și rare, defecte ulcerative mici, se recomandă medicamente cu activitate antisecretoare mai redusă. În cazurile de simptome clinice pronunțate, defecte ulcerative mari și în prezența complicațiilor, este recomandabil să se utilizeze medicamente cu efect antisecretor pe termen lung în combinație cu cei mai eficienți agenți anti-*Helicobacter*. Eficacitatea tratamentului trebuie confirmată prin examen endoscopic cu biopsie țintită și stabilirea eradicării *H. pylori*. În tratamentul gastritei cronice cu insuficiență secretorie are loc o abordare fundamental diferită. În această formă se utilizează: agenți de terapie de substituție (suc gastric natural, betaină + pepsină etc.); medicamente care stimulează funcția secretorie a stomacului (insulină, aminofilină, preparate cu calciu); medicamente care afectează metabolismul țesuturilor, trofismul și procesele de regenerare a membranei mucoase (nucleinat de sodiu, enzime, vitamine); în cazurile de anemie megaloblastică – vitaminele B12, hidroxocobalamină, cianocobalamină [6, 9, 14, 34]. Tratamentul într-un sanatoriu este indicat pacienților cu remisie sau o stare de exacerbare în ameliorare a tuberculozei și a bolilor gastrointestinale. Tratamentul este posibil și pentru bolile stomacului și duodenului care sunt diagnosticate inițial într-un sanatoriu cu puține simptome, evoluție necomplicată și un ulcer mic. Tratamentul balnear are ca scop consolidarea rezultatelor obținute anterior, mobilizarea capacităților de adaptare ale organismului, creșterea eficienței și finalizarea pregătirii pacientului pentru activitatea profesională activă. În perioada de supraveghere, înainte de efectuarea tratamentului antituberculos, este recomandabil să se prescrie un regim alimentar, antiacide și reparator. Problema patologiei combinate a tuberculozei pulmonare cu ulcerul gastric și ulcerul duodenal nu a fost încă rezolvată și necesită eforturi comune ale medicilor de diferite specialități [34, 35].

Concluzii

1. Incidența patologiei gastrointestinale în rândul pacienților cu tuberculoză pulmonară este de 38,0-41,0%, ceea ce determină importanța sa mare ca factor de risc pentru dezvoltarea tuberculozei.

2. Cunoașterea și detectarea la timp a patologiei gastrointestinale vor reduce la minim efectele secundare ale chimioterapiei.

3. Analiza formelor clinice ale patologiei gastrointestinale a arătat diferențe semnificative de vârstă: la tineri, sub 30 de ani, a predominat patologia zonei gastroduodenale, iar la persoanele cu vârstă cuprinsă între 30 și 50 de ani – patologia zonei hepatobiliare.

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

- AMMARI, L., BERRICHE, A., KOOLI, I., MARRAKCHI, W., & CHAKROUN, M. In: *Epidemiology of tuberculosis. In Imaging of Tuberculosis* Springer. 2022. pp. 1-13.
- BAGCCHI, S. WHO's global tuberculosis report 2022. In: *The Lancet Microbe*, 2023. 4(1). e20.
- BAQUERO-ARTIGAO, F., DEL ROSAL, T., FALCÓN-NEYRA, L., FERRERAS-ANTOLÍN, L., GÓMEZ-PASTRANA, D., HERNANZ-LOBO, A., SORIANO-ARANDES, A. In: *Update on the diagnosis and treatment of tuberculosis. An Pediatr (Engl Ed)*, 2023. 98(6), 460-469. doi:10.1016/j.anpede.2023.03.009
- BI, K., CAO, D., DING, C., LU, S., LU, H., ZHANG, G., ZHANG, Y. The past, present and future of tuberculosis treatment. In: *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2022. 51(6), 657-668. doi:10.3724/zdxbyxb-2022-0454
- BI, K., ZHAO, Y., LU, S., XU, K., & ZHANG, Y. Comment on WHO Global Tuberculosis Report 2024: Progress, Challenges and Innovations for Achieving End TB Strategy by 2035. 2023. In pp. 10.1097: LWW.
- BUSTAMANTE-RENGIFO, J. A., ASTUDILLO-HERNÁNDEZ, M., & DEL PILAR CRESPO-ORTIZ, M. Effect of *Helicobacter pylori* and Helminth Coinfection on the Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis*. In: *Current Microbiology*, 2021. 78(9), 3351-3371.
- CHAKINALA, R. C., KHATRI, A. M. Gastrointestinal Tuberculosis. (2020).
- CULA, E. Noi abordări în tratamentul tuberculozei drogrezistente. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2024. 79(2), 203-205.
- ERAKSOY, H. Gastrointestinal and abdominal tuberculosis. In: *Gastroenterology Clinics*, 2021. 50(2), 341-360.
- ESTAJI, F., KAMALI, A., & KEIKHA, M. Strengthening the global Response to Tuberculosis: Insights from the 2024 WHO global TB report. In: *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 2025. 39, 100522.
- FALZON, D., MILLER, C., LAW, I., FLOYD, K., ARINAMINPATHY, N., ZIGNOL, M., KASAEVA, T. Managing tuberculosis before the onset of symptoms. In: *Lancet Respir Med*, 2025. 13(1), 14-15. doi:10.1016/s2213-2600(24)00372-2
- FERDAUS, F. Tuberculosis in the 21 st Century: A Comprehensive Global Review. In: Khulna City Medical College, 62.
- GUMENIUC, C., NIGULEANU, A., LESNIC, E., MALIC, A., & OSIPOV, T. Particularitățile tuberculozei cu multiple localizări. În: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță* (2024).
- IONESCU, S., NICOLESCU, A. C., MADGE, O. L., MARINCAS, M., RADU, M., SIMION, L. Differential diagnosis of abdominal tuberculosis in the adult—literature review. In: *Diagnostics*, 2021. 11(12), 2362.
- LEE, H., KIM, J., KIM, J., & PARK, Y.-J. Review of the global burden of tuberculosis in 2023: insights from the WHO Global Tuberculosis Report 2024. 2025.
- LESNIC, E., MALIC, M. The Role of Molecular-Genetic Assays in Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in the Republic of Moldova. In: *International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*. 2023.
- LESNIC, E., CARAIANI, O., MALIC, A., NIGULEANU, A., KULCIȚCHI, S., CORLĂTEANU, A. Similitudini și diferențe clinice și paraclinice dintre procesele infiltrative tuberculoase și nespecifice. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2022. 93(2), 258-264.
- LESNIC, E., MALIC, A., CORLĂTEANU, A. Actualități în screeningul la tuberculoză. Revista ghidurilor. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2022. 74(3), 39-42.
- LESNIC, E., MALIC, A., NIGULEANU, A., & OSIPOV, T. Videosupported Treatment as Method of Delivering the Healthcare to Tuberculosis. In: *International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*. 2023.
- LESNIC, E., MALIC, A., NIGULEANU, A., OSIPOV, T., IVANEȚ, I., GHINDA, S. Particularitățile evolutive ale tuberculozei în coinfecția cu virusul imunodeficienței umane. În: *Общественное здоровье, экономика и менеджмент в медицине*. 2023. (3 (96)), 79-86.
- LESNIC, E., MALIC, A., NIGULEANU, A., OSIPOV, T., & SEMIANIV, I. Factorii de risc de îmbolnăvire de tuberculoză pulmonară la pacienții cu diabet zaharat. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2024. (2), 15-15.
- LESNIC, E., MALIK, A., TAFUNI, O., TODORIKO, L. Impact of diabetes comorbidity on outcome of pulmonary tuberculosis. In: *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection*, 2019. 37(2), 10-15.
- MALIC, A., NIGULEANU, A., OSIPOV, T., LESNIC, E., STANCEVA, M. Particularitățile clinico-radiologice ale tuberculozei pulmonare în dependență de metodele de depistare în contextul epidemiologic actual. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2024. 79(2), 82-84.
- MALIK, A. Molecular–genetic assay results and clinical, radiological features in patients with pulmonary tuberculosis. In: *Curierul Medical*, 2016. 59(4), 2-5.
- MOLLA, Y. D., KASSA, S. A., & TADESSE, A. K. Rare case of duodenal tuberculosis causing gastric outlet obstruction, a case report. In: *International Journal of Surgery Case Reports*, 2023. 105, 108080.
- MOTTA, I., BOEREE, M., CHESOV, D., DHEDA, K., GÜNTHER, G., HORSBURGH, C. R., GUGLIELMETTI, L. Recent advances in the treatment of tuberculosis. In: *Clin Microbiol Infect*, 2024. 30(9), 1107-1114. doi:10.1016/j.cmi.2023.07.013
- NIGULEANU, A., LESNIC, E., MALIC, A., OSIPOV, T., USTIAN, A., CEBAN, R. Pleurezia tuberculoasă – particularitățile clinice, evolutive și rezultate terapeutice. În: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. 2024.
- OSIPOV, T., LESNIC, E., & MALIC, A. The impact of diabetes mellitus on the anti-TB treatment outcome, a series of cases study. In: *European Respiratory Society*. 2022.

29. OSIPOV, T., MALIC, A., LESNIC, E., NIGULEANU, A. The impact of video-supported treatment in the case-management and outcome of tuberculosis. In: *European Respiratory Society*. 2023.
30. OSIPOV, T., MALIK, A., NIGULYANU, A. Challenges and outcomes of videoassisted treatment in patients with pulmonary tuberculosis. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2022. 29(3 An. 1), 243-243.
31. OSIPOV, T., TUDOR, E., STANCEVA, M., NIGULEANU, A., ONOFRAȘ, M., MALIC, A. Infecția COVID-19 la bolnavii cu tuberculoză din mun. Chișinău. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2022. 93(2), 216-219.
32. PARK, H.-Y., CHOI, S. H., KIM, D., HWANG, J., KWON, Y., KWON, J.-W. Incidence and risk factors of tuberculosis in patients following gastrectomy or endoscopic sub-mucosal dissection: a cohort analysis of country-level data. In: *Gastric Cancer*, 2023. 26(3), 405-414.
33. PELOQUIN, C. A., DAVIES, G. R. The Treatment of Tuberculosis. In: *Clin Pharmacol Ther*, 2021. 110(6), 1455-1466. doi:10.1002/cpt.2261
34. Protocol clinic Național „Tuberculoza la adulți”. 2024.
35. SUÁREZ, I., FÜNGER, S. M., KRÖGER, S., RADEMACHER, J., FÄTKENHEUER, G., RYBNIKER, J. The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. In: *Dtsch Arztebl Int*, 2019. 116(43), 729-735. doi:10.3238/arztebl.2019.0729
36. USTIAN, A., MALIC, A., KULCIȚCHI, S. Abordări asupra tuberculozei pulmonare la persoanele care trăiesc cu HIV. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2022. 93(2), 132-134.
37. USTIAN, A., MALIC, A., POPA, V., KULCIȚCHI, S., NIGULEANU, A., OSIPOV, T., IVANES, I. Dinamica mortalității în tuberculoza pulmonară. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2022. 93(2), 187-191.
38. USTIAN, A., MALIK, A., YAVORSKIY, K., KULCITKAIA, S., OSIPOV, T., & IVANES, I. The dynamics of lethality by the progression of the pulmonary tuberculosis process of the new cases patients. In: *One Health and Risk Management*, 2023. 1(4), 45-50.
39. USTIAN, A., POPA, V., MALIC, A., NIGULEANU, A., IVANES, I. Mortalitatea bolnavilor de tuberculoză prin boli asociate și alte cauze. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, (2023). 77(3), 109-112.
40. VASILE, P., PALADII, C., STANCEVA, M., MALIC, A., & LESNIC, E. Indicatorii epidemiologici ai tuberculozei în municipiul Chișinău și particularitățile pacienților diagnosticați. In: *Buletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences*, 2021. 71(3), 220-222.
41. VATAVU, N., NIGULEANU, A., LESNIC, E., MALIC, A., OSIPOV, T., USTIAN, A., & CEBAN, R. Pleurezia tuberculoasă: particularitățile clinice, evolutive și rezultate terapeutice. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2024.

Autor corespondent:

Alina Malic, conferențiar universitar,
Disciplina de pneumologie și alergologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +37369043468,
e-mail: alina.malic@usmf.md

ANOMALIILE CONGENITALE RENALE – CAUZĂ A PATOLOGILOR HEPATICE

Natalia MÎNZATU¹, Ala AMBROS^{1,2}

¹ IP USMF Nicolae Testemițanu

² Catedra de biochimie și biochimie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).18](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).18)

Rezumat

Anomaliile congenitale renale afectează nu doar sistemul renal, ci pot avea implicații multisistemice semnificative, în special asupra ficatului. În ultimele decenii, cercetările au evidențiat tot mai clar legătura etiologică dintre aceste malformații și diverse patologii hepatice, în special în cazul afecțiunilor ereditare rare. Acest review își propune să sintetizeze datele actuale privind mecanismele comune care leagă patologia renală congenitală de disfuncția hepatică, cu accent pe implicațiile clinice, diagnostice și terapeutice. Printre entitățile majore implicate se numără boala polichistică renală autosomal recesivă (ARPKD), displazia renală congenitală și sindroamele din spectrul CAKUT. Acestea sunt frecvent asociate cu fibroza hepatică congenitală și hipertensiunea portală non-cirotică. Mecanismele fiziopatologice implică în principal mutațiile genei PKHD1, care afectează funcția cililor primari și dereglează căile de semnalizare celulară precum TGF- β și PDGF, conducând la fibrogeneză progresivă hepatică și renală. În plus, procesele inflamatorii cronice și dezechilibrele metabolice contribuie la agravarea disfuncției hepatice. Progresele recente în imagistica hepatică, cum ar fi elastografia și colangio-RMN, permit detectarea timpurie a complicațiilor hepatice. În paralel, terapiile emergente, inclusiv inhibitorii TGF- β și strategiile genetice personalizate deschid noi perspective terapeutice. Înțelegerea interacțiunilor complexe dintre rinichi și ficat în contextul malformațiilor congenitale este esențială pentru optimizarea managementului acestor pacienți și pentru prevenirea progresiei bolii hepatice secundare.

Cuvinte-cheie: anomalii congenitale renale, ciliopatii, fibroză hepatică congenitală, sindroame genetice și coleastăz

Summary

Congenital renal anomalies – cause of liver pathologies

Congenital renal anomalies do not solely affect the renal system but can also have significant multisystemic implications, particularly involving the liver. Over the past few decades, research has increasingly highlighted the etiological connection between these malformations and various hepatic pathologies, especially in the context of rare hereditary disorders. This review aims to synthesize current data on the shared mechanisms linking congenital renal pathology to hepatic dysfunction, with a focus on clinical, diagnostic, and therapeutic implications. Major entities involved include autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD), congenital renal dysplasia, and syndromes within the CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract) spectrum. These conditions are frequently associated with congenital hepatic fibrosis and non-cirrhotic portal hypertension. The underlying

pathophysiological mechanisms primarily involve mutations in the PKHD1 gene, which impair primary cilia function and disrupt key cellular signaling pathways such as TGF- β and PDGF, leading to progressive hepatic and renal fibrogenesis. In addition, chronic inflammatory processes and metabolic imbalances contribute to the exacerbation of hepatic dysfunction. Recent advances in hepatic imaging—such as elastography and MR cholangiography—have enabled early detection of hepatic complications. Simultaneously, emerging therapies, including TGF- β inhibitors and personalized genetic strategies, offer new therapeutic perspectives. A comprehensive understanding of the complex interactions between the kidney and liver in the context of congenital malformations is essential for optimizing patient management and preventing the progression of secondary liver disease.

Keywords: congenital renal anomalies, ciliopathies, congenital hepatic fibrosis, genetic syndromes, cholestasis

Резюме

Врожденные аномалии почек – причина патологий печени

Врожденные аномалии почек затрагивают не только мочевыделительную систему, но и могут иметь значимые мультисистемные последствия, особенно в отношении печени. За последние десятилетия исследования все более четко выявляют этиологическую связь между этими пороками развития и различными гепатопатологиями, особенно при редких наследственных заболеваниях. Цель данного обзора — обобщить актуальные данные о механизмах, связывающих врожденную почечную патологию с печеночной дисфункцией, с акцентом на клинические, диагностические и терапевтические аспекты.

К числу основных заболеваний относятся аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек (АРПКП), врожденная дисплазия почек и синдромы спектра CAKUT (врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей). Эти состояния часто ассоциируются с врожденным фиброзом печени и нецирротической портальной гипертензией. Основные патофизиологические механизмы включают мутации гена PKHD1, нарушающие функцию первичных ресничек и дисрегулирующие важные клеточные сигнальные пути, такие как TGF- β и PDGF, что приводит к прогрессирующему фиброзу печени и почек. Кроме того, хронические воспалительные процессы и метаболические нарушения способствуют усугублению печеночной дисфункции. Современные достижения в области визуализации печени, такие как эластография и МР-холангиография, позволяют выявлять печеночные осложнения на ранних стадиях. Параллельно с этим

появляются новые терапевтические подходы, включая ингибиторы TGF- β и персонализированные генетические стратегии. Понимание сложных взаимодействий между почками и печенью в контексте врожденных аномалий имеет решающее значение для оптимизации ведения пациентов и предотвращения прогрессирования вторичных заболеваний печени.

Ключевые слова: врождённые аномалии почек, цилиопатии, врождённый фиброз печени, генетические синдромы, холестаз

Introducere

Anomaliile congenitale renale reprezintă un spectru larg de malformații structurale și funcționale ale rinichilor și tractului urinar, cu o prevalență estimată de 3–6 cazuri la 1000 de nașteri [5].

Aceste anomalii pot influența funcția hepatică prin mecanisme complexe, incluzând disfuncții ciliare, mutații genetice și perturbări ale semnalizării celulare. Ciliopatiile, cauzate de mutații în genele care codifică proteinele cililor primari, pot afecta simultan rinichii și ficatul, ducând la afecțiuni multisistemice precum boala polichistică renală autosomal recesivă (ARPKD) și sindromul Meckel-Gruber. Astfel, explorarea conexiunii dintre anomaliile congenitale renale și patologiiile hepatice devine esențială pentru înțelegerea profundă a acestor afecțiuni multisistemice.

Scopul cercetării a constatat în analiza impactului anomaliilor congenitale renale asupra sănătății hepatice, cu identificarea principalelor mecanisme patogene implicate.

Materiale și metode

A fost analizată literatura de specialitate din bazele de date PubMed, ScienceDirect și MDPI, din perioada 2015–2025. Cuvintele-cheie utilizate au inclus: „anomalii congenitale renale”, „ciliopatii”, „fibroză hepatică congenitală”, „sindroame genetice” și „colestază”. Au fost selectate articole relevante care abordează conexiunea dintre anomaliile congenitale renale și patologiiile hepatice, cu accent pe mecanismele biochimice, manifestările clinice și opțiunile terapeutice.

Rezultate

Printre anomaliile renale congenitale care determină afectarea hepatică se numără displazia renală congenitală, boala polichistică renală autosomal recesivă (ARPKD) și sindroamele CAKUT [13].

Boala polichistică renală autozomal dominantă (ADPKD) este o afecțiune multifactorială, caracterizată prin formarea și creșterea progresivă, pe parcursul mai multor decenii, a numeroase chisturi renale pline cu lichid, însoțită de inflamație cronică

și fibroză interstițială. Principala manifestare extrarenală a ADPKD este boala polichistică hepatică, care, deși nu afectează în mod direct funcția hepatică, reflectă o serie eterogenă de modificări structurale ale arborelui biliar intrahepatic [4].

Conform datelor literaturii medicale, chisturile hepatice au fost identificate la aproximativ 82% dintre adulții diagnosticați cu boala polichistică renală autozomal dominantă (ADPKD)[3].

Boala polichistică renală autozomal dominantă (ADPKD) este cauzată de mutații ale genelor PKD1 sau PKD2, care codifică proteinele policistina-1 (PC1) și policistina-2 (PC2). Acestea sunt proteine transmembranare ce formează complexul PC1/2, esențial în funcționarea cililor primari, o structură-cheie în semnalizarea celulară și în homeostazia epitelului renal și biliar [6].

Defectele de structură și funcție ale cililor primari conduc la reacții ductulare și la modificări ale compoziției și fluxului biliar, perturbând astfel homeostazia biliară. Semnalizarea celulară mediată de cilii primari este esențială pentru dezvoltarea normală a triadei portale, inclusiv a ramificațiilor arborelui biliar, iar afectarea funcției ciliare poate duce la o varietate de afecțiuni hepatice [12].

Disfuncția cililor primari generează activarea căilor de semnalizare fibrogene, precum TGF- β și PDGF, care determină proliferarea miofibroblastelor și progresia fibrozei în ficat și rinichi. În plus, dezechilibrele metabolice (hiperglicemia, dislipidemia) și inflamația cronică mediată de citokine proinflamatorii (TNF α , IL6) amplifică deteriorarea funcției hepatice și intensifică procesul fibrotic [8].

Majoritatea bolilor hepatice fibro-chistice sunt cauzate de mutații în proteine ciliare defectuoase. Printre cele mai frecvente afecțiuni se numără:

Fibroza hepatică congenitală – caracterizată prin remodelarea defectuoasă a plăcii ductale, anomalii ale venei porte, hiperplazie arterială și fibroză progresivă.

Boala Caroli – definită prin dilatații macroscopice ale canalelor biliare intrahepatice de calibru mediu și mare.

Boala hepatică polichistică – implică prezența de chisturi izolate, care derivă din microhamartoame biliare (Complexele Von Meyenburg), neconectate de obicei la arborele biliar intrahepatic [12].

Disfuncțiile ciliare sunt implicate în mod esențial și în dezvoltarea leziunilor hepato-renale, precum boala hepatorenală fibro-cistică (HRFCD), care se manifestă prin prezența de chisturi atât în rinichi, cât și în ficat, însoțite de fibroza acestora [11].

În cazul disfuncției renale, eliminarea eficientă a toxinelor uremice, precum acidul hipuric și acidul uric, este compromisă. Aceste substanțe se

pot acumula în organism, contribuind la apariția stresului oxidativ și inflamației sistemice, afectând astfel funcția hepatică. Studiile au arătat că pacienții cu displazie renală prezintă niveluri crescute de acid uric și hipoxantină, indicând perturbări în metabolismul purinelor și potențialul impact asupra ficatului. Hiperuricemia este asociată cu un risc crescut de dezvoltare a bolii hepatice grase și a altor complicații hepatice [7].

Disfuncția renală este adesea însoțită de inflamație sistemică, caracterizată prin niveluri crescute de citokine proinflamatorii precum TNF- α și IL-6. Aceste citokine pot afecta direct celulele hepatice, promovând inflamația și fibrogena hepatică [14].

Manifestări clinice și diagnostic

În ARPKD, afectarea hepatică este frecventă și se manifestă prin fibroza hepatică congenitală și dilatarea căilor biliare intrahepatice, cunoscută sub denumirea de boala Caroli. Aceste complicații pot duce la splenomegalie, trombocitopenie și hemoragii variceale esofagiene [10].

Diagnosticul acestor afecțiuni presupune o abordare multidisciplinară. Imagistica prin rezonanță magnetică și colangio-RMN reprezintă instrumente valoroase pentru evaluarea structurii hepatice și a căilor biliare. De asemenea, elastografia hepatică poate fi utilizată pentru a evalua gradul de fibroză a ficatului. Testele genetice pentru identificarea mutațiilor în gena PKHD1 sunt esențiale pentru confirmarea diagnosticului de ARPKD și pentru consilierea genetică a familiilor afectate [15].

Abordări terapeutice și perspective

Tratamentul actual al pacienților cu anomalii congenitale renale și implicare hepatică rămâne în principal simptomatic, concentrându-se pe prevenirea și controlul complicațiilor severe precum hipertensiunea portală, infecțiile biliare recurente și afectarea progresivă a funcției renale. Totuși, progresele recente în înțelegerea mecanismelor moleculare implicate în aceste boli au condus la identificarea unor noi direcții terapeutice.

Terapia genică reprezintă o abordare promițătoare pentru corectarea mutațiilor genetice cauzatoare ale ADPKD. De asemenea, ARN-urile necodante, cum ar fi micro ARN-urile, au fost identificate ca potențiali biomarkeri și ținte terapeutice, având roluri în reglarea expresiei genelor implicate în citogeneza [16].

Disfuncția căii de semnalizare mTOR este implicată în proliferarea celulară excesivă și formarea chisturilor în ADPKD. Inhibitorii mTOR, precum sirolimus și everolimus, au fost evaluați pentru potențialul lor de a reduce creșterea chisturilor și

de a încetini progresia bolii. Sirolimus a demonstrat capacitatea de a reduce dimensiunea chisturilor și de a inhiba proliferarea celulară, însă fără îmbunătățiri semnificative ale funcției renale. Everolimus poate încetini creșterea volumului total renal, dar nu pare să oprească declinul funcției renale [2].

Având în vedere complexitatea acestor afecțiuni, o abordare multidisciplinară este esențială pentru personalizarea tratamentului. Colaborarea între nefrologi, hepatologi, geneticieni și specialiști în imagistică permite nu doar o monitorizare integrată a bolii, ci și adaptarea terapeutică la profilul genetic și fenotipic al fiecărui pacient.

Discuții

Anomaliile renale congenitale, în special bolile polichistice cum ar fi boala polichistică renală autozomal recesivă (ARPKD) și autozomal dominantă (ADPKD), prezintă manifestări hepatice asociate, evidențiind o interconexiune complexă între rinichi și ficat. Această relație este mediată de disfuncția cililor primari, o structură celulară esențială în homeostazia ambelor organe [1].

De asemenea, un rol esențial îl joacă dereglările metabolice secundare disfuncției renale, precum dezechilibre ale echilibrului acido-bazic și hidro-electrolitic, acumularea de toxine uremice, hiperuricemie, insulinorezistență și activarea cronică a axei renină-angiotensină-aldosteron. Aceste modificări contribuie la inflamație sistemică, stres oxidativ și disfuncție mitocondrială, factori care pot favoriza apariția steatozei hepatice, progresia fibrozei și alterarea funcției hepatice [14]. Modularea ciliogenezei reprezintă o direcție terapeutică emergentă. Compuși precum bexarotene, un agonist RXR, au demonstrat capacitatea de a restaura ciliogeneza în celulele canceroase renale, sugerând potențialul lor în tratamentul bolilor ciliopatice. Cu toate acestea, utilizarea alisertib, un inhibitor al kinazei Aurora-A, a fost asociată cu agravarea bolii în modelele ADPKD, subliniind complexitatea intervențiilor asupra ciliogenezei.

În ADPKD, căile de semnalizare cAMP, mTOR și TGF- β joacă un rol crucial în proliferarea celulară și formarea chisturilor. Deși inhibitorii mTOR, precum rapamicina și everolimus, au demonstrat eficacitate în modele preclinice, rezultatele clinice au fost limitate, cu efecte modeste asupra volumului renal și funcției renale. TGF- β , un mediator fibrogenic, este implicat în progresia fibrozei hepatice și renale, iar nivelurile sale crescute au fost asociate cu severitatea bolii [9].

Abordarea terapeutică a anomaliilor congenitale renale cu manifestări hepatice asociate necesită o strategie multidisciplinară, integrând nefrologia,

hepatologia, genetica și imagistica avansată. Dezvoltarea terapiilor țintite, bazate pe înțelegerea profundă a mecanismelor moleculare implicate, oferă perspective promițătoare pentru îmbunătățirea calității vieții acestor pacienți.

Concluzii

Anomaliile congenitale renale influențează indirect sănătatea hepatică printr-o serie de mecanisme complexe, care includ dezechilibre metabolice, inflamatorii, genetice și circulatorii. Disfuncțiile renale contribuie la agravarea progresivă a afecțiunilor hepatice, ceea ce subliniază necesitatea unei abordări integrate și multidisciplinare în managementul acestor pacienți. Diagnosticul precoce și tratamentele specifice, inclusiv terapiile țintite, pot preveni sau încetini deteriorarea hepatică, îmbunătățind astfel atât prognosticul, cât și calitatea vieții.

Cercetările viitoare trebuie să se concentreze pe identificarea unor biomarkeri predictivi și pe dezvoltarea unor strategii terapeutice personalizate pentru sindroamele reno-hepatice.

Bibliografie

- ADAMIOK-OSTROWSKA, Anna, PIEKIELKO-WITKOWSKA, Agnieszka. Ciliary Genes in Renal Cystic Diseases. In: *Cells*. 2020. Vol. 9, no. 4. DOI 10.3390/cells9040907.
- AHN, Yejin, PARK, Jong Hoon. Novel Potential Therapeutic Targets in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease from the Perspective of Cell Polarity and Fibrosis. In: *Biomolecules and Therapeutics*. 2024. Vol. 32, no. 3, p. 291–300. DOI 10.4062/biomolther.2023.207.
- ARJUNE, Sita, TODOROVA, Polina et al. Liver manifestations in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) and their impact on quality of life. In: *Clinical Kidney Journal*. 2025. Vol. 18, no. 1. DOI 10.1093/ckj/sfae363.
- HENRIQUES, Mônica Souza de Miranda, VILLAR, Erick José de Moraes. The Liver and Polycystic Kidney Disease. In: *Polycystic Kidney Disease*. 2015. P. 425–441. DOI 10.15586/CODON.PKD.2015.CH17.
- KADATANE, Saurav Prashant, SATARIANO, Matthew, et al. The Role of Inflammation in CKD. In: *Cells*. 2023. Vol. 12, no. 12, p. 1581. DOI 10.3390/CELLS12121581.
- MA, Ming. Cilia and polycystic kidney disease. In: *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2021. Vol. 110, no. May 2020, p. 139–148. DOI 10.1016/j.semcd.2020.05.003.
- MACIOSZEK, Szymon, WAWRZYNIAK, Renata et al. Comprehensive Metabolic Signature of Renal Dysplasia in Children. A Multiplatform Metabolomics Concept. In: *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021. Vol. 8, no. July, p. 1–14. DOI 10.3389/fmolb.2021.665661.
- MASYUK, Anatoliy I., MASYUK, Tatyana V. et al. Cholangiocyte primary cilia in liver health and disease. In: *Developmental Dynamics*. 2008. Vol. 237, no. 8, p. 2007–2012. DOI 10.1002/dvdy.21530.
- MICHA, Renata. *Prospects for mTOR Inhibitor Use in Patients with Polycystic Kidney Disease and Hamartomatous Diseases*. 2017. ISBN 1047951118.
- MIHAI, Simona, CODRICI, Elena et al. *Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome*. 2018. Hindawi Limited.
- NIKONOVA, Anna S., DENEKA, Alexander Y. et al. Opposing effects of inhibitors of Aurora-A and EGFR in autosomal-dominant polycystic kidney disease. In: *Frontiers in Oncology*. 2015. Vol. 5, no. OCT, p. 1–11. DOI 10.3389/fonc.2015.00228.
- QUELHAS, Patrícia, MORGADO, Diogo et al. Primary Cilia, Hypoxia, and Liver Dysfunction: A New Perspective on Biliary Atresia. In: *Cells*. 2025. Vol. 14, no. 8. DOI 10.3390/cells14080596.
- RODRIGUEZ, Maria M. Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract (CAKUT). In: *Fetal and Pediatric Pathology*. 2014. Vol. 33, no. 5–6, p. 293–320. DOI 10.3109/15513815.2014.959678.
- THEODORAKIS, Nikolaos, NIKOLAOU, Maria. From Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome to Cardiovascular-Renal-Hepatic-Metabolic Syndrome: Proposing an Expanded Framework. In: *Biomolecules*. 2025. Vol. 15, no. 2, p. 1–24. DOI 10.3390/biom15020213.
- WEHRMAN, Andrew, KRIEGERMEIER, Alyssa et al. Diagnosis and management of hepatobiliary complications in autosomal recessive polycystic kidney disease. In: *Frontiers in Pediatrics*. 2017. Vol. 5, no. May, p. 29–32. DOI 10.3389/fped.2017.00124.
- XUE, Cheng, LV, Jiayi et al. Gene therapy in polycystic kidney disease: A promising future. In: *Journal of Translational Internal Medicine*. 2025. Vol. 12, no. 6, p. 543–552. DOI 10.1515/jtim-2024-0021.
- ZIMMERMAN, Kurt A., SONG, Cheng Jack et al. Primary cilia disruption differentially affects the infiltrating and resident macrophage compartment in the liver. In: *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2018. Vol. 314, no. 6, p. G677–G689. DOI 10.1152/ajpgi.00381.2017.

Autor corespondent:

Natalia Mînzatu, studentă anul V,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +37360425474,
e-mail: minzatu.natalia1@gmail.com

DIAREEA ASOCIATĂ ANTIBIOTICELOR: FACTORI DE RISC, FORME CLINICE ȘI TRATAMENT

Iulian NEGRU, Svetlana ȚURCAN

Disciplina de gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).19](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).19)

Rezumat

Prezenta revizuire a literaturii analizează datele disponibile privind diareea asociată antibioticelor (DAA), concentrându-se pe identificarea factorilor de risc, caracterizarea formelor clinice și evaluarea eficacității diferitelor regimuri terapeutice. Căutarea sistematică în bazele de date de referință a relevat un volum semnificativ de studii ce evidențiază rolul administrării antibioticelor, impactul dezechilibrului microflorei intestinale și importanța implementării programelor de „antibiotic stewardship”. Printre constatările principale se numără variațiile incidenței DAA în funcție de tipul antibioticelor folosite și predispoziția pacienților în funcție de factori demografici și comorbidități. Rezultatele indică necesitatea elaborării unui algoritm integrat de diagnostic și tratament, care să optimizeze intervențiile clinice și să reducă costurile asociate.

Cuvinte-cheie: diareea asociată antibioticelor, factori de risc, microfloră intestinală, *Clostridioides difficile*, tratamentul, antibiotic stewardship

Summary

Antibiotic-associated diarrhea: risk factors, clinical forms and treatment

This literature review examines existing data on antibiotic-associated diarrhea (AAD), focusing on the identification of risk factors, characterization of clinical forms, and evaluation of the efficacy of various therapeutic regimens. A systematic search of major reference databases revealed a substantial body of studies highlighting the role of antibiotic administration, the impact of intestinal microflora imbalance, and the importance of implementing antibiotic stewardship programs. Key findings include variations in AAD incidence according to the type of antibiotics used and patient predisposition based on demographic factors and comorbidities. The results indicate the need to develop an integrated diagnostic and treatment algorithm to optimize clinical interventions and reduce associated costs.

Keywords: antibiotic-associated diarrhea; risk factors; intestinal microflora; *Clostridioides difficile*; treatment; antibiotic stewardship

Резюме

Диарея, связанная с приемом антибиотиков: факторы риска, клинические формы и лечение

В настоящем обзоре литературы анализируются имеющиеся данные об антибиотико-ассоциированной диарее (ААД), с акцентом на выявление факторов риска, характеристику клинических форм и оценку эффективности различных терапевтических схем ААД. Систематический поиск по основным базам данных выявил значительное количество исследований, освещающих

роль применения антибиотиков, влияние дисбаланса кишечной микрофлоры и важность внедрения программ рационального использования антибиотиков. Основные выводы включают изменение частоты ААД в зависимости от типа применяемых антибиотиков и предрасположенность пациентов с учётом демографических факторов и сопутствующих заболеваний. Результаты указывают на необходимость разработки интегрированного алгоритма диагностики и лечения для оптимизации клинических вмешательств и снижения сопутствующих затрат.

Ключевые слова: антибиотико-ассоциированная диарея; факторы риска; кишечная микрофлора; лечение; *Clostridioides difficile*, «antibiotic stewardship»

Introducere

Diareea asociată antibioticelor (DAA) este definită ca apariția a cel puțin trei scaune foarte moi sau lichide pe zi, începând de la debutul tratamentului cu antibiotice și până la două luni după întreruperea acestuia [5]. Incidența DAA variază între 5% și 39% în funcție de tipul de antibiotic utilizat și populația studiată [3]. Spectrul clinic al DAA include forme ușoare, autolimitante, până la forme severe de colită pseudomembranoasă, megacolon toxic și insuficiență multiorganică, cu mortalitate crescută în formele complicate [6]. Datorită frecvenței ridicate și impactului semnificativ asupra duratei spitalizărilor și costurilor, este esențială identificarea factorilor de risc, clasificarea corectă a formelor clinice și optimizarea strategiilor terapeutice.

Scopul cercetării a constat în analiza critică a literaturii pentru evidențierea factorilor de risc, formelor clinice ale DAA și metodelor eficiente pentru prevenirea și tratamentul DAA.

Materiale și metode

S-au efectuat căutări sistematice în PubMed, Embase, Scopus, Web of Science și Google Scholar, pentru articole publicate în limba engleză între 1 ianuarie 2015 și 1 aprilie 2025. Termenii de căutare au inclus „antibiotic-associated diarrhea”, „risk factors”, „clinical forms”, „treatment”, „probiotics”, „fecal microbiota transplantation” și echivalente MeSH („Medical Subject Headings”). Au fost incluse studii clinice randomizate, serii de cazuri, metaanalize și ghiduri de

practică. Excluse au fost rapoartele anterioare anului 2015, comunicările de conferință neînrudite și studiile pe animale, eșantion mic. Procesul de selecție a fost realizat în două etape: evaluarea titlului și rezumatului, urmată de revizuirea integrală a textului în conformitate cu principiile PRISMA.

Rezultate

În urma analizei riguroase a studiilor clinice și a meta-analizelor publicate între 2015 și 2025, s-au identificat factorii de risc principali, tipurile clinice și eficacitatea abordărilor terapeutice în gestionarea diareii asociate antibioticelor. Identificarea factorilor de risc pentru DAA reprezintă un pas esențial în prevenirea și gestionarea acestei complicații frecvente a terapiei cu antibiotice. Literatura de specialitate evidențiază o serie de factori determinanți care pot crește susceptibilitatea pacientului la apariția DAA.

Clasele de antibiotice utilizate

Riscul de DAA variază considerabil în funcție de tipul de antibiotic administrat. Cele mai implicate clase sunt: cefalosporinele de generația a III-a și a IV-a, fluorochinolonele, clindamicina, carbapenemele [2]. Aceste antibiotice determină un dezechilibru pronunțat al microbiotei intestinale, favorizând colonizarea cu agenți patogeni precum sp. *Clostridioides difficile*.

Suprimarea secreției acide gastrice

Utilizarea inhibitorilor pompei de protoni (IPP) a fost corelată cu un risc crescut de DAA, în special prin facilitarea colonizării cu *C. difficile*. Analizele statistice indică un risc ajustat (aOR) între 1,32 și 2,48 pentru apariția DAA în rândul pacienților tratați cu IPP [2].

Vârsta înaintată și comorbiditățile

Persoanele în vârstă (> 65 ani), precum și cele cu boli inflamatorii cronice sau alte comorbidități (ex.: diabet zaharat, boală renală cronică, neoplazii) prezintă un risc crescut de DAA. Acest lucru se datorează, în principal, unei imunități compromise și unei diversități reduse a microbiotei intestinale [10,12].

Spitalizări recente și durata tratamentului antibiotic

Pacienții internați în ultimele 60 de zile sau cei cu tratamente antibiotice de durată mai mare au o incidență crescută a DAA. Internările repetate favorizează expunerea la germeni nosocomiali și la regimuri antibiotice multiple sau combinate, ceea ce accentuează disbioza intestinală [2, 10].

Unele studii recente identifică factori noi sau mai puțin evidențiați anterior, de exemplu, pacienții născuți prin cezariană și nou-născuții nealăptați

exclusiv la sân par mai susceptibili la infecție CDI asociată antibioticelor [8].

Având în vedere complexitatea și diversitatea factorilor de risc care predispon la apariția diareii asociate antibioticelor – de la clasele de antibiotice cu potențial mare de dezechilibru al microbiotei la utilizarea inhibitorilor de pompă de protoni, trecând prin caracteristici ale pacientului precum vârsta înaintată, comorbiditățile și istoricul de spitalizări –, devine esențială trecerea de la identificarea acestor elemente de risc la aprecierea manifestărilor clinice ale DAA. În acest context, stratificarea pacienților în funcție de severitatea simptomelor și evoluția acestora reflectă modul în care factorii de risc influențează atât debutul, cât și progresia formelor ușoare, moderate sau complicate ale diareii asociate antibioticelor.

Formele clinice ale diareii asociate antibioticelor (DAA) pot varia de la manifestări autolimitante și ușoare până la complicații severe cu risc vital. În aproximativ 60-70% din cazuri, pacienții dezvoltă forme ușoare sau moderate, lipsite de semne sistemice, care se remit, de regulă, în interval de 5-10 zile după întreruperea terapiei antibiotice [7].

Într-un procent mai mic, între 8% și 15% din pacienți, diareea depășește 14 zile și evoluează spre forme complicate, caracterizate prin colită pseudomembranoasă sau megacolon toxic, însoțite frecvent de febră, leucocitoză și dureri abdominale severe [6].

O proporție semnificativă, de 10-20% din toate cazurile de DAA, este determinată de infecția cu sp. *Clostridioides difficile*. Aceasta se identifică prin prezența pseudomembranelor la examenul endoscopic și se asociază cu un risc crescut de recidivă și mortalitate, în special în formele fulminante [2].

În revizuirii recente se insistă pe clasificarea severității conform ghidurilor IDSA („Infectious Diseases Society of America”)/SHEA („Society for Healthcare Epidemiology of America”) și ESCMID („European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases”): DAA/CDI nesevere se definesc (IDSA) ca leucocitoză $\leq 15.000/\text{mm}^3$ și creatinină $< 1,5 \text{ mg/dL}$, în timp ce formele severe se încadrează în parametri mai ridicați (leucocite $> 15.000/\text{mm}^3$ sau creatinină $\geq 1,5 \text{ mg/dL}$) [13, 21]. Forma fulminantă (punct de cotitură clinic) este marcată de hipotensiune, șoc septic, ileus sau megacolon toxic [21]. În ciuda diferențelor de definiție între ghiduri – de exemplu, ESCMID include, de asemenea, temperatura corporală și câțiva factori radiologici de gravitate – toate recomandările subliniază importanța monitorizării clinice riguroase și a identificării precoce a semnelor de gravitate, precum hipotensiunea, acidoza sau nivelul crescut al lactatului. În plus, trebuie subliniat

că recidiva CDI reprezintă o problemă clinică majoră: ratele de recădere după primul episod ajung la 15–30% și pot depăși 60% după repetate infecții [17]. În plus, DAA poate fi cauzată și de agenți non-*C. difficile*, cum ar fi sp. *Klebsiella oxytoca* sau sp. *Staphylococcus aureus* [4].

Spectrul clinic complet al DAA include, pe lângă manifestările descrise anterior, și situații rare de megacolon toxic și insuficiență multiorganică, cu mortalitate crescută în formele complicate, ceea ce subliniază importanța recunoașterii rapide și a stratificării adecvate a severității pentru ghidarea tratamentului.

Având în vedere spectrul variat al manifestărilor clinice – de la formele ușoare și autolimitante până la cele prelungite și complicate, inclusiv colita pseudomembranoasă și megacolonul toxic –, este necesară definirea unor strategii terapeutice adaptate severității și mecanismelor patogenice implicate. În consecință, trecerea la secțiunea de tratament se va face prin analizarea măsurilor profilactice non-CDI, urmate de abordările specifice infecției cu sp. *Clostridioides difficile*, într-o succesiune care să reflecte atât prevenția primară, cât și managementul eficient al recurențelor și complicațiilor asociate DAA.

Tratamentul diareii asociate antibioticelor urmărește atât prevenirea progresiei formelor ușoare spre evoluții complicate, cât și ameliorarea simptomelor în fazele incipiente. În formele non-CDI, strategia principală constă în utilizarea probioticelor administrate concomitent cu antibioticele și continuate pe întreaga durată a terapiei. Meta-analize recente demonstrează o reducere semnificativă a riscului de DAA cu 37% la pacienții care au primit probiotice, comparativ cu cei fără profilaxie probiotică [14]. Eficacitatea probioticelor este superioară în cazul combinațiilor de tulpini multiple, unde riscul de DAA a scăzut până la 40% în comparație cu formulele care conțin o singură tulpină, unde reducerea a fost de 60% [24]. Preparatele cu doze înalte conținând tulpini de sp. *Lactobacillus* și sp. *Bifidobacterium* au demonstrat o toleranță bună și au redus semnificativ incidența DAA fără efecte adverse notabile [25]. Administrarea profilactică de sp. *Saccharomyces boulardii* CNCM I745 a redus frecvența apariției DAA și a infecției cu sp. *Clostridioides difficile* în cadrul unor cohorte de peste 1.200 de pacienți [9].

În cazul diareii persistente după întreruperea antibioticelor se reevaluează necesitatea continuării probioticelor, iar hidratarea orală sau intravenoasă reprezintă un element esențial pentru prevenirea dezechilibrelor electrolitice.

După stabilizarea stării hemodinamice, abordarea infecției cu sp. *C. difficile* începe cu recomandările noilor ghiduri IDSA 2021/2023 ca tratamentul

inițial să fie cu fidaxomicină, înaintea vancomicinei, datorită ratei de recidivă semnificativ mai mici (40% reducere) și efectului limitat asupra microbiotei: fidaxomicină 200 mg de două ori pe zi sau vancomicină orală 125 mg de patru ori pe zi ca tratament de primă linie [10, 11, 13].

Metronidazolul în monoterapie nu mai este utilizat de prima linie, ci ca opțiune de rezervă din cauza eficacității reduse și a ratei mai mari de recurențe, numai ca opțiune de rezervă dacă nu există alt medicament disponibil [10, 11, 13], iar durata optimă a terapiei este de 10 zile [13].

Pentru cazurile cu factori de risc de recidivă, se ia în considerare regimul extins de fidaxomicină (10 zile cu trepte de dozaj la final) și/sau administrarea unei doze unice de bezlotoxumab (anticorp monoclonal anti-toxina B), care scade recidiva cu ~10% la pacienți cu risc înalt [10].

În formele severe, caracterizate prin colită pseudomembranoasă sau megacolon toxic, se recomandă creșterea dozei de vancomicină orală la 500 mg de patru ori pe zi, suplimentată cu administrare rectală atunci când absorbția orală este compromisă [11, 20]. Adiția metronidazolului intravenos poate fi luată în considerare în cazurile refractare [11], iar tigeciclina poate fi adăugată pentru un efect sinergic antibacterian [11].

Managementul recurențelor CDI necesită o abordare dedicată: fidaxomicina este preferată pentru reducerea disbiozei și prevenirea recidivelor [12], iar adiția anticorpului monoclonal bezlotoxumab la terapia antibiotică reduce rata recurențelor cu un NNT de 8, fiind recomandată pacienților cu cel puțin o recidivă anterioară [12].

Transplantul de microbiotă fecală (*Fecal Microbiota Transplantation* – FMT) s-a impus ca metodă eficientă în tratarea recidivelor CDI, cu o rată de succes de 91 % în eradicarea acestora [17]. Ghidurile AGA susțin efectuarea FMT după a doua recurență, datorită ratelor superioare de remisie comparativ cu terapiile standard [18]. Procedura implică administrarea de material fecal de la donatori sănătoși prin colonoscopie sau capsule orale, protejată de protocoale stricte de testare microbiologică a probelor [19, 23].

Monitorizarea post-procedură include evaluarea simptomelor clinice și testarea toxinelor sp. *C. difficile* la 1 și 2 săptămâni după transplant. Colaborarea multidisciplinară între gastroenterolog, microbiolog și farmacist este esențială pentru selectarea celor mai potrivite strategii terapeutice, iar educarea pacientului cu privire la aderența la tratament și măsurile profilactice contribuie la reducerea recurențelor.

În schimb, terapiile de restaurare microbiană aprovizionate comercial („bioterapice” orale), spre exemplu, Rebyota (RBX2660) și SER-109 (Vowst) au

fost aprobate recent de FDA pentru prevenirea recidivei și demonstrează eficacitate ridicată [26, 27]. Un studiu sistematic 2024 arată că administrarea orală a sporilor de microbiotă (Vowst) scade semnificativ recurența pe 8 săptămâni (RR ~0.32 vs placebo) și restabilește rapid diversitatea bacteriană [18]. Fiind practic capsule, acestea pot substitui treptat FMT-ul convențional. S-a discutat creșterea tendinței spre astfel de terapii «next-generation» și introducerea lor în ghiduri (de exemplu, ACG/AGA menționează utilizarea FMT pentru recidive). Se explorează terapii emergente precum fagoterapia, transplantul viromic și antibiotice selective (ex.: ridinilazol) [20, 28]. Acestea oferă speranțe în combaterea recidivelor și protejarea microbiotei.

O secțiune dedicată terapiilor emergente ar prezenta în detaliu: capsulele cu probiotice terapeutice (spori), terapii cu microbiote filtrate (date pilot sugerează eficiență chiar și a filtratului steril fecal) și perspectiva vaccinurilor anti-*C. difficile*. Deși un vaccin candidat a eșuat în a preveni infecția, un studiu clinic recent a arătat că reduce durata simptomelor [19], menținând speranța unor formulări viitoare.

Probioticele rămân un subiect de dezbatere. Date meta-analitice recente în populații adulte au confirmat că administrarea profilactică de probiotice (mai ales combinații multi-tulpini și doze mari) reduce semnificativ incidența DAA și chiar a CDI [9]. Totuși, recomandările oficiale sunt neuniforme: unele ghiduri (de ex.: ACG) sunt reticente, în timp ce altele (AGA/World Gastroenterology) sugerează că anumite tulpini (ex.: *Lactobacillus*, *Saccharomyces boulardii*) pot fi utile preventiv [14]. Se poate propune includerea unui segment controversă asupra probioticelor: evidențierea consistenței și limitărilor datelor, precum și a recomandărilor diferite ale ghidurilor privind profilaxia.

Gestionarea rațională a utilizării antibioticelor rămâne fundamentul prevenirii DAA, prin limitarea utilizării inutile a antibioticelor cu spectru larg și a inhibitorilor de pompă de protoni [2]. Evaluările de cost-eficiență, în special pentru fidaxomicină și FMT, capătă importanță în contextul resurselor limitate [24]. Studiile clinice randomizate și metaanalizele viitoare, care să compare diferitele tulpini probiotice și protocoalele de FMT, precum și evaluările pe termen lung ale impactului FMT asupra rezilienței microbiotei, vor optimiza ghidurile terapeutice și vor contribui semnificativ la îmbunătățirea rezultatelor clinice la pacienții cu DAA.

Discuții

Analiza critică a literaturii disponibile (2015–2025) evidențiază importanța stratificării riscului de DAA prin identificarea clasei antibiotice și a factorilor

adjuvanți (IPP, internări frecvente). Profilaxia cu probiotice, deși susținută de dovezi moderate, rămâne limitată de heterogenitatea studiilor și de diferențele între tulpini [24]. În CDI, tranziția spre fidaxomicină și FMT reflectă o eficiență superioară și un profil de siguranță mai bun comparativ cu metronidazolul și vancomicina standard. Costurile ridicate ale fidaxomicinei justifică selecția atentă a pacienților cu risc crescut de recurență. Implementarea timpurie a FMT, conform ghidurilor AGA, poate reduce spitalizările și recurențele, deși standardizarea protocoalelor și definirea criteriilor de selecție a donatorilor rămân provocări [23].

Concluzii

1. Prevenția DAA începe cu gestionarea rațională, riguroasă a utilizării antibioticelor și limitarea IPP inutile.

2. Administrarea probioticelor (cu tulpini multiple și *S. boulardii*) oferă un beneficiu moderat în reducerea DAA.

3. Pentru CDI, fidaxomicina și vancomicina orală rămân pilonii terapiei inițiale, iar bezlotoxumabul poate preveni recurențele.

4. FMT este opțiunea cea mai eficientă pentru recurențele CDI și ar trebui integrată mai devreme în algoritm.

5. Terapii emergente precum fagoterapia, transplantul viromic și antibiotice selective oferă speranțe în combaterea recidivelor și protejarea microbiotei.

6. Sunt necesare studii clinice randomizate uniforme pentru a defini protocoalele optime de probiotice și FMT, precum și analize costeficiență detaliate.

Bibliografie

1. HARAN, J.P., HAYWARD, G., SKINNER, S. et al. Factors influencing the development of antibiotic associated diarrhea in ED patients discharged home: risk of administering IV antibiotics. In: Am J Emerg Med. 2014, vol. 32, nr. 10, pp.1195-1199. ISSN 0735-6757.
2. DONG, N., LI, Z.R., QIN, P. et al. Risk factors for *Clostridioides difficile* infection in children: a systematic review and meta-analysis. In: J Hosp Infect. 2022, nr. 130, pp. 112-121. ISSN 0195-6701.
3. YANG, S., QIAO, J., ZHANG M. et al. Prevention and treatment of antibiotics-associated adverse effects through the use of probiotics: A review. In: J Adv Res. 2025, nr. 71, pp. 209-226. ISSN 2090-1224.
4. MILLER, A.C., ARAKKAL, A.T., SEWELL, D.K. et al. Comparison of Different Antibiotics and the Risk for Community-Associated *Clostridioides difficile* Infection: A Case-Control Study. In: Open Forum Infect Dis. 2023, vol. 10, nr. 8, ofad413, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad413>. ISSN 2328-8957.
5. Antibiotic associated diarrhea: symptoms & causes. Mayo Clinic. Published 2021. Accessed April 15,

2025. Disponibil: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/antibiotic-associated-diarrhea/symptoms-causes/syc-20352231>.
6. ScienceDirect. AntibioticAssociated Diarrhea: symptoms range and pathophysiology. 2022. Accessed April 15, 2025. Disponibil: <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/antibiotic-associated-diarrhea>.
 7. HUANG, H., LI, L., WU, M. et al. Antibiotics and antibiotic-associated diarrhea: a real-world disproportionality study of the FDA adverse event reporting system from 2004 to 2022. In: *BMC Pharmacol Toxicol*. 2023, vol. 24, nr. 1, p. 73. ISSN 2050-6511.
 8. SELVARAJ, V., ALSAMMAN, M.A. Antibiotic-Associated Diarrhea Beyond *C. Difficile*: A Scoping Review. In: *Brown J Hosp Med*. 2022, vol. 2, nr. 1, p. 39745. ISSN 2831-5553.
 9. McFARLAND, L.V., LI, T. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 for prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridioides difficile* in China: systematic review and meta-analysis. In: *J Dig Dis Hepatol*. 2024, nr. 9, p. 208. ISSN 2574-3511.
 10. JOHNSON, S., LAVERGNE, V., SKINNER, A.M. et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. In: *Clin Infect Dis*. 2021, vol. 73, nr. 5, pp. e1029-e1044. ISSN 1537-6591.
 11. BISHOP, E.J. and TIRUVOIPATI, R. Management of *Clostridioides difficile* infection in adults and challenges in clinical practice: review and comparison of current IDSA/SHEA, ESCMID and ASID guidelines. In: *J Antimicrob Chemother*. 2022, vol. 78, nr. 1, pp. 21–30. ISSN 0305-7453.
 12. FINKE, J. *Clostridioides difficile* Infection: A Focused Guideline Update From the IDSA. In: *Am Fam Physician*. 2022, vol. 105, nr. 6, pp. 678–679. ISSN 1532-0650.
 13. *Clostridioides difficile* colitis guidelines: oral vancomycin or fidaxomicin preferred. *Medscape*. Published May 2025. Accessed July 13, 2025. Disponibil: <https://emedicine.medscape.com/article/186458-guidelines>.
 14. GUO, Q., GOLDENBERG, J.Z, HUMPHREY, C. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. In: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019, vol. 4, nr. 4, CD004827. ISSN 1469-493X.
 15. LUKASIK, J., DIERIKX, T., BESSELING-VAN DER VAART, I. et al. Multispecies probiotic for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized clinical trial. In: *JAMA Pediatr*. 2022, vol. 176, nr. 9, pp. 860–866. ISSN 2168-6203.
 16. WANYAMA, H., AKHTAR, T.S., ABBAS, S. Probiotic use reduces the incidence of antibiotic-associated diarrhea among adult patients: a meta-analysis. In: *Prz Gastroenterol*. 2025, vol. 20, nr. 1, pp. 5–16. ISSN 1895-5770.
 17. BAUNWALL, S.M.D., LEE, M.M., ERIKSEN, M.K. et al. Faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection: an updated systematic review and meta-analysis. In: *EClinicalMedicine*. 2020, 2930:100642. ISSN 2589-5370.
 18. PEERY, A.F., KELLY, C.R., KAO, D. et al. AGA clinical practice guideline on fecal microbiota-based therapies for select gastrointestinal diseases. In: *Gastroenterology*. 2024, vol. 166, nr. 3, pp. 409–434. ISSN 0016-5085.
 19. LI, Y., YANG, Y., YANG, N. et al. Recent advances in fecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile* infection-associated diarrhea after kidney transplantation. In: *Front Microbiomes*. 2024, nr. 3: 1409967. SSN 2813-4338.
 20. CAMMAROTA, G., IANIRO, G., KELLY, C.R. et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. In: *Gut*. 2019, vol. 68, nr. 12, pp. 2111–2121. ISSN 0017-5749.
 21. VAN PREHN, J., REIGADAS, E., AGUILAR, D. et al. 2021 update of the ESCMID treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection: comparison of vancomycin versus metronidazole stratified by disease severity. In: *Clin Microbiol Infect*. 2021, nr. 27, suppl 2, ss. 1–21. ISSN 234-456.
 22. LEFFLER, D.A., LAMONT, J.T. *Clostridium difficile* infection. In: *N Engl J Med*. 2015, vol. 372, nr. 16, pp. 1539–1548. ISSN 0028-4793.
 23. DAI, M., LIU, Y., CHEN, W. et al. Rescue fecal microbiota transplantation for antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients. In: *Crit Care*. 2019, vol 23, nr. 1, p.:324. ISSN 1364-8535.
 24. WANYAMA, H., AKHTAR, T.S., ABBAS, S. Probiotic use reduces the incidence of antibiotic-associated diarrhea among adult patients: a metaanalysis. In: *Prz Gastroenterol*. 2025, vol. 20, nr. 1, pp. 5–16. ISSN 1895-5770.
 25. HODZHEV, V., DZHAMBZOV, K., SAPUNDZIEV, N. et al. Highdose probiotic mix of *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacillus coagulans*, and *Saccharomyces boulardii* to prevent antibiotic-associated diarrhea in adults: a multicenter, randomized, doubleblind, placebocontrolled trial (SPAADA). In: *Open Forum Infect Dis*. 2024; vol. 11, nr. 11), p. 615. ISSN 2328-8957.
 26. FEUERSTADT, P., LOUIE, T.J., LASHNER, B. et al. SER109, an oral microbiome therapy for recurrent *Clostridioides difficile* infection. In: *N Engl J Med*. 2022; vol. 386, nr. 3, pp. 220229. ISSN 0028-4793.
 27. SCHOENFELD, P., KELLY, C.R. RBX2660: first-in-class live biotherapeutic product for recurrent *Clostridioides difficile* infection. In: *Evidence-Based GI*. 2022; Dec:1–6. Accessed July 13, 2025. Available from: https://gi.org/wp-content/uploads/2022/12/Kelly_dec2022.pdf.
 28. VICKERS, R.J., TILLOTSON, G.S., NATHAN, R. et al; CoDiFy Study Group. Efficacy and safety of ridinilazole compared with vancomycin for the treatment of *Clostridioides difficile* infection: a phase 2, randomized, double-blind, active-controlled, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2017, vol. 17, nr. 7, pp. 735–744. ISSN 1473-3099.

Autor corespondent:

Iulian Negru, doctorand,
Disciplina de gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel. +37379189517,
e-mail: iulian.negru4life@gmail.com

Galina PAVLIUC¹, Gheorghe ANGHELICI¹,
Viorel MORARU¹, Sava CERNEI¹,
Irina EȘANU², Liliana LISNIC²

¹Catedra de chirurgie nr.2,

IP USMF Nicolae Testemițanu

²IMSP SCM Sfânta Treime, Chișinău

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).20](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).20)

CIROZA HEPATICĂ ȘI INSUFICIENȚA HEPATICĂ LATENTĂ CA O COMPLICAȚIE A ECHINOCOZOZEI HEPATICE

Rezumat

Scopul cercetării a fost de a analiza informativitatea metodelor diagnostice de investigare, eficacitatea corecției medicamentoase, a determina volumul de tratament chirurgical la pacienții cu ciroză hepatică dezvoltată pe fondul echinococozelor cu determinarea cauzelor letalității. Cercetarea se bazează pe rezultatele tratamentului a 602 pacienți cu echinococoză hepatică operați în clinică. Diagnosticul de ciroză a fost stabilit în 24 (3,98%) de cazuri. În perioada preoperatorie au fost evaluate rezervele funcționale ale ficatului pentru prognosticul eventualelor complicații. Corectarea medicației înainte de operație și după operație și minimizarea riscului operator au îmbunătățit rezultatele tratamentului. Mortalitatea postoperatorie în acest grup a fost de 3 (12,5%), a cărei cauză a fost insuficiența hepato-renală.

Cuvinte-cheie: echinococoză, ciroză hepatică, insuficiență hepato-renală

Summary

Liver cirrhosis and latent liver failure as a complication of liver echinococcosis

The aim of the research was to analyze the informativeness of diagnostic methods of investigation, the effectiveness of drug correction, determination of the volume of surgical treatment in patients with cirrhosis of the liver that developed on the background of echinococcosis with determination of the causes of lethality. The research is based on the results of treatment of 602 patients with hepatic echinococcosis operated in the clinic. The diagnosis of cirrhosis was established in 24 cases (3.98%). In the preoperative period the functional reserves of the liver were evaluated for prognosis of possible complications. Pre- and post-operative medication correction and minimization of operative risk improved treatment outcomes. Postoperative mortality in this group was 3 (12.5%), the cause of which was hepatorenal failure.

Keywords: echinococcosis, liver cirrhosis, hepato-renal syndrome

Резюме

Цирроз печени и латентная печеночная недостаточность как осложнение эхинококкоза печени

Целью исследования явился анализ информативности диагностических методов исследования, эффективности медикаментозной коррекции, определение объема хирургического лечения у больных с циррозом печени, развившимся на фоне эхинококкоза, с установлением причин летальности. В основу исследования положены результаты лечения 602 больных с эхинококкозом печени, оперированных в клинике. Диагноз цирроза был установлен в 24 случаях (3,98%). В предоперационном периоде оценивали функциональные резервы печени для прогнозирования возможных осложнений. Пред- и послеоперационная медикаментозная коррекция и минимизация операционного риска улучшили результаты лечения. Послеоперационная летальность в этой группе составила 3 (12,5%) случая, причиной которой была гепаторенальная недостаточность.

Ключевые слова: эхинококкоз, цирроз печени, гепаторенальная недостаточность

Introducere

Ciroza hepatică este una dintre cele mai grave complicații ale bolii hidatice hepatice, care îngreunează considerabil tratamentul operator [1-3].

Dezvoltarea cirozei este determinată de chisturile complicate, care n-au fost diagnosticate timp îndelungat cu localizare intrahepatică, în proiecția „porților” ficatului sau echinococoză hepatică multiplă [4, 5, 6].

În baza etiologiei afecțiunii sunt determinate 2 mecanisme de bază – cel compresiv și cel toxic.

Prezența cirozei hepatice complică esențial tactica tratamentului chirurgical, înrăutățind astfel rezultatele postoperatorii și crescând semnificativ mortalitatea postoperatorie în acest contingent de pacienți [7, 8].

Scopul cercetării a constat atât în optimizarea monitorizării diagnostice, corecției medicamentoase, reabilitării postoperatorii la pacienții cu ciroză dezvoltată pe fondul echinococozelor hepatice, cât și analiza cauzelor letalității postoperatorii.

Materiale și metode

Studiul dat reprezintă o cercetare retrospectivă, care se bazează pe rezultatele examinării și tratamentului a 602 pacienți operați în clinică între anii 1995 și 2025, cu vârste cuprinse între 14 și 83 de ani, dintre care bărbați – 315 (52,4%), femei – 287 (47,6%).

Monitorizarea diagnostică a inclus metode clinice generale de laborator, diagnostice serologice, ecografie de polipoziție, ecografie cu Dopplerografie funcțională, tomografie computerizată, rezonanță magnetică nucleară, scintigrafie, fibroesofagogastroduodenoscopie, laparoscopie.

Rezultate

Chisturi diseminate au fost depistate la 28 (4,65%) de bolnavi, chisturi gigantice cu diametrul de 10-16 cm – în 36 (5,9%) de observații.

Diagnosticul de ciroză hepatică a fost stabilit la 24 (3,98%) de pacienți – în 16 cazuri a fost confirmat în perioada preoperatorie, în 8 cazuri a fost o constatare intraoperatorie (în toate cazurile a fost exclusă etiologia virală a cirozei).

Gradul modificărilor funcționale a fost determinat în baza parametrilor biochimici – hiperbilirubinemia a fost detectată la 22 (91,6%) de pacienți, creșterea activității transaminazelor – la 21 (87,5%), scăderea funcției de formare a proteinelor ficatului – la 17 (70,8%), scăderea indicelui de protrombină – la 16 (66,6%), creșterea ureei și creatininei – la 12 (50%) bolnavi.

Ecografia a fost efectuată la toți pacienții. Ea rămâne a fi o metodă de investigație extrem de informativă și bugetară. A fost efectuată prin scanări multiple consecutive în planuri diferite (polipozițional).

La 11 pacienți cu ciroză și hipertensiune portală s-a efectuat ecografie cu Doppler. În cazul pacienților cu localizarea chisturilor în proiecția „porții” hepatice pe Dopplerografie s-a constatat o creștere bruscă a vitezei fluxului sangvin în vena portă cu dilatarea nesemnificativă a acesteia și scăderea fluxului sangvin în vena portă și artera hepatică în apropierea „focarului” cu apariția inversiunii porto-hepatice. În prezent, datorită disponibilității unor metode mai informative de investigare cum ar fi tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară, Dopplerografia nu mai este necesară.

Prezența cirozei hepatice a necesitat o corecție preoperatorie minuțioasă și a inclus transfuzie de preparate proteice, terapie de detoxifiere, corectarea sistemului de coagulare a sângelui, terapie hormonală, hepatoprotectori – în termen mediu de 7-10 zile.

Perioada de reabilitare postoperatorie în spital a acestui grup de pacienți a fost în limitele a 10-18 zile. Terapia medicamentoasă intensivă a fost continuată în perioada postoperatorie.

Mortalitatea postoperatorie în lotul bolnavilor cu ciroză hepatică a constituit 3 (12,5%) cazuri.

Discuții

În cazul acestui grup de pacienți este necesară utilizarea unei tactici personalizate, individuale de tratament chirurgical cu minimizarea riscului chirurgical, pentru a preveni sângerarea intraoperatorie, care ar putea servi drept mecanism declanșator pentru apariția insuficienței hepatice în perioada postoperatorie.

În toate cazurile de deces, cauza mortalității a fost insuficiența hepato-renală. Acești pacienți au fost spitalizați deja cu modificări morfofuncționale profunde ale parenchimului hepatic, caracteristice pentru insuficiența hepatică latentă (rezultatul a 2 factori – compresie prelungită cu stază de sânge și bilă și factorul toxic al lichidului echinococic).

În acest context, capacitățile de rezervă ale ficatului scad semnificativ, iar trauma chirurgicală servește drept un mecanism de declanșare a disfuncției hepatice.

Concluzii

La pacienții cu suspiciune de ciroză hepatică pe fond de echinococoză este necesar a fi utilizat

întregul arsenal de instrumente de diagnostic cu o evaluare preoperatorie cuprinzătoare a rezervelor funcționale hepatice și a prognosticului posibilelor complicații.

Corecția medicamentoasă simptomatică și tacticile de minimizare a riscului chirurgical permit obținerea unor rezultate bune ale tratamentului.

Principalul factor de risc pentru apariția insuficienței hepato-renale în perioada postoperatorie este gradul de afectare a parenchimului, prezența complicațiilor purulente în chistul echinococic, modificările morfofuncționale profunde ale ficatului și trauma chirurgicală.

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

1. OTAKUZIEV, A., NISHONOV, F., ABDULLAEVA, B. Significance of morfofunctional liver indicators in disseminated liver echinococcosis and abdominal organs. In: Central Asian Journal of Medicine, 2019, vol. 2; p. 4.
2. ПАВЛЮК, Г., БУЖОР, П., МОРАРУ, В., КРУДУ, О., БУЖОР, С. Эхинококкоз печени – перцистэктомия или эхинококкэктомия. In: Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии, 14-16 septembrie 2016, Minsk. Minsk, Belarusia: 2016, pp. 406-407. ISSN 2408-9524.
3. PAVLIUC, G., BUJOR, P., CRUDU, O., MORARU, V., CEAUȘ, V., BUJOR, S., DANU, M. Complicațiile postoperatorii timpurii ale echinococozei hepatice și metode de corectare a acestora. In: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2016, nr. 2(66), pp. 127-130. ISSN 1729-8687.
4. IACUBOV, F., SAPAEV D. Surgical treatment of liver echinococcosis. In: Journal of Medicine and Life. 2022, nr. 15(11), pp. 1409-1414.
5. PAVLIUC, G., MORARU, V., BUJOR, P., BUJOR, S., ȘTIRBU, R., ZELEK, S. Insuficiența hepatică postoperatorie – cauză semnificativă a mortalității la pacienți cu chisturi hidatice gigante complicate. In: Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 21-23 octombrie 2020, Chișinău. Chișinău: USMF, 2020, p. 434.
6. PAVLIUC, G., DANU, M., PISARENCO S. Ciroza hepatică ca o complicație a bolii hidatice. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2012, nr. 1(33), pp. 304-307. ISSN 1857 – 0011.
7. ПАВЛЮК, Г., АНГЕЛИЧ, Г., МОРАРУ, В., БУЖОР, П., КРУДУ, О., СТРАЖЕСКУ, Г., ЧЕРНЕЙ, С. Пути улучшения результатов хирургического лечения эхинококкоза печени на фоне цирроза. В: ЕЖЗ, 2023, № 4, с. 74-77. https://doi.org/10.54890/1694-6405_2023_4_74
8. ШЕЧЕНКО, Ю., НАЗЫРОВ, Ф., АКБАРОВ, М. Современные аспекты хирургии осложненного эхинококкоза печени. В: Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, 2018, nr. 13(4), с. 29-34.

Galina Pavliuc, conferențiar universitar,
Catedra de chirurgie nr. 2,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
Tel: +37369218035
email: galina.pavliuc@usmf.md

RETINOPATIA HEPATICĂ DIN PERSPECTIVĂ BIOCHIMICĂ

Ecaterina PAVLOVSKI, Felicia DARII,
Olga TAGADIUC

Catedra de biochimie și biochimie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).21](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).21)

Rezumat

Retinopatia hepatică (RH) reprezintă o manifestare extrahepatică întâlnită în contextul patologiilor hepatice avansate, având la bază o interdependență complexă între disfuncțiile metabolice sistemice și procesele biochimice locale retiniene. Toxicitatea amoniacului, stresul oxidativ, dezechilibrele neurotransmițătorilor și disfuncția energetică se află în centrul patogenezei acestei complicații. A fost realizată o sinteză a literaturii de specialitate, fiind analizate publicații științifice din ultimii 30 de ani, extrase din bazele de date PubMed, Scopus și Web of Science. Dintr-un total de 40 de articole, au fost selectate 17 articole relevante pentru analiza modificărilor biochimice în retinopatia hepatică. RH, în dependență de cauză, implică o multitudine de căi patobiochimice precum: acumularea amoniacului, deficitul detoxifierii prin glutamin sintetază și alterarea metabolismului glutamatului și GABA, afectând neurotransmisia și homeostazia retiniană. În timp, celulele Müller dezvoltă modificări morfologice și biochimice compensatorii, accentuând depleția glutamatului. Hiperamoniemia induce producția de specii reactive de oxigen, iar sistemul antioxidant retinian devine insuficient. Disfuncția mitocondrială compromite producția de ATP, iar β -oxidarea acizilor grași constituie o altă cale metabolică adițională afectată, ce contribuie la deteriorarea progresivă a funcției vizuale. RH reflectă o complicație multisistemică, necesitând abordări terapeutice complexe, care să vizeze diminuarea hiperamoniemiei, corectarea stresului oxidativ, susținerea funcției mitocondriale și restabilirea echilibrului neurotransmițătorilor. Înțelegerea detaliată a acestor mecanisme oferă perspective pentru prevenție și tratament.

Cuvinte-cheie: retinopatie hepatică, amoniac, celule Müller, stres oxidativ, disfuncție mitocondrială, metabolism energetic

Summary

Hepatic retinopathy from a biochemical perspective

Hepatic retinopathy (HR) represents an extrahepatic manifestation observed in the context of advanced liver diseases, rooted in a complex interdependence between systemic metabolic dysfunctions and local biochemical processes within the retina. Ammonia toxicity, oxidative stress, neurotransmitter imbalances, and energy dysfunction are central to the pathogenesis of this complication. A comprehensive literature review was conducted, analyzing scientific publications from the last 30 years, retrieved from PubMed, Scopus, and Web of Science databases. Out of a total of 40 articles, 17 relevant studies focusing on biochemical alterations in hepatic retinopathy were selected for analysis. Depending on its etiology, HR involves multiple pathobiochemical pathways, including ammonia accumulation, impaired detoxification via glutamine synthetase, and disrupted glutamate and GABA metabolism, affecting both neurotransmission and retinal homeostasis. Over time, Müller cells develop compensatory morphological and biochemical changes, further depleting glutamate levels. Hyperammonemia induces the production of reactive oxygen species, while the retinal antioxidant system becomes insuff-

icient. Mitochondrial dysfunction compromises ATP production, and β -oxidation of fatty acids represents an additional affected metabolic pathway, contributing to progressive visual impairment. HR reflects a multisystemic complication that requires complex therapeutic approaches aimed at reducing hyperammonemia, correcting oxidative stress, supporting mitochondrial function, and restoring neurotransmitter balance. A detailed understanding of these mechanisms offers new perspectives for prevention and personalized treatment.

Keywords: hepatic retinopathy, ammonia, Müller cells, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, energy metabolism

Резюме

Гепатическая ретинопатия с биохимической точки зрения

Гепатическая ретинопатия (ГР) представляет собой внепеченочное проявление, встречающееся при прогрессирующих заболеваниях печени и основанное на сложной взаимосвязи между системными метаболическими нарушениями и локальными биохимическими процессами в сетчатке. В основе патогенеза данной патологии лежат токсичность аммиака, окислительный стресс, дисбаланс нейромедиаторов и энергетическая дисфункция. Был проведен систематический обзор научной литературы за последние 30 лет, с анализом публикаций из баз данных PubMed, Scopus и Web of Science. Из общего числа в 40 статей, были отобраны 17 наиболее релевантные работы, посвященные биохимическим изменениям при гепатической ретинопатии. В зависимости от причины, ГР включает множество патобioхимических путей, таких как: накопление аммиака, дефицит детоксикации через глутаминсинтетазу, нарушение метаболизма глутамата и ГАМК, что приводит к нарушению нейротрансмиссии и гомеостаза сетчатки. Со временем клетки Мюллера претерпевают компенсаторные морфологические и биохимические изменения, что усиливает истощение глутамата. Гиперамониемия индуцирует продукцию активных форм кислорода, при этом антиоксидантная система сетчатки становится недостаточной. Митохондриальная дисфункция нарушает синтез АТФ, а β -окисление жирных кислот представляет собой дополнительный затронутый метаболический путь, способствующий прогрессирующему ухудшению зрительной функции. ГР представляет собой мультисистемное осложнение, требующее комплексного терапевтического подхода, направленного на снижение гиперамониемии, коррекцию окислительного стресса, поддержку митохондриальной функции и восстановление нейромедиаторного баланса. Глубокое понимание данных механизмов открывает перспективы для профилактики и индивидуализированного лечения.

Ключевые слова: гепатическая ретинопатия, аммиак, клетки Мюллера, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, энергетический метаболизм

Introducere

Maladiile hepatice constituie o povară semnificativă, ocupând o poziție alarmantă în statisticile europene și mondiale [7]. Retinopatia hepatică (RH) reprezintă o entitate clinică tot mai des stipulată în contextul patologiilor hepatice cu o evoluție trenantă.

Este considerată a fi o consecință indirectă a dezechilibrului biochimic și metabolic, ce afectează homeostazia sistemică. Ficatul, fiind un organ central metabolic, participă activ la menținerea echilibrului lipidic, proteic, glucidic și antioxidant. Disfuncția sa induce o serie de reacții biochimice secundare care afectează și microcirculația retiniană, bariera hemo-retiniană, dar și celulele neuroretiniene. Suprasolicitatea metabolică și în același timp acumularea de metaboliți toxici hepatici pot conduce la dezvoltarea unor leziuni retiniene progresive, cu impact asupra vederii și calității vieții pacienților.

Se consideră că RH reprezintă o complicație neurologică a insuficienței hepatice, care afectează retina prin mecanisme biochimice complexe, similare cu cele observate în encefalopatia hepatică [8], fiind observate alterări profunde ale metabolismului celular retinian, în special la nivelul celulelor gliale Müller, ca urmare a acumulării de amoniac și a perturbării echilibrului biochimic [15].

Scopul cercetării este de a sintetiza informația științifică existentă cu privire la principalele modificări patobiochimice implicate în apariția retinopatiei hepatice, evidențiind legăturile complexe dintre ficat și retină.

Materiale și metode

Lucrarea reprezintă o analiză de sinteză a literaturii de specialitate, identificate în baze de date internaționale precum PubMed, Scopus și Web of Science. Au fost incluse studii clinice, experimente biochimice și review-uri care au abordat corelațiile patobiochimice dintre afectarea hepatică și disfuncția retiniană.

Rezultate

Retinopatia hepatică (RH) este un rezultat al perturbării unui cumul de mecanisme biochimice complexe și reflectă interacțiunea dintre disfuncția hepatică sistemică și particularitățile metabolice ale retinei.

Mecanismul pivotal al RH implică acumularea progresivă de amoniac în circulația sistemică, fiind o consecință directă a insuficienței hepatice și a compromiterii capacității metabolice a acestuia [8]. În condiții fiziologice normale, amoniacul este eficient metabolizat de către hepatocite prin ciclul ureei pentru detoxificare și cu ajutorul enzimei glutamin sintetază (GS) pentru conversia în glutamină. În insuficiența hepatică, această capacitate este compromisă [12].

Asemenea creierului, retina utilizează predominant GS pentru detoxifierea amoniacului, convertind glutamatul în glutamină. Ea prezintă o vulnerabilitate particulară la toxicitatea amoniacului datorită dependenței sale predominante de GS pentru procesele de detoxifiere locală, mecanism identic cu cel observat și la nivel cerebral. Această similaritate metabolică explică dezvoltarea paralelă a modificărilor retiniene și cerebrale în contextul hiperamoniemiei [17].

Glutamatul funcționează dual la nivelul retinei, ca neurotransmițător excitator major, dar și ca metabolit esențial în producția și degradarea aminoacizilor, fiind fundamental pentru menținerea homeostaziei neurologice retiniene. Procesul de conversie a glutamatului în glutamină pentru neutralizarea amoniacului determină depleția glutamatului disponibil pentru neurotransmisie și metabolismul mitocondrial, inducând un deficit energetic marcat la nivel retinian [17].

Celulele Müller, principalele celule gliale ale retinei, suferă transformări biochimice și morfologice majore în RH, dezvoltând caracteristici similare cu cele observate în țesutul cerebral la nivelul astrocitelor în maladia Alzheimer [15].

Astfel, GS din celulele Müller prezintă o reactivitate imunologică considerabil elevată în insuficiența hepatică, fiind un mecanism compensator pentru eliminarea amoniacului toxic, însă duce la depleția glutamatului disponibil pentru neurotransmisie într-o proporție de 75%, afectând semnificativ transmisia sinaptică și procesarea informației vizuale [1, 3].

Acidul gamma-aminobutiric (GABA) reprezintă principalul neurotransmițător inhibitor retinian. În insuficiența hepatică, metabolismul GABA este perturbat. În celulele Müller, GABA este metabolizat cu ajutorul GABA transaminazei mitocondriale, care catalizează formarea glutamatului din 2-oxoglutarat. În condiții patologice asociate cu insuficiența hepatică, GABA se acumulează rapid în celulele Müller din cauza diminuării activității GABA transaminazei. Studiile au evidențiat o creștere a nivelurilor serice de GABA în modelele experimentale de insuficiență hepatică acută, modificare corelată cu perturbarea echilibrului dintre neurotransmisia inhibitoare și excitatorie la nivelul retinei [2, 10].

Hiperamoniemia, caracteristică insuficienței hepatice, induce producția excesivă de specii reactive de oxigen (SRO) în retină, prin multiple mecanisme biochimice convergente [16]. Retina posedă una dintre cele mai ridicate rate metabolice și este deosebit de vulnerabilă la stresul oxidativ (SO) datorită consumului masiv și constant de energie [5].

În condiții ischemice, acumularea amoniacului favorizează formarea radicalilor hidroxil ($\cdot\text{OH}$) la nivelul retinei, aceștia persistând la niveluri patologice și pe parcursul reperfuziei, sugerând un rol important

în perpetuarea stresului oxidativ postischemic. RL generați contribuie direct la deteriorarea progresivă a structurilor celulare retiniene, atacând membrane celulare, proteine și acizii nucleici [14].

Sistemul antioxidant retinian este compromis în RH, evidențiindu-se deficiențe marcate ale apărării antioxidante endogene. Studiile epidemiologice subliniază că scorurile majorate de echilibru oxidativ sunt asociate cu o diminuare de 28% a riscului de dezvoltare a retinopatiei, marcând importanța critică a menținerii unui echilibru redox favorabil pentru sănătatea retiniană [11].

Deficiența antioxidantilor endogeni cheie, precum superoxid dismutaza și glutatationul redus, contribuie semnificativ la progresia leziunilor retiniene [4]. Aceste deficiențe antioxidante sunt exacerbate de disfuncția mitocondrială asociată cu hiperamoniemia cronică, creând un ciclu vicios de SO progresiv.

După cum a fost menționat, retina reprezintă țesutul neuronal cu cea mai ridicată solicitare energetică din organism, fotoreceptorii experimentând fluctuații dramatice ale necesarului energetic pe intervale de milisecunde, de la niveluri foarte ridicate la întuneric, până la valori de 4-10 ori mai mici la lumină [6].

În RH, disfuncția mitocondrială compromise producția de ATP prin fosforilare oxidativă, această deficiență energetică afectând în mod preferențial celulele cu cerințe metabolice ridicate, precum fotoreceptorii și celulele ganglionare retiniene [4, 10]. Deficitul energetic rezultat perturbă procesele fundamentale de fototransducție și transmisie sinaptică, contribuind la deteriorarea funcției vizuale.

Tradițional, s-a considerat că glucoza este principala sursă de energie pentru retină, asigurând producția de ATP. Mult timp s-a presupus că fotoreceptorii utilizează exclusiv glucoza ca substrat energetic. Totuși, cu aproape o jumătate de secol în urmă, cercetătorii au demonstrat că o proporție semnificativă a substratului oxidativ utilizat de retină nu provine din glucoză. Fotoreceptorii folosesc, de asemenea, lipidele ca sursă energetică, prin β -oxidarea acizilor grași, reprezentând astfel un aport esențial alternativ de energie pentru funcționarea retinei [9].

Fotoreceptorii și epiteliul pigmentar retinian (EPR) exprimă niveluri elevate de receptori pentru lipoproteinele cu densitate foarte joasă (VLDLR), care facilitează captarea AG. Enzimele funcționale, responsabile de β -oxidarea AG, au fost identificate în celulele Müller, EPR și fotoreceptori, sugerând importanța acestei căi metabolice pentru homeostazia energetică retiniană. Mutațiile în VLDLR și deficiențele mitocondriale în patologii hepatice afectează proteinele trifuncționale responsabile de metabolizarea AG cu lanț lung, rezultând în dezvoltarea unor retinopatii progresive și în final subliniind

rolul critic al metabolismului lipidic în menținerea funcției retiniene [9].

Discuții

Datele prezentate consolidează ideea că RH reprezintă nu doar o simplă continuitate oftalmologică secundară a disfuncției hepatice, ci este rezultatul unei cascade patobiochimice complexe sistemice și locale, cu impact profund asupra homeostaziei retiniene. Modificările biochimice descrise explică tabloul clinic variabil observat la pacienții cu hepatopatii avansate, de la edem macular până la microhemoragii retiniene și alterarea acuității vizuale [13].

Unul dintre cele mai bine documentate mecanisme implicate în patogeniza RH este hiperamoniemia, care afectează retina într-un mod identic cu cel atestat la nivel cerebral. Exacerbarea toxicității amoniacului în retină, în absența unui mecanism hepatic eficient de detoxifiere, pune în evidență o vulnerabilitate comună retină-creier, cauzată de dependența de glutamin sintetază pentru detoxifierea amoniacului [8, 17].

Adițional, perturbarea metabolismului glutamatului și GABA în RH contribuie în mod specific la depleția sinaptică de glutamat și acumularea de GABA în celulele Müller, reflectând o alterare severă a excitabilității neuronale și procesării vizuale [2, 3]. Aceste date susțin ipoteza că RH este nu doar o afectare vasculară a retinei, ci și o tulburare neurochimică cu substrat glio-neuronal.

Stresul oxidativ joacă un rol esențial în amplificarea disfuncției retiniene, aceasta devenind un țesut-țintă vulnerabil în fața acumulării de radicali liberi generați în hiperamoniemie și ischemie în hepatopatii [5, 10, 16]. Studiile demonstrează că deficiențele sistemului antioxidant endogen (glutathion, SOD) agravează leziunile retiniene și contribuie la degenerescența neuronală [4, 11].

O componentă adesea subestimată în RH este și afectarea metabolismului energetic în contextul disfuncției mitocondriale. Incapacitatea retinei de a-și susține cerințele energetice intense duce la afectarea fototransducției și a transmiterii sinaptice [6]. Importanța β -oxidării acizilor grași ca sursă energetică alternativă, precum și rolul receptorilor VLDLR în furnizarea substratului respectiv (acizi grași) devin esențiale în înțelegerea vulnerabilității metabolice retiniene [9].

Prin urmare, RH necesită a fi abordată nu doar ca o consecință periferică a patologiei hepatice, ci ca o complicație multisistemică cu componentă neurogială, metabolică, antioxidantă și mitocondrială profundă, iar managementul eficient al pacienților cu afectare hepatică avansată trebuie să includă atât evaluarea funcției vizuale, cât și implementarea unor strategii terapeutice integrative: reducerea hiperamoniemiei, susținerea antioxidantă, corecția

disfuncției mitocondriale și optimizarea metabolismului neurotransmițătorilor.

Concluzii

Din perspectivă patobiochimică, retinopatia hepatică reprezintă o afecțiune complexă, care implică multiple căi metabolice perturbate. Mecanismele-cheie includ toxicitatea amoniacului cu disfuncția celulelor Müller, perturbările neurotransmisiei glutamatergice și GABAergice, stresul oxidativ cu disfuncția mitocondrială etc.

Înțelegerea acestor mecanisme biochimice ne sugerează că managementul retinopatiei hepatice nu trebuie să se limiteze la abordare pur oftalmologică, ci trebuie să vizeze corectarea dezechilibrelor sistemice hepatice, oferind oportunități pentru dezvoltarea de strategii terapeutice țintite, inclusiv modularea sistemului glutamat-glutamină, antioxidanți pentru reducerea stresului oxidativ și intervenții pentru restabilirea funcției mitocondriale, care cu siguranță poate avea și valoare predictivă pentru prevenirea afectării retiniene.

Lista abrevierilor:

AG – Acizi grași; EPR – Epiteliu pigmentar retinian; GABA – Acid gamma-aminobutiric; GS – Glutamin sintetază; RL – Radicali liberi; RH – Retinopatia hepatică; SO – Stres oxidativ; SOD – Superoxid dismutaza; SRO – Specii reactive de oxigen; VLDLR – Very-Low-Density Lipoprotein Receptor (Receptor pentru lipoproteine cu densitate foarte joasă).

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

1. ALBRECHT, J., GADAMSKI, R., KUERT, H., WALSKI, M., REICHENBACH, A. Retinal gliopathy accompanying thioacetamide-induced liver insufficiency: light and electron microscopic observations. In: *Acta Neuropathol.* 1998, vol.96, nr.1, pp.57-66. doi: 10.1007/s004010050860
2. BRINGMANN, A., GROSCHE, A., PANNICKE, T., REICHENBACH, A. GABA and glutamate uptake and metabolism in retinal glial (Müller) cells. In: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013, vol.17, nr.4, p. 48. doi: 10.3389/fendo.2013.00048
3. BUI B.V., HU R.G., ACOSTA M.L. et al. Glutamate metabolic pathways and retinal function. In: *J Neurochem.* 2009, vol.111, nr.2, pp.589-99. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06354.x
4. CATALANI, E., BRUNETTI, K., DEL QUONDAM, S., CERVIA, D. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress to prevent the neurodegeneration of retinal ganglion cells. In: *Antioxidants (Basel)*. 2023, vol.17, nr.12(11), p. 2011. doi: 10.3390/antiox12112011
5. CHEN, Y., COOREY, N.J., ZHANG, M. et al. Metabolism dysregulation in retinal diseases and related therapies. In: *Antioxidants*. 2022, vol.11, nr. 5, p.942. <https://doi.org/10.3390/antiox11050942>
6. CHEN, Y., ZIZMARE, L., CALBIAGUE, V. et al. Retinal metabolism displays evidence for uncoupling of glycolysis and oxidative phosphorylation via Cori-, Cahill-, and mini-Krebs-cycle. In: *Elife*. 2024, vol. 12, p. RP91141. doi: 10.7554/eLife.91141
7. DEVARBHAVI, H., ASRANI, S.K., ARAB, J.P. et al. Global burden of liver disease: 2023 update. In: *Journal of Hepatology*. 2023, vol.79, nr. 2, pp. 516-537. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>
8. ECKSTEIN, A.K., REICHENBACH, A., JACOBI, P. et al. Hepatic retinopathy. Changes in retinal function. In: *Vision Res.* 1997, vol.37, nr.12, pp.1699-706. doi: 10.1016/s0042-6989(96)00318-5
9. JOYAL, J.S., GANTNER, M.L., SMITH, LEH. Retinal energy demands control vascular supply of the retina in development and disease: The role of neuronal lipid and glucose metabolism. In: *Prog Retin Eye Res.* 2018, vol. 64, pp.131-156. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.11.002
10. LISII, Leonid, PAVLOVSKI, Ecaterina. *Biochimie. Chișinău: Balacron*, 2019. 816 p. ISBN 978-9975-3288-9-0.
11. LIU, X., CHANG, Y., LI, Y. et al. Oxidative stress and retinopathy: evidence from epidemiological studies. In: *J Transl Med.* 2025, vol. 23, nr.1, p.94. doi: 10.1186/s12967-025-06110-4
12. KROUPINA, K., BÉMEUR, C., ROSE, C.F. Amino acids, ammonia, and hepatic encephalopathy. In: *Anal Biochem.* 2022, vol. 649, p. 114696. doi: 10.1016/j.ab.2022.114696
13. ORFANIDOU, M., POLYZOS, S.A. Retinopathy in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. In: *Medicina*. 2025, vol. 61, nr.1, p.38. <https://doi.org/10.3390/medicina61010038>
14. PAVLOVSKI, E. Markerii biochimici ai retinopatiei hipertensive: teza de doct. în științe medicale. Chișinău, 2022. 118 p. https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/20336/1/Teza_integral_Pavlovski_E_26.10.2021.pdf
15. REICHENBACH, A., FUCHS, U., KASPER, M., EL-HIFNAWI, E., ECKSTEIN, A.K. Hepatic retinopathy: morphological features of retinal glial (Müller) cells accompanying hepatic failure. In: *Acta Neuropathol.* 1995, vol. 90, nr. 3, pp. 273-81. doi: 10.1007/BF00296511
16. WANG, J., LI, M., GENG, Z. et al. Role of oxidative stress in retinal disease and the early intervention strategies: a review. In: *Oxid Med Cell Longev.* 2022, vol. 2022, p.7836828. doi: 10.1155/2022/7836828
17. XU, R., RITZ, B.K., WANG, Y. et al. The retina and retinal pigment epithelium differ in nitrogen metabolism and are metabolically connected. In: *J Biol Chem.* 2020, vol. 295, nr. 8, pp. 2324-2335. doi: 10.1074/jbc.RA119.011727

Autor corespondent:

Ecaterina Pavlovski, dr. șt. med., conf. univ.,
Catedra de biochimie și biochimie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel. : +37379571092,
e-mail: ecaterina.pavlovski@usmf.md

OPISTORCHIAZA: DE LA MANIFESTĂRI CLINICE POLIMORFE LA PROVOCĂRILE DIAGNOSTICE MODERNE

CZU: 616.995.122-092-07

Gheorghe PLĂCINTĂ¹, Victor PÎNTEA¹,
Lilia COJUHARI¹, Valentin CEBOTARENCU¹,
Lidia PLĂCINTĂ², Ana GHEREG³, Ariadna GUȚU³,
Pavlina JÎMBEI³, Ira GHERB³

¹ Catedra de boli infecțioase, IP USMF Nicolae Testemițanu,² Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, IP USMF Nicolae Testemițanu,³ IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).22](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).22)

Rezumat

Opisthorchiaza reprezintă o zoonoză parazitară cu răspândire geografică variabilă și cu un potențial oncogen recunoscut, fiind adesea subdiagnosticată în teritoriile non-endemice. Absența unor semne patognomonice, polimorfismul tabloului clinic și latența evolutivă îngreunează stabilirea precoce a diagnosticului și conduc la interpretări eronate, inclusiv la confuzii cu afecțiuni hepatobiliare sau dermatologice nespecifice. Prezentăm cazul unei paciente de 34 de ani, cu istoric epidemiologic sugestiv (consum de pește crud la Barcelona în 2016), la care simptomatologia cutanată (edeme periorbitale, erupții maculo-papuloase pruriginoase) și digestivă (dispepsie, alternanță constipație-diaree), astenia a generat suspiciuni multiple de natură alergică și digestivă. Diagnosticul a fost stabilit prin tubajul duodenal cu examen microscopic, care a evidențiat prezența ouălor de *Opisthorchis* spp. Terapia etiotropă cu praziquantel (Biltricide) 600 mg 1x3 ori/zi, timp de 2 zile, administrată conform protocolului standard, a fost bine tolerată, determinând remisia completă a manifestărilor clinice și prevenind recurența la reevaluarea ulterioară. Particularitatea cazului constă în prezentarea atipică și mimarea unor afecțiuni alergice și gastrointestinale în zona non-endemică, situație care reflectă dificultățile raportate și în literatura de specialitate. Acest caz subliniază necesitatea includerii opisthorchiazei în diagnosticul diferențial al pacienților cu simptomatologie hepatobiliară nespecifică și expunere epidemiologică sugestivă, precum și rolul esențial al abordării interdisciplinare în prevenirea cronicizării și a complicațiilor de tip neoplazic.

Cuvinte-cheie: opisthorchiaza, edeme periorbitale, sondajul căilor biliare

Summary

Opisthorchiasis: From Polymorphic Clinical Manifestations to Modern Diagnostic Challenges

Opisthorchiasis is a parasitic zoonosis with variable geographic distribution and recognized oncogenic potential, often underdiagnosed in non-endemic regions. The absence of pathognomonic signs, the polymorphic clinical presentation, and the latent course complicate early diagnosis and can lead to misinterpretations, including confusion with nonspecific hepatobiliary or dermatological conditions. We present the case to a 34-year-old patient with epidemiological risk factors (raw fish consumption, Barcelona, in 2016), whose clinical manifestations included cutaneous symptoms (periorbital edema, intensely pruritic maculopapular eruptions) and gastrointestinal complaints (dyspepsia, alternating constipation and diarrhea, general asthenia), initially suggestive of allergic or digestive disorders. Definitive diagnosis was established

through biliary intubation with microscopic examination, revealing the presence of *Opisthorchis* spp. eggs. Etiotropic therapy with praziquantel (Biltricide) 600 mg 1x3 times/day for 2 days, administered according to standard protocols was well tolerated and led to complete remission of clinical manifestations, with no recurrence at follow-up. The peculiarity of this case lies in its atypical presentation, mimicking allergic and gastrointestinal disorders, reflecting diagnostic challenges reported in the literature. This case highlights the necessity of including opisthorchiasis in the differential diagnosis of patients with nonspecific hepatobiliary symptoms and relevant epidemiological exposure, as well as the essential role of an interdisciplinary approach in preventing chronic evolution and oncological complications.

Keywords: opisthorchiasis, periorbital edema, duodenal sounding

Резюме

Описторхоз: от полиморфных клинических проявлений к современным проблемам диагностики

Описторхоз представляет собой паразитарный зооноз с переменным географическим распространением и признанным онкогенным потенциалом, который нередко остаётся недиагностированным в неэндемичных регионах. Отсутствие патогномоничных признаков, полиморфная клиническая картина и латентное течение затрудняют раннюю диагностику и могут приводить к ошибочным интерпретациям, включая смешение с неспецифическими гепатобилиарными или дерматологическими заболеваниями. Мы представляем случай 34-летней пациентки с эпидемиологическими факторами риска (употребление сырой рыбы, Барселона, 2016 г.), клинические проявления у которой включали кожный синдром (периорбитальный отёк, интенсивно зудящие макулопапулёзные высыпания) и желудочно-кишечные жалобы (диспепсия, чередование запоров и диареи, общая астения). Первоначально симптоматика расценивалась как аллергическая или гастроэнтерологическая патология. Окончательный диагноз был установлен при дуоденальном зондировании с микроскопическим исследованием, выявившим яйца *Opisthorchis* spp. Этиотропная терапия празиквантелом (Билтрицид) по 600 мг 3 раза в сутки в течение 2 дней, назначенная в соответствии со стандартными протоколами, была хорошо переносима и привела к полной ремиссии клинических проявлений без рецидива при последующем наблюдении. Особенностью данного случая является его атипичное течение, имитировавшее аллергические и гастроэнте-

рологические расстройства, что отражает сложности диагностики, описанные в литературе. Данный клинический пример подчёркивает необходимость включения описторхоза в дифференциальный диагноз у пациентов с неспецифическими гепатобилиарными проявлениями и соответствующим эпидемиологическим анамнезом, а также ключевую роль междисциплинарного подхода в профилактике хронической эволюции и онкологических осложнений.

Ключевые слова: описторхоз, периорбитальный отёк, дуоденальное зондирование

Introducere

Opisthorchiaza reprezintă o zoonoză parazitară cu tropism hepatobiliar, produsă de trematode din genul *Opisthorchis*, dintre care speciile cel mai frecvent implicate sunt *O. felineus* și *O. viverrini* [9]. Transmiterea la om are loc prin ingestia peștelui de apă dulce crud sau insuficient preparat termic, infestat cu metacercarii parazitului, care ulterior se localizează la nivelul căilor biliare intra- și extrahepatice [23].

Deși praziquantelul este un medicament foarte eficient și disponibil pentru tratament, iar eforturile de educație privind prevenția bolilor parazitare și alimentația sigură au fost semnificative, opisthorchiaza continuă să fie considerată o boală parazitară neglijată, reprezentând un risc major pentru aproximativ 700 de milioane de persoane din regiunile endemice ale Asiei de Est și Sud-Est, inclusiv Siberia, dar și în anumite zone din Europa. Distribuția geografică a infecției este specie-specifică: se estimează că aproximativ 10 milioane de persoane sunt infectate cu *O. viverrini* în bazinul inferior al fluviului Mekong (Thailanda, Laos, Cambodgia, Myanmar și sudul Vietnamului), iar circa 1,6 milioane cu *O. felineus* în vestul Siberiei și alte regiuni ale Rusiei. Mobilitatea internațională crescută prin migrație și turism poate favoriza extinderea ariei de răspândire și emergența transmiterii locale în regiuni și țări noi [2, 15].

Ciclul de viață al *O. viverrini* este complex, implicând două gazde intermediare – melcul și peștele de apă dulce, în special din familia Cyprinidae (crabi) – și o gazdă definitivă, reprezentată de mamifere. Viermii adulți se localizează în canalele biliare ale gazdei definitive (om, pisică, câine), unde produc ouă eliminate ulterior prin fecale. Melcii de apă dulce din genul *Bithynia* consumă ouăle, în interiorul cărora are loc dezvoltarea miracidiilor, sporocistelor, rediilor și ulterior a cercariilor. Cercariile eliberate în apă pătrund în musculatura peștilor Cyprinidae, unde se transformă în metacercarii. Infecția umană se produce prin consumul peștilor cruzi sau insuficient gătiți, metacercariile maturându-se ulterior în căile biliare, unde trematodele adulte pot supraviețui mai mult de 10 ani [10].

Manifestările clinice depind de intensitatea și durata infestației. Infecțiile acute pot fi asimptomatice sau pot fi însoțite de febră, dureri abdominale, hepatomegalie și erupții cutanate alergice [4]. Infecțiile cronice determină inflamația persistentă și fibroza arborelui biliar, complicându-se cu colangită recurentă, colecistită cronică, litiază biliară, ciroză biliară secundară și, pe termen lung, colangiocarcinom [14, 22]. *O. viverrini* a fost clasificat de Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului (IARC) drept carcinogen de grup 1, confirmând asocierea sa directă cu cancerul căilor biliare [7].

Patogenia include migrarea inițială a parazitului către căile biliare și lezarea epiteliului ductal prin fixarea ventuzelor, urmată de activarea răspunsului inflamator gazdă (ex. creșterea interleukinei-6), ce determină proliferarea și descuamarea epitelială, fibroza periductală, obstrucția și dilatarea biliară progresivă [10]. Trematodele adulte eliberează produși excretor-secretori (ES) și antigeni somatici (CS), care induc activarea celulelor dendritice și a celulelor T prin creșterea expresiei CD80 și MHC-II, menținând un status proinflamator. Totodată, aceiași antigeni pot stimula producerea de citokine cu efect imunosupresor (IL-10, TGF- β), ceea ce generează un dezechilibru imunologic [8, 13, 24]. Obstrucția biliară și creșterea presiunii intraductale favorizează translocarea bacteriilor și toxinelor în circulația portală, ceea ce poate duce la colangită piogenă recurentă [13]. Diagnosticul opisthorchiazei se bazează pe criterii clinice, paraclinice și parazitologice. Identificarea ouălor în materiile fecale sau în bilă rămâne standardul diagnostic, completat de metode serologice și moleculare [26]. Testele serologice bazate pe antigene somatice de *O. viverrini* au demonstrat sensibilitate de 86,6% și specificitate de 89,5% pentru IgG, pentru IgG4 sensibilitatea fiind de 75% și specificitatea de 98,4% [17]. Metodele moleculare ce vizează subunitățile de NADH dehidrogenază (OvNad1–5) ating sensibilități variabile (64–100%) [16]. Imagistica, inclusiv colangiopancreatografia retrogradă endoscopică, poate susține diagnosticul. Tratamentul standard implică praziquantelul (25 mg/kg de trei ori pe zi, 2–3 zile; alternativ o doză unică de 40 mg/kg), conform recomandărilor OMS. Toate cazurile confirmate și suspecte din zone endemice necesită tratament pentru prevenirea complicațiilor (colangită piogenă recurentă, colangiocarcinom) [20]. Tribendimidina reprezintă o alternativă, cu eficacitate comparabilă și profil de siguranță superior, demonstrată în studii clinice randomizate [1, 11, 20, 18]. În Europa de Est, *O. felineus* predomină, fiind endemic în Rusia, Belarus, Kazahstan și Ucraina, unde în 1990 au fost raportate circa 312.000 de cazuri [12]. În Republica Moldova, riscul teoretic de transmitere

este mai redus, dar calitatea scăzută a apei dulci și obiceiurile alimentare bazate pe consumul de pește de apă dulce pot favoriza riscul de infecție [3, 25]. În contextul globalizării, opisthorchiatoza devine o problemă emergentă de sănătate publică și în zonele non-endemice, prin cazuri importate și consum de preparate pe bază de pește crud, ceea ce subliniază importanța recunoașterii precoce a bolii și aplicării tratamentului adecvat [21].

Scopul cercetării a constat în prezentarea unui caz clinic de opisthorchiatoză cronică diagnosticat într-un context non-endemic, cu accent pe particularitățile clinice, metodele de diagnostic utilizate și eficiența terapiei cu praziquantel.

Materiale și metode

A fost realizat un studiu de caz unic, retrospectiv-prospectiv, care descrie parcursul diagnostic și terapeutic al unei paciente diagnosticate cu opisthorchiatoză cronică, cu durata bolii de 8 ani. Cazul a fost selectat datorită rarității bolii în regiunea geografică dată, complexității acestuia și polimorfismului spectrului clinic manifestat de pacientă. Evaluarea a inclus metode clinice (anamneza, examenul obiectiv), paraclinice (analize hematologice și biochimice), imagistice (ecografia abdominală), precum și investigații specifice de laborator: sondaj biliar, cu examinarea microscopică a bilei, ceea ce a permis identificarea ouălor de opisthorchis. Evoluția a fost monitorizată retrospectiv.

Studiul a fost realizat cu respectarea principiilor deontologice și confidențialității medicale. Identitatea pacientei a fost protejată prin utilizarea inițialelor. Investigațiile și tratamentele aplicate respectă ghidurile clinice curente pentru diagnosticul și tratamentul opisthorchiatozei și a comorbidităților asociate.

Metodele clinice și paraclinice utilizate au inclus: 1. Tubajul duodenal cu examinarea bilei; 2. Ultrasonografia abdominală și renală în dinamică; 3. Analizele de laborator: Hemoleucograma completă cu formula leucocitară, probe biochimice hepatice și renale; 4. Abordarea terapeutică: Terapie antiparazitară specifică: Praziquantel (Biltricide) 600 mg 1x3 ori/zi, timp de 2 zile, sub monitorizarea funcției hepatice și hematologice, tratament adjuvant: antihistaminice și hepatoprotector. Metodologia de supraveghere: evaluare clinică în dinamică (simptomatologie digestivă și generală); biologică: hemoleucogramă și biochimie hepatică; imagistică: repetarea investigațiilor ecografice pentru evaluarea regresiei leziunilor căilor biliare.

Prezentarea cazului

Pacienta S.C., în vârstă de 34 de ani, originară din Chișinău, s-a adresat la Centrul Consultativ de

Parazitologie medicală din cadrul IMSP SCBI „Toma Ciorbă”, în data de 20.05.2024, cu acuze la slăbiciune generală, erupții de tip alergic în regiunea feței și abdomenului, edem facial preponderent periorbital (foto1), cefalee, prurit cutanat, leziuni de grataj,



Foto 1. Edeme periorbitale și erupții periorale

prurit anal, balonări postprandiale, indigestie, diaree alternantă cu constipație periodică și artralгии episodice. Pacienta relatează debutul bolii din vara anului 2016, după o călătorie la Barcelona, unde a consumat produse marine neprelucrate termic. La două săptămâni după revenirea în Moldova, a prezentat multiple erupții punctiforme pe trunchi însoțite de prurit intens, astenie fizică și constipație. Pe parcursul următorilor ani, simptomele au fost recurente, cu episoade de constipație, astenie generală și edeme la nivelul feței, preponderent peri-orbital, exantem intermitent, lăsând după dispariție o descumare fină (foto 2). Pe parcursul acestor 8 ani pacienta a fost consultată de diverși specialiști, însă fără un diagnostic etiologic și evident lipsa eficienței terapeutice de durată.

Rezultate

Ținând cont de prezența sindromului dispeptic (constipație, greață, meteorism), manifestarea erupțiilor de tip alergic, edem facial preponderent periorbital, anamneză epidemiologică (consumarea produselor marine neprelucrate termic la Barcelona), investigațiile de laborator și imagistice recente (Microscopia bilei: prezența ouălor de opisthorchis, USG



Foto 2. Exantem punctiform cu descuamare

(18/04/2025): colecist mărit în dimensiuni cu pereți îngroșați) pacienta este internată cu diagnosticul de: opisthorchiază cronică, complicată cu colecistită, sludge biliar, dermatită toxico-alergică, urticarie cronică.

La data de 21.05.2024 s-a inițiat tratamentul etiotrop cu Praziquantel (Biltricide) 600 mg de 3 ori pe zi, timp de 2 zile, în paralel cu tratamentul simptomatic, antihistaminic, terapia de dezintoxicare.

Monitorizând starea în dinamică a pacientei pe parcursul spitalizării, s-a observat aderența acesteia la tratament cu regresia completă a simptomaticei. Reevaluările ulterioare pe parcursul următoarelor 6 luni nu au evidențiat semne de recăderi.

Discuții

Cazul prezentat ilustrează o formă cronică de opisthorchiază diagnosticată într-o zonă non-endemică, ceea ce îl face deosebit de relevant pentru practica clinică curentă. În literatura de specialitate sunt descrise numeroase situații similare, în care diagnosticul a fost întârziat tocmai din cauza lipsei suspiciunii clinice în afara zonelor endemice (Sithithaworn et al., 2012; Sripa et al., 2021). De menționat că investigațiile efectuate în laboratorul medical Alfa Diagnostica în perioada 2020-2025 au detectat 74 (2,5%) de probe pozitive la anticorpii *Opisthor-*

chis felineus IgG, din totalul de 2967 de eșantioane testate pentru acești anticorpi prin metoda ELISA, ceea ce impune reevaluarea concepției referitoare la endemicitatea acestei patologii.

Semnele inițiale ale pacientei – edeme periorbitale și erupții cutanate maculo-papuloase pruriginoase – pot fi interpretate eronat ca manifestări alergice sau dermatologice izolate. Studii anterioare au raportat manifestări cutanate similare la pacienți cu opisthorchiază, corelate cu reacția imună la antigenii parazitari (Kaewpitoon et al., 2008). Această similitudine subliniază importanța corelării simptomatologiei cu istoricul epidemiologic (consum de pește crud sau insuficient preparat termic).

Simptomatologia digestivă variată (alternanța constipație-diaree, astenia, sindromul de intoxicație) este descrisă în multiple rapoarte de caz, fiind adesea confundată cu sindromul de intestin iritabil sau tulburări hepatobiliare nespecifice (Petney et al., 2013). În cazul pacientei noastre, efectuarea tubajului biliar cu identificarea microscopică a ouălor de *Opisthorchis* a constituit metoda-cheie pentru stabilirea diagnosticului definitiv, aspect concordant cu datele din literatura rusă și thailandeză, unde această tehnică este considerată standardul de aur.

Tratamentul cu praziquantel rămâne terapia etiotropă de elecție, cu rate de vindecare superioare altor molecule, fapt confirmat și de studii randomizate (Keiser & Utzinger, 2009). Evoluția favorabilă a pacientei, cu remisia completă a simptomelor și absența recurenței la reevaluare, este concordantă cu rapoartele din literatură, unde răspunsul terapeutic prompt este corelat cu stadiul mai puțin avansat al bolii.

Un aspect notabil, subliniat și în lucrările lui Sripa (2015), este potențialul cancerigen al infecției cronice cu *Opisthorchis viverrini*, în special riscul de colangiocarcinom. Deși acest caz nu a prezentat complicații de tip neoplazic, monitorizarea periodică rămâne esențială, mai ales în contextul infecțiilor cronice sau repetate.

Astfel, acest caz evidențiază importanța recunoașterii precoce a semnelor clinice, a investigării epidemiologice atente și a utilizării metodelor de diagnostic directe, în vederea evitării tratamentelor simptomatice ineficiente și a progresiei spre complicații severe.

Concluzii

Cazul descris subliniază dificultățile diagnostice ale opisthorchiază în zonele non-endemice, unde suspiciunea clinică este redusă. Simptomatologia polimorfă poate fi confundată cu alte patologii, necesitând metode parazitologice specifice pentru confirmarea diagnosticului.

Praziquantel rămâne tratamentul de elecție, cu eficiență ridicată și profil bun de siguranță. Mecanismul său de acțiune implică creșterea permeabilității membranelor helmintice pentru ioni de calciu, determinând paralizia și moartea parazitului. Administrarea corectă previne evoluția către complicații hepatobiliare severe.

Importanța acestui caz rezidă și în contextul globalizării: mobilitatea crescută, turismul și diversificarea obiceiurilor alimentare (consumul de sushi sau alte preparate cu pește crud) sporesc riscul de apariție a opisthorchiazii în regiuni non-endemice, ceea ce impune vigilență diagnostică din partea medicilor.

Lista abrevierilor utilizate:

USG – ultrasonografie
 IL-10 – interleukină-10
 TGF- β – factor de creștere transformant beta
 EFGS cu sondaj biliar – fibrogatroduodenoscopia cu sondaj biliar
 ES-excretor-secretor
 Ov-GRN-1 – substanță asemănătoare granulinei din *Opisthorchis viverrini*

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

- ANDREWS, P., THOMAS, H., POHLKE, R., SEUBERT, J. PRAZQUANTEL. In: Med Res Rev., 1983, 3(2), pp.147-200. <https://doi.org/10.1002/med.2610030204>
- APIPORN, S., PRASERT, S., MELISSA H. Epidemiologia infecției cu *Opisthorchis viverrini*. Progrese în parazitologie, 2018, vol. 10, pp. 41-67
- CARP, L., FRIPTULEAC, G. Calitatea apei potabile ca factor determinant al sănătății populației Republicii Moldova [Drinking water quality as a determining factor of the health of the population of the Republic of Moldova]. In: Arta Medica, 2020, 77(4): pp.42-45. ISSN 1810-1879
- CHAI, J., DARWIN, M., LYMBERY, A. Fish-borne parasitic zoonoses: Status and issues. In: Int J Parasitol., 2005, 35(11-12):1233-54. doi: 10.1016/j.ijpara.2005.07.013
- FEDOROVA, O. et al. *Opisthorchis felinus* infection and cholangiocarcinoma in the Russian Federation. In: Parasitol.Int., 2017, 66(4), pp.365-372.
- WHO. Foodborne Trematode Infections. Available online: (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/foodborne-trematode-infections>)
- IARC. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum., 2012; 100(PT B):1-441.
- JITIMANEE, S., WONGRATANACHEEWIN, S., KAE-WRAEMRUAEN, C., JITIMANEE, J. *Opisthorchis viverrini* antigens up-regulates the expression of CD80 and MHC class II in JAWSII mouse dendritic cells and promotes IL-10 In: Parasitol Int., 2021 84:102401. doi: 10.1016/j.parint.2021.102401.
- KEISER, J., UTZINGER, J. Food-borne trematodiasis. In: Clin Microbiol Rev., 2009; 22(3): pp.466-83.
- MATTHIAS, Y., QUAN L., EN QI TOH, VISHALKUMAR, G. Review *Opisthorchis viverrini*-Current Understanding of the Neglected Hepatobiliary Parasite. In: Pathogens, 2023, 12(6):795. <https://doi.org/10.3390/pathogens12060795>
- Meister, I., Assawasuwannakit, P., Vanobberghen, F. et.al Pooled population pharmacokinetic analysis of tribendimidine for the treatment of *Opisthorchis viverrini* infections. In: Antimicrob Agents Chemother., 2019, 63, e01391-18.
- MEN-BAO, QIAN, J., KEIZER, JÜRIG, U. *Opisthorchiasis*: epidemiologie, transmite, caracteristici clinice, morbiditate, diagnostic, tratament și control. In: Clin Microbiol Rev., 2024, 37(1):e00009-23. doi: 10.1128/cmr.00009-23
- NINLAWAN, K., O'HARA, S.P., SPLINTER, P.L., YONGVAN-IT, P. et. al. *Opisthorchis viverrini* excretory/secretory products induce toll-like receptor 4 upregulation and production of interleukin 6 and 8 in cholangiocyte. In: Parasitol Int., 2010, 59(4):616-21. doi: 10.1016/j.parint.2010.09.008.
- PAKHARUKOVA, M., MORDVINOV, V. The liver fluke *Opisthorchis felinus*: Biology, epidemiology and carcinogenic potential. In: Trans R Soc Trop Med Hyg., 2016, 110(1), pp.28-36.
- PETNEY, T., ANDREWS, R., SAJUNTHA, W. Southeast Asian liver flukes: *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* and their potential for causing cancer. In: Adv Parasitol., 2013, 82, pp.1-42.
- PHADUNGSIL, W., PUMPA, S., SIRISABHABHORN, K., GEADKAEW-KRENC, A., GRAMS, R. et al. Efficiency of the Stool-PCR Test Targeting NADH Dehydrogenase (Nad) Subunits for Detection of *Opisthorchis viverrini* Eggs. In: J Trop Med., 2021, 3957545. doi: 10.1155/2021/3957545.
- PHUPIEUKHAM, W., SADAOW, L., SANPOOL, O., RODPAI, R., YAMASAKI, H. et al. Comparative assessment of immunochromatographic test kits using somatic antigens from adult *Opisthorchis viverrini* and IgG and IgG4 conjugates for serodiagnosis of human opisthorchiasis. In: Parasitol Res., 2021, 120(8):2839-2846. doi: 10.1007/s00436-021-07224-6.
- SAYASONE, S., KEISER, J., MEISTER, I. et al. Efficacy and safety of tribendimidine versus praziquantel against *Opisthorchis viverrini* in Laos: An open-label, randomised, non-inferiority, phase 2 trial. Lancet Infect. Dis. 2018, 18(2):155-161. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30624.
- SITHITHAWORN, P., ANDREWS, R., NGUYEN, V. et al. The current status of opisthorchiasis and clonorchiasis in the Mekong Basin. In: Parasitol Int. 2012, 61(1), 10-6. doi: 10.1016/j.parint.2011.08.014.
- SOUKHATHAMMAVONG, P., ODERMATT, P., SAYASONE, S. et al. Efficacy and safety of mefloquine, artesu-

- nate, mefloquine–artesunate, tribendimidine, and praziquantel in patients with *Opisthorchis viverrini*: A randomised, exploratory, open-label, ph 2 trial. In: *Lancet Infect Dis.* 2011,11(2):110–118.
21. SRIPA, B. et al. Food-borne trematodiasis in Southeast Asia epidemiology, pathology, clinical manifestation and control. In: *Adv Parasitol.*, 2010;72:305-50. doi: 10.1016/S0065-308X(10)72011-X.
 22. SRIPA, B., BRINDLEY, P., MULVENNA J. et al. The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini*—multiple pathways to cancer. In: *Trends Parasitol.*, 2012, 28(10):395-407. doi: 10.1016/j.pt.2012.07.006
 23. SRIPA, B., KAEWKES, S. Gall bladder and extrahepatic bile duct changes in *Opisthorchis viverrini*-infected hamsters. In: *Acta Trop.*, 2002, 83(1):29-36. doi: 10.1016/s0001-706x(02)00052-9
 24. SRIPA, B., KAEWKES, S. Localisation of parasite antigens and inflammatory responses in experimental opisthorchiasis. *Int. J Parasitol.*, 2000, 30(6):735- doi: 10.1016/s0020-7519(00)00054-0.
 25. VASILEAN, I., IBANESCU, D., POPESCU, A. The main water resources of the Republic of Moldova. In: *Across Journal of Interdisciplinary Cross-border Studies*, vol. 8 (1), 2024. ISSN 2602-1463
 26. WHO. Control of foodborne trematode infections. WHO Technical Report Series 849, 1995. (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-TRS-849>)

Autor corespondent:
Gheorghe Plăcintă,
 dr. hab. șt. med., conf. univ.,
 Catedra de boli infecțioase,
 IP USMF *Nicolae Testemițanu*,
 tel: +37379578842
 e-mail: gheorghe.placinta@usmf.md

ACUTIZAREA HEPATITEI VIRALE B CRONICE: PROVOCĂRI CLINICO-DIAGNOSTICE ÎNTR-UN CONTEXT EVOLUTIV

CZU: 616.36-002.2-06-07

Gheorghe PLĂCINTĂ¹, Victor PÎNTEA¹,
Lilia COJUHARI¹, Valentin CEBOTARENCU¹,
Pavlina JÎMBEÎ², Lidia PLĂCINTĂ², Ana GHEREG³,
Ariadna GUȚU³, Stanislav GRIBINCEA³, Ira GHERB³

¹ Catedra de boli infecțioase, IP USMF Nicolae Testemițanu,² Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală,
IP USMF Nicolae Testemițanu,³ IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).23](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).23)

Rezumat

Hepatita B rămâne o problemă majoră de sănătate publică la nivel global, afectând aproximativ două miliarde de persoane, dintre care 250–292 de milioane dezvoltă infecție cronică. Deși terapiile antivirale disponibile pot suprima eficient replicarea virală, un tratament curativ pentru hepatita cronică B nu a fost încă identificat. În plus, inhibarea replicării virale reduce, dar nu elimină riscul de carcinom hepatocelular. Prezentăm cazul unui pacient de 43 de ani, diagnosticat cu AgHBs pozitiv în 2016, care s-a adresat pentru sindrom asteno-vegetativ accentuat și scădere ponderală de 23% în ultimele șapte luni. Tabloul clinic a fost completat de subfebrilitate persistentă, astenie pronunțată, sindrom dispeptic, gingivoragii și dureri difuze. Examenul obiectiv a evidențiat hepatosplenomegalie și icter tegumentar. Analizele biochimice au demonstrat sindrom citolitic marcat, insuficiență hepatocelulară și disfuncție bilio-excretorie, asociate cu creșterea semnificativă a alfa-fetoproteinei (1034,3 ng/ml). Suprainfecția cu virus Delta și alte virusuri hepatotrope a fost exclusă, AgHBe negativ, iar investigațiile imagistice (CT și RMN) nu au identificat formațiuni tumorale. S-a inițiat terapie etiotropă cu Tenofovir 300 mg/zi, cu bună toleranță. Reevaluarea după șapte luni a demonstrat o reducere semnificativă a încărcăturii virale, de la $4,81 \times 10^7$ UI/ml la <10 UI/ml, ameliorarea clinică, de laborator și revenirea la normal a alfa-fetoproteinei.

Cuvinte-cheie: hepatita B, carcinom hepatocelular, alfa-fetoproteină, replicare virală

Summary

Acute Exacerbation of Chronic Hepatitis B: Clinical and Diagnostic Challenges in an Evolving Context

Hepatitis B remains a major global public health problem, affecting approximately two billion individuals, of whom 250–292 million develop chronic infection. Although currently available antiviral therapies can effectively suppress viral replication, a definitive cure for chronic hepatitis B has not yet been identified. Furthermore, inhibition of viral replication reduces, but does not eliminate, the risk of hepatocellular carcinoma. We present the case of a 43-year-old patient, diagnosed with HBsAg positivity in 2016, who presented with marked asthenovegetative syndrome and a 23% body weight loss over the past seven months. The clinical picture was further characterized by persistent subfebrile temperature, pronounced asthenia, dyspeptic syndrome, gingivorrhagia, and diffuse pain. Physical examination revealed hepatosplenomegaly and cutaneous jaundice. Biochemical analyses demonstrated a pronounced cytolytic syndrome, hepatocellular insufficiency, and biliary excretory dysfunction, accompanied by a significant elevation of alpha-fetoprotein (1034.3 ng/ml). Superinfection with hepatitis D virus and other hepatotropic viruses was excluded, HBeAg was negative, and imaging investigations (CT and

MRI) did not identify tumoral lesions. Etiotropic therapy with Tenofovir 300 mg/day was initiated, with good tolerance. At the seven-month follow-up, a significant reduction in viral load was observed, from 4.81×10^7 IU/ml to <10 IU/ml, alongside clinical and laboratory improvement and normalization of alpha-fetoprotein levels.

Keywords: Hepatitis B, hepatocellular carcinoma, alpha-fetoprotein, viral replication

Резюме

Обострение хронического вирусного гепатита В: клинико-диагностические вызовы в эволюционном контексте

Вирусный гепатит В остаётся одной из важнейших проблем общественного здравоохранения во всём мире, поражая около двух миллиардов человек, из которых 250–292 миллионов переходят в хроническую форму. Несмотря на то что современные противовирусные препараты эффективно подавляют вирусную репликацию, окончательное излечение хронического гепатита В до настоящего времени не найдено. Более того, ингибирование репликации вируса снижает, но не устраняет риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Представлен клинический случай 43-летнего пациента, у которого в 2016 году был выявлен HBsAg-положительный статус. В течение последних семи месяцев отмечались выраженный астено-вегетативный синдром и снижение массы тела на 23%. Клиническая картина дополнялась длительной субфебрильной температурой, выраженной астенией, диспепсическими расстройствами, гингиворрагиями и диффузными болями. При объективном осмотре выявлены гепатоспленомегалия и желтушность кожи. Биохимические исследования показали выраженный цитолитический синдром, признаки печёночной недостаточности и билио-эскреторной дисфункции, сопровождавшиеся значительным повышением уровня альфа-фетопротеина (1034,3 нг/мл). Суперинфекция вирусом гепатита D и другими гепатотропными вирусами была исключена; HBeAg отрицательный, а результаты компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии не выявили опухолевых образований. Назначена этиотропная терапия Тенофовиром 300 мг/сут, которая хорошо переносилась пациентом. При плановом контрольном обследовании через семь месяцев зафиксировано значительное снижение вирусной нагрузки с $4,81 \times 10^7$ МЕ/мл до <10 МЕ/мл, а также клиническое и лабораторное улучшение и нормализация уровня альфа-фетопротеина.

Ключевые слова: гепатит В, гепатоцеллюлярная карцинома, альфа-фетопротеин, вирусная репликация

Introducere

Infecția cu virusul hepatitic B (VHB) continuă să fie una dintre cele mai răspândite și mai provocatoare probleme de sănătate publică la nivel mondial. Conform estimărilor recente ale Organizației Mondiale a Sănătății, aproximativ 254 milioane de persoane trăiau cu hepatită cronică B (CHB) în 2022, ceea ce reflectă o povară semnificativă asupra sistemelor de sănătate, în special în regiunile cu endemicitate ridicată [12, 13, 14]. VHB este un virus ADN încadrat în familia *Hepadnaviridae* și include cel puțin zece genotipuri (A–J), cu distribuție geografică distinctă și implicații clinice diferite. Transmiterea se realizează prin expunere la sânge și fluide biologice, contact sexual neprotejat și vertical, de la mamă la copil. În zonele cu endemicitate ridicată (Asia de Sud-Est, Africa Subsahariană), calea perinatală este dominantă, în timp ce în zonele cu prevalență redusă (Europa Occidentală, America de Nord, Australia), predomină transmiterea orizontală prin practici sexuale sau consum de droguri injectabile [2, 12].

Evoluția clinică a infecției cronice cu VHB este extrem de heterogenă, reflectând interacțiunea complexă dintre virus și răspunsul imun al gazdei. Astfel, starea pacienților poate evolua de la asimptomatică sau de purtători inactivi la forme active cu replicare virală înaltă, progresând spre fibroză avansată, ciroză și carcinom hepatocelular (CHC). În special, VHB reprezintă un factor de risc independent pentru CHC, iar carcinogeneza poate apărea chiar și în absența cirozei, prin mecanisme directe, cum ar fi integrarea ADN-ului viral în genomul gazdei, cu activarea proto-oncogenelor (ex. *TERT*, *CCNE1*) și inhibarea genelor supresoare tumorale [1, 6].

Un element esențial în monitorizarea pacienților cu CHB îl constituie determinarea alfa-fetoproteinei (AFP), marker tumoral seric asociat cu regenerarea hepatică intensă și cu dezvoltarea CHC. Totuși, niveluri crescute de AFP nu sunt patognomonice pentru cancerul hepatic, putând apărea și în contexte de activitate necroinflamatorie virală intensă sau insuficiență hepatică severă. În aceste situații, imagistica avansată (CT, RMN) este indispensabilă pentru excluderea leziunilor tumorale focale. Această suprapunere diagnostică generează o provocare clinică majoră: diferențierea între o acutizare agresivă a hepatitei cronice B și debutul unei transformări maligne [2, 5].

Pe lângă riscul oncologic, pacienții aflați în faza de replicare virală activă se confruntă cu manifestări clinice severe, incluzând astenie marcată, pierdere ponderală semnificativă, sindrom dispeptic și algic, icter și semne de insuficiență hepatică [2]. Această constelație simptomatică indică un proces inflamator

agresiv și o afectare hepatică avansată, necesitând intervenție terapeutică promptă.

La nivel clinic, aproximativ 70% dintre persoanele cu hepatită cronică virală B (CHB) rămân asimptomatice, în timp ce la restul 30% se pot manifesta diverse sindroame: astenic, dispeptic, algic, icteric, precum și manifestări extrahepatice – reumatologice, dermatologice, hematologice, endocrine sau renale [5]. Examenul obiectiv este adesea nemodificat în stadiile incipiente, modificările devenind evidente doar odată cu instalarea hipertensiunii portale sau a bolii hepatice decompensate. Hepatomegalia este raportată în aproximativ 30% dintre cazuri, iar splenomegalia în 10–15%. Infecția cronică cu virusul hepatitei B se asociază frecvent cu steatoza hepatică asociată disfuncției metabolice, ambele condiții având efect sinergic în progresia fibrozei și în creșterea riscului de complicații hepatice [2, 10].

Legătura dintre VHB și carcinomul hepatocelular (CHC) a fost pentru mult timp controversată. Prima demonstrație clară a relației cauzale a fost realizată de Beasley și colaboratorii săi în 1981, într-un studiu prospectiv pe termen lung, desfășurat pe 22.707 bărbați din Taiwan. Autorii au arătat că riscul relativ de CHC la purtătorii de HBsAg a fost de 223 comparativ cu cei fără infecție, iar observațiile au indicat că riscul de CHC este crescut chiar și în absența cirozei, subliniind existența unor mecanisme oncogenice directe asociate VHB [1]. Studii ulterioare de agregare familială au confirmat această asociere, relevând o prevalență semnificativ crescută a infecției cu VHB la rudele pacienților cu CHC. În prezent, VHB este recunoscut ca factor oncogen primar, contribuind la carcinogeneza prin mecanisme indirecte (inflamație cronică, fibroză progresivă) și directe (integrarea ADN-ului viral în genomul gazdei, activarea proto-oncogenelor precum *TERT* și *CCNE1*, suprimarea genelor supresoare tumorale, instabilitate genomică și dereglări epigenetice) [2, 8, 16].

Un rol aparte în această patogeneza îl are micromozomul viral cccADN, care persistă în nucleul hepatocitelor infectate și constituie sursa rezervoarelor de replicare virală. Proteinele virale HBx și Hbc, alături de modificările post-tranlaționale ale histonelor, modulează transcripția și interacționează cu mașinăria epigenetică a gazdei, perpetuând infecția și influențând expresia genică a celulei hepatice [Revill et al., 2023; Pollicino et al., 2006]. În plus, integrarea ADN-ului viral are loc preferențial în regiuni active de cromatină, iar în evoluția clonală a HCC aceste regiuni sunt înlocuite progresiv de integrarea în arii metilate, fapt ce reflectă selecția clonală a celulelor cu avantaj proliferativ [14, 15].

Alfa-fetoproteina (AFP) rămâne unul dintre cei mai utilizați biomarkeri serici în monitorizarea

pacienților cu risc oncogen, deși sensibilitatea și specificitatea sa sunt limitate. Creșteri ale AFP pot reflecta atât carcinogeneza hepatică incipientă, cât și episoade de replicare virală activă cu necroinflamație accentuată și regenerare celulară. Din acest motiv, ghidurile actuale nu recomandă AFP ca test singular de screening pentru CHC; în schimb, ecografia abdominală combinată cu AFP la intervale de 6 luni constituie strategia recomandată pentru pacienții cu fibroză avansată sau ciroză [2, 6].

Pe plan terapeutic, tratamentul antiviral rămâne piatra de temelie a managementului CHB. Scopul său principal este suprimarea replicării virale, reducerea progresiei spre ciroză și prevenirea complicațiilor precum insuficiența hepatică și CHC. Deși interferonul pegilat α -2a a reprezentat primul agent aprobat, utilizarea sa este în prezent limitată de profilul de toleranță modest și de necesitatea administrării injectabile [5]. Analogii nucleotidici/orali – entecavir și tenofovir – reprezintă standardul actual de îngrijire, cu eficacitate înaltă și siguranță dovedită inclusiv la pacienții cu ciroză decompensată sau status post-transplant [2, 3, 12].

Totuși, chiar și în condițiile supresiei virologice complete, riscul de CHC nu este eliminat în totalitate, ceea ce justifică supravegherea continuă a pacienților cu risc crescut. În prezent, vindecarea funcțională, definită prin pierderea durabilă a HBsAg, rămâne un obiectiv rar atins cu terapiile aprobate, din cauza persistenței cccADN și a integrațiilor genomice virale [8, 9, 17]. Din acest motiv, majoritatea pacienților necesită terapie antivirală pe termen lung sau chiar indefinit.

Criteriile pentru inițierea tratamentului antiviral s-au extins semnificativ în ultimele recomandări. Tratamentul trebuie inițiat la pacienții cu: ciroză, indiferent de nivelurile ADN VHB sau ALT; ADN VHB > 2.000 UI/mL și niveluri crescute de ALT și/sau fibroză semnificativă ($\geq$ F2); ADN VHB > 20.000 UI/mL și ALT > 2 $\times$ limita superioară a normalului, chiar și fibroză hepatică; factori suplimentari precum coinfecții (HIV, HCV, HDV), antecedente familiale de CHC sau manifestări extrahepatice relevante [2, 4, 12].

În pofida progreselor semnificative în înțelegerea patogenezei infecției cu virusul hepatitei B și în dezvoltarea terapiilor antivirale eficiente, managementul clinic al pacienților rămâne complex, în special în scenariile cu replicare virală intensă, afectare hepatică avansată și biomarkeri oncogenici alterați. Situațiile în care pacienții prezintă agravare clinică rapidă – cu astenie pronunțată, pierdere ponderală marcată, icter și semne de insuficiență hepatică – în asocieră cu niveluri extrem de crescute ale alfa-fetoproteinei (AFP), dar fără evidențe imagistice de carcinom hepatocelular (CHC), con-

stituie adevărate provocări de diagnostic și decizie terapeutică [9, 17].

Astfel de cazuri ridică întrebări fundamentale privind diferențierea între o acutizare severă a hepatitei cronice B și debutul unui proces malign incipient, necesitând o evaluare multidisciplinară complexă, bazată pe corelarea parametrilor clinici, biochimici, serologici și imagistici. Totodată, ele subliniază necesitatea monitorizării atente a pacienților cu risc crescut și a instituirii precoce a tratamentului antiviral pentru a preveni decompensarea hepatică și progresia spre complicații ireversibile. Pe fundalul acestor considerații, prezentăm cazul unui pacient diagnosticat cu hepatită cronică virală B, în fază activ-progresivă, care a dezvoltat o agravare clinică și virologică severă, cu pierdere ponderală de 23% în ultimele șase luni, insuficiență hepatică și valori extrem de ridicate ale AFP, în absența semnelor imagistice de CHC și cu excluderea coinfecțiilor virale hepatotrope. Acest caz oferă oportunitatea de a analiza în detaliu provocările clinico-diagnostice și opțiunile terapeutice într-un context evolutiv complex al hepatitei cronice B.

Scopul cercetării a constatat în analiza evoluției clinice și eficienței terapiei antivirale la un pacient cu hepatită B cronică aflat în acutizare, evidențiind provocările diagnostice și importanța unei monitorizări riguroase într-un context evolutiv complex.

Materiale și metode

Studiul prezintă un caz clinic unic, retrospectiv-prospectiv, ce urmărește parcursul diagnostic și terapeutic al unui pacient de sex masculin, 43 de ani, selectat pentru complexitatea manifestărilor clinice și dificultatea diagnosticului diferențial între patologia oncologică și cea infecțioasă.

Datele au fost colectate prin anamneză și interviu medical (factori de risc, antecedente patologice și profesionale), examinări clinice repetate (în IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” și Centrul medicilor de familie), investigații paraclinice și imagistice realizate între noiembrie 2024 – iulie 2025, precum și teste serologice și imunologice pentru diagnostic diferențial.

Metodele utilizate au inclus: explorări endoscopice (EGDS), imagistice (CT spirală abdomino-pelvină, RMN abdominal, ultrasonografie abdominală și renală în dinamică), analize de laborator (hemo-leucogramă completă, probe biochimice hepatice și renale, markeri tumorali – AFP, CEA, CA 19-9, CA 125, CA 15-3, markeri serologici specifici HBV, HCV, HDV, HAV, HIV și teste autoimune – ANA, AMA, CIC).

Terapia a inclus: tratament inițial pentru pancreatită acută (Gordox 10.000 UI i.v.), hepatoprotectoare, antiviral specific (Tenofovir 300 mg/zi, administrat continuu, cu monitorizarea încărcăturii virale și a

funcției hepatice), precum și tratamente adjuvante (antihistaminice, soluții de detoxifiere). Evoluția a fost monitorizată prin evaluare clinică periodică, probe biologice și imagistice repetate, precum și determinări serologice (AFP, ADN HBV).

Studiul a respectat principiile etice și de confidențialitate, identitatea pacientului fiind protejată prin inițiale.

Prezentarea cazului

Pacient P.C., 43 de ani, originar din Chișinău, cu antecedente de pancreatită cronică și encefalopatie discirculatorie (anomia Kimmerle), activând de doi ani în construcții cu expunere la surmenaj fizic și psihic. În ultimul an a prezentat episoade de panică și anxietate. Anamneza alergologică este negativă.

Se consideră bolnav din 2016, când a fost diagnosticat cu hepatită virală B cronică, tratată simptomatic. În mai 2024 apare agravarea asteniei, inapetența și o scădere ponderală de 23 kg în 7 luni (23% din greutatea corporală). În ultimele trei săptămâni dezvoltă astenie severă, greață, vărsături recurente, gingivoragii, amețeli, balonări postprandiale, dureri abdominale „în centură”, senzație de greutate în hipocondrul drept, artralгии, febră subfebrilă (37,2–38,1°C) și icter tegumentar progresiv.

La examenul obiectiv (01.12.2024) se constată: icter sclero-tegumentar, edeme gambiere discrete, abdomen moale sensibil în epigastriu și hipocondrul drept, hepatomegalie (ficat palpabil +3–4 cm sub rebord costal, margine ascuțită, consistență dură, sensibil la palpare), splenomegalie (splina +4 cm, dură, indolentă).

Având în vedere sindroamele asteno-vegetativ, dispeptic, algic, febril prelungit și semnele obiective (icter, hepatosplenomegalie), pe fondul HBV cronic, pacientul a fost internat pentru investigații multidisciplinare și stabilirea conduitei terapeutice.

Rezultate

La internare (06.12.2024), analizele de laborator au relevat amilază serică 130 U/L, amilază urinară 993 U/L, ALAT 885,9 U/L, ASAT 1029 U/L, GGT 290,4 U/L, conturând sindromul de citoliză hepatică severă și pancreatită cronică în acutizare (fig. 2). S-a instituit tratamentul de dezintoxicare, hepatoprotectoare, inhibitori de proteaze.

Investigațiile imagistice și endoscopice au completat tabloul clinic: CT abdominal (12.12.2024) – steatoză hepatică, hepatomegalie ușoară, limfadenopatie hilară; FEGDS – reflux gastro-esofagian, esofagită de reflux, hernie hiatală, gastroduodenită eritematoasă; USG abdominal – hepatomegalie, colecistită alitiazică, modificări difuze pancreatice, prostatită cronică cu calcificări; RMN abdominal (17.01.2025) – hepatosplenomegalie discretă, modificări hepatice difuze, limfadenopatie hilară hepatică (Node-RADS 2), colecist septat, paniculită. Niciuna dintre investigații nu a relevat leziuni focale tumorale.

Investigațiile de replicare virală și cele serologice (11.12.2024) au arătat ADN HBV cantitativ 48 134 510 UI/ml (fig. 1), AgHBe negativ și ARN HDV negativ, confirmând replicare virală activă fără coinfecție. La 13.12.2024 s-a inițiat tratament antiviral cu Tenofovir 300 mg/zi. Pe parcursul spitalizării s-a confirmat un sindrom citolitic marcat (ALAT 1043,9 U/L, ASAT 1007 U/L), asociat cu sindrom hepatopriv (albumină 51,1%, indice protrombinic 49%) și sindrom bilio-excretor (GGT 340 U/L, bilirubină totală 39 μmol/L) (fig. 2). Hemoleucograma a rămas stabilă, cu trombocitopenie moderată ($126\text{--}158 \times 10^3/\mu\text{L}$).

La externare (31.12.2024) s-a observat: scăderea încărcăturii virale de la 48 134 510 UI/ml la 17 258 UI/ml (fig. 1); reducerea transaminazelor ($12 \times$ normal); normalizarea bilirubinei și a alfa fetoproteinei; ameliorarea clinică (remisiunea icterului, reducerea

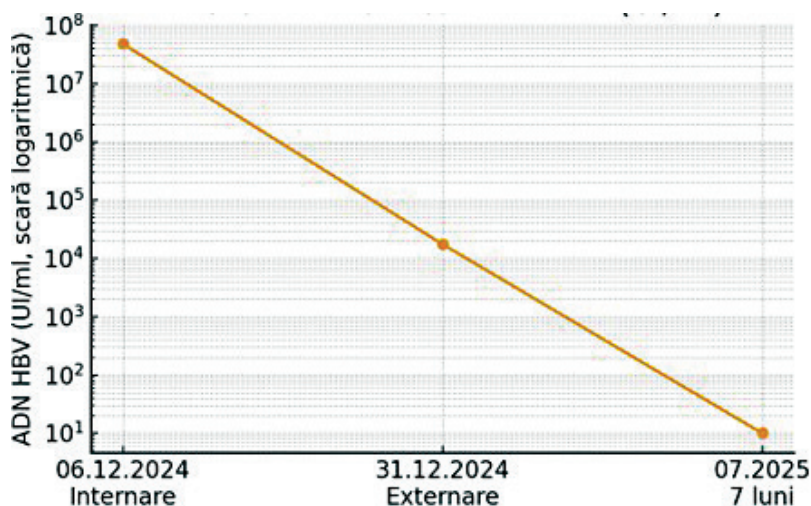


Figura 1. Dinamica AND-HBV (UI/ml)

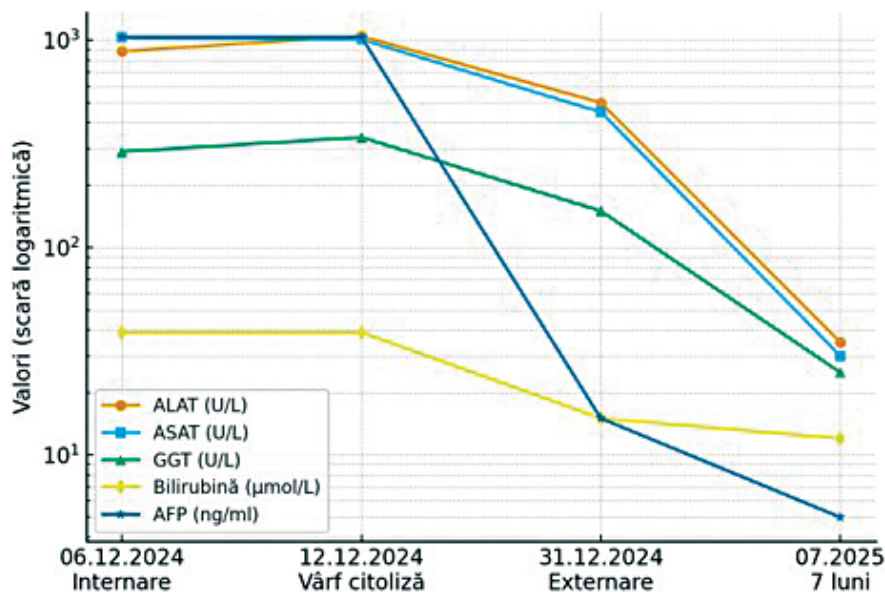


Figura 2. Dinamica markerilor biochimici

asteniei). La reevaluarea din iulie 2025, după 7 luni de tratament antiviral, pacientul prezenta: ADN-HBV <10 UI/ml (fig. 1), normalizarea transaminazelor și a profilului biochimic hepatic, normalizarea markerilor tumorali și parametri hemodinamici stabili, cu dispariția simptomatologiei acute.

Discuții

Acest caz clinic subliniază dificultatea diagnosticului diferențial între neoplazia hepatică și afecțiunile hepatice virale active, mai ales în contextul unor markeri tumorali serici crescuți (AFP, CA 19-9). Deși aceste valori au ridicat suspiciunea inițială de proces tumoral, investigațiile imagistice au demonstrat doar modificări difuze, fără leziuni focale caracteristice neoplaziei hepatice.

Un alt aspect important îl constituie rolul testelor serologice și moleculare: nivelul extrem de crescut al ADN HBV a confirmat activitatea replicativă a virusului, în timp ce excluderea coinfecțiilor (HDV, HCV, HAV, HIV) și a proceselor autoimune a orientat diagnosticul final către hepatită cronică B cu acutizare.

Răspunsul favorabil la Tenofovir – cu suprimarea virală completă și normalizarea parametrilor biochimici în decurs de 7 luni – demonstrează eficacitatea terapiei antivirale de primă linie și necesitatea monitorizării dinamice integrate (clinic, biologic, serologic, imagistic).

Un element suplimentar de complexitate a fost adus de asocierea pancreatitei cronice exacerbate, care a contribuit la polimorfismul simptomatic (dureri abdominale în „centură”, creșterea amilazelor) și a necesitat o abordare multidisciplinară.

Acest caz confirmă faptul că markerii tumorali nu sunt patognomonici pentru cancer, ci pot crește și în hepatite acute sau cronice active [Cheema et al., 2004]. Interpretarea lor trebuie realizată întotdeauna în corelație cu tabloul clinic și cu datele paraclinice, pentru a evita diagnostice eronate și conduite terapeutice inadecvate.

Concluzii

Prezentul caz clinic ilustrează complexitatea diagnosticului diferențial între patologia neoplazică hepatică și afecțiunile hepatice virale active, în contextul unei hepatite cronice B cu acutizare și valori crescute ale markerilor tumorali serici. Deși inițial profilul clinic și paraclinic a ridicat suspiciunea unei tumori hepatice, corelarea investigațiilor imagistice cu rezultatele serologice și evoluția sub tratament antiviral au confirmat natura predominant infecțioasă și inflamatorie a procesului.

Importanța acestui caz constă în evidențierea faptului că markerii tumorali nu au valoare diagnostică absolută, putând fi crescuți și în afecțiuni non-oncologice, precum hepatitele acute sau cronice active. Prin urmare, interpretarea lor trebuie realizată întotdeauna în corelație cu datele clinice, paraclinice și dinamica evolutivă.

Asocierea cu pancreatita cronică exacerbată a amplificat tabloul clinic, subliniind necesitatea unei abordări multidisciplinare și a unei monitorizări integrate (clinice, imagistice și biologice). Răspunsul favorabil la tratamentul antiviral cu Tenofovir și la terapia adjuvantă confirmă valoarea aplicării ghidurilor terapeutice actuale și a unei conduite personalizate, adaptate particularităților fiecărui pacient.

Lista abrevierilor:

ADN – acid dezoxiribonucleic;
 ANA – anticorpi anti-nucleari;
 AMA – anticorpi anti-mitocondriali;
 AFP – alfa-fetoproteină;
 AgHBs – antigen HBs;
 ALAT – alaninaminotransferază;
 ASAT – aspartataminotransferază;
 CA 15-3 – antigen carbohidrat 15-3;
 CA 19-9 – antigen carbohidrat 19-9;
 CEA – antigen carcinoembrionar;
 CIC – complex imun circulant;
 CHC – carcinom hepatocelular;
 CHB – hepatită cronică B;
 GGT – gamma-glutamilttransferază;
 IP – indice protrombinic;
 IFN- α -2a – interferon α -2a;
 HBV – virusul hepatitic B;
 HCV – virusul hepatitic C;
 HDV – virusul hepatitic D;
 HAV – virusul hepatitic A;
 HIV – virusul imunodeficienței umane;
 LDH – lactat dehidrogenază;
 AN – analogi nucleo(t)idici;
 Node-RADS 2 – clasificare radiologică pentru ganglionii limfatici;
 FEGDS – fibroesofagogastroduodenoscopie.

Declarație de conflict de interese

Autorii acestui articol nu prezintă conflict de interese.

Bibliografie

1. BEASLEY, R., LIN, C., HWANG, L., CHIEN, C. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study. In: *Lancet*, 1981, 2 (8256):1129-33. doi: 10.1016/S0140-6736(81)90585-7.
2. CHEEMA, A., HIRSCHTRITT, T., VAN THIEL, D. Markedly elevated alpha-fetoprotein without hepatocellular carcinoma. In: *Hepatogastroenterology*, 2004, 51(60):1676-8.
3. EASL (European Association for the Study of the Liver). Clinical Practice Guidelines on the management of HBV infection. In: *J Hepatol.*, 2025, 83(2):502-583.
4. GHEORGHE, L., CSIKI, I., IACOB, S., GHEORGHE, C. The prevalence and risk factors of hepatitis B virus infection in an adult population in Romania: a nationwide survey. In: *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 2013, 25(1):56-64. doi: 10.1097/MEG.0b013e328358b0bb.
5. HIRODE, G., CHOI, H., CHEN, C., SU, T. et al. Răspunsul în afara terapiei după retragerea analogilor nucleozidici la pacienții cu hepatită cronică B: O cohortă internațională, multicentrică, multiethnică (studiu RETRACT-B). In: *Gastroenterology*, 2022, 162:757-771.
6. PENEAU, C., IMBEAUD, S., LA BELLA, T. et al. HBV integrations promote oncogenic driver alterations in hepatocellular carcinoma. In: *Gut.*, 2022, 71(3):616-626. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323153.
7. POLLICINO, T., BELLONI, L., RAFFA, G. et al. Hepatitis B virus replication is regulated by the acetylation status of hepatitis B virus cccDNA-bound H3 and H4 histones. In: *Gastroenterology*, 2006, 130:823-837.
8. REVILL, P., LOCARNINI, S. Antiviral strategies to eliminate hepatitis B virus covalently closed circular DNA (cccDNA). In: *Curr Opin Pharmacol.*, 2016, 30:144-150. doi: 10.1016/j.coph.2016.08.015.
9. RINELLA, M., NEUSCHWANDER-TETRI, B. et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. In: *Hepatology*, 2023, 1;77(5):1797-1835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323
10. SUNG, W. et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. In: *ESMO Annals of oncology*, 2023.
11. SUNG, W., ZHENG, H., LI, S. et al. Genome-wide survey of recurrent HBV integration in HCC. In: *Nat Genet.*, 2012, nr. 44, pp.765-769.
12. TERRAULT, N., LOK, A., MCMAHON, B. et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD guidance. In: *Hepatology*, 2018, 67(4):1560-1599. doi: 10.1002/hep.29800.
13. TERRAULT, N., FRANGOZ, C. et al. Liver Transplantation 2023: Status Report, Current and Future Challenges. In: *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2023, 21(8):2150 – 2166. doi: 10.1016/j.cgh.2023.04.005.
14. WANG, J., ZHANG, S. et al. WHO 2024 Hepatitis B Guidelines and Treatment-Eligible Rate Among Treatment-Naive Patients. In: *JAMA Netw Open*, 2024, 7(9): e2435777.
15. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.35777.
16. WHO. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection, 2024. (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903>)
17. WHO HBV Guidelines. Community briefing. In: *World Hepatitis Alliance*, 2024
18. ZEISEL, M., GUERRIERI, F., LEVRERO, M. Host epigenetic alterations and HBV-associated HCC. In: *J Clin Med*. 2021, 10(8), 1715. doi: 10.3390/jcm10081715

Autor corespondent:

Gheorghe Plăcintă,

dr. hab. șt. med., conf. univ.,

Catedra de boli infecțioase,

IP USMF Nicolae Testemițanu,

tel: +37379578842,

e-mail: gheorghe.placinta@usmf.md

PATOLOGIA HEPATICĂ
ȘI CEA GASTROINTESTINALĂ
ÎN RELAȚIE CU SINDROMUL
DE FRAGILITATE LA PACIENȚII
VÂRSTNICI: STUDIU TRANSVERSAL

Ana POPESCU^{1,2}, Gabriela ȘORIC^{1,2}, Ana POPA¹,
Adriana BOTEZATU^{1,2}, Nicolae BODDRUG^{1,2},
Anatolie NEGARĂ²

¹Laboratorul de studiu al îmbătrânirii și al vârstei,
IP USMF Nicolae Testemițanu

²Disciplina de geriatrie și medicină a muncii,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).24](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).24)

Rezumat

Procesul de îmbătrânire implică o multitudine de modificări fiziologice de vârstă și dezvoltarea unor sindroame geriatrice, printre care sindromul de fragilitate (SF) – un sindrom geriatric complex caracterizat prin creșterea vulnerabilității, frecvent întâlnit la persoanele în vârstă de peste 65 de ani. Cercetările asupra diferitelor cauze ale SF demonstrează multitudine de factori implicați în evoluția fragilității la vârstnici, inclusiv patologia hepatică și gastrointestinală în acest grup de populație. Studiul descriptiv transversal a inclus 613 pacienți internați în secțiile de Geriatrie nr. 1 și nr. 2 ale Spitalului Clinic de Recuperare și Îngrijiri Cronice din municipiul Chișinău, în perioada 2020–2023. Toți pacienții au fost examinați consecutiv pe măsura internării în secțiile de geriatrie, cu acordul pacientului de participare în studiu, au fost examinați prin evaluarea geriatrică complexă (EGC), ce include examenul clinic, de laborator și evaluarea geriatrică standardizată (scoruri). Sindromul de fragilitate a fost stabilit în baza criteriilor screening de fragilitate Fried, respondenții au fost clasificați în robuști, pre-fragili și fragili. Grupul de vârstnici fragili a prezentat o pondere mai mare a patologiei hepatice și gastrointestinale – 46,97%, urmat de grupul de vârstnici pre-fragili și robuști, comorbiditatea prezentând o particularitate a populației geriatrice. Patologiile hepatogastrice cele mai frecvente atestate în lotul de studiu au fost pancreatita cronică, urmată de gastrita cronică și hepatita cronică, reprezentând un factor de risc pentru evoluția SF la vârstnici.

Cuvinte-cheie: patologie hepatică și gastrointestinală, sindrom de fragilitate, vârstnici

Summary

Hepatic and gastrointestinal pathology in relation to frailty syndrome in elderly patients: a cross-sectional study

The aging process involves a multitude of physiological age-related changes and the development of geriatric syndromes, including frailty syndrome (FS) – a complex geriatric syndrome characterized by increased vulnerability, commonly found in people over 65 years of age. Research on the various causes of FS demonstrates the multitude of factors involved in the evolution of frailty in the elderly, including liver and gastrointestinal pathology for this population group. A descriptive cross-sectional study included 613 patients admitted to Geriatric wards no. 1 and no. 2 of the Clinical Hospital for Recovery and Chronic Care in Chisinau, during the period 2020–2023. All patients were examined consecutively as they were admitted to the geriatric wards, with the patient's consent to participate in the study, they were examined through a complex geriatric assessment (CGA), which includes clinical, laboratory ex-

amination and standardized geriatric assessment (scores). FS was established based on the Fried frailty screening criteria, the respondents were classified into robust, pre-frail and frail. The frail elderly group presented a higher share of hepatic and gastrointestinal pathology – 46.97%, followed by the pre-frail and robust elderly group, and comorbidity presents a particularity of the geriatric population. The most frequent hepato-gastric pathologies attested in the study group were chronic pancreatitis, followed by chronic gastritis and chronic hepatitis, representing a risk factor for the evolution of FS in the elderly.

Key words: hepatic and gastrointestinal pathology, frailty syndrome, elderly

Резюме

Патология печени и желудочно-кишечного тракта в связи с синдромом старческой астении у пожилых пациентов: поперечное исследование

Процесс старения включает в себя множество физиологических возрастных изменений и развитие герiatricких синдромов, включая синдром старческой астении (СА) – сложный герiatricкий синдром, характеризующийся повышенной уязвимостью, обычно встречающийся у людей старше 65 лет. Исследования различных причин СА демонстрируют множество факторов, участвующих в развитии СА у пожилых людей, включая патологию печени и желудочно-кишечного тракта в этой группе населения. В описательном поперечном исследовании приняли участие 613 пациентов, госпитализированных в герiatricкие отделения № 1 и № 2 Клинической больницы восстановительного лечения и ухода за хроническими больными в Кишинёве в период 2020–2023 гг. Все пациенты обследовались последовательно по мере поступления в герiatricкие отделения, с согласия пациента на участие в исследовании они проходили комплексную герiatricкую оценку (КГО), которая включает клиническое, лабораторное обследование и стандартизированную герiatricкую оценку (баллы). Синдром СА был установлен на основании критериев скрининга старческой астении Фрида. Респонденты были разделены на группы: здоровые, пре-старческая астения и старческая астения. У группы пожилых людей с СА наблюдалась более высокая доля патологий печени и желудочно-кишечного тракта – 46,97%, за ней следовали группы пожилых людей с пре-астенией и астенией, а сопутствующая патология является особенностью герiatricкой популяции. Наиболее распространенными гепатогастральными патологиями, выявленные в исследуемой группе, были

хронический панкреатит, хронический гастрит и хронический гепатит, что является фактором риска развития СА у пожилых людей.

Ключевые слова: печеночная и желудочно-кишечная патология, старческая астения, пожилые люди

Introducere

Proporția populației lumii cu vârsta de peste 60 de ani este în creștere continuă la nivel global. Procesul intens de îmbătrânire demografică comun tuturor țărilor avansate, precum și celor în decurs de dezvoltare este asociat cu multiple schimbări fiziologice asociate vârstei la care se suprapun și diverse patologii, care în final afectează calitatea vieții vârstnicilor [1]. Populația vârstnică este caracterizată printr-o serie de modificări fiziologice plurisistemice, care favorizează instalarea unor patologii complexe și specifice, potențial asociate cu reducerea independenței funcționale, induc un șir de sindroame geriatrice, co-morbidități, malnutriție și fragilitate [2]. Conceptul de fragilitate este un termen folosit relativ recent în medicina geriatrică, atrăgând tot mai mult interesul specialiștilor, fiind utilizat pe larg în cercetarea științifică și practica medicală. În consensul experților internaționali din 2013, fragilitatea se caracterizează printr-o scădere a funcționalității în cadrul mai multor sisteme și organe, fiind însoțită de creșterea vulnerabilității la factorii de stres, spitalizări frecvente, îngrijiri pe durată lungă de timp și creșterea ratei mortalității [3, 4]. O problemă majoră o reprezintă vârstnicul fragil singuratic și instituționalizat [5, 6].

Modificările la nivelul tractului gastro-intestinal (TGI) sunt nesemnificative, spre deosebire de modificările la nivelul altor sisteme ale organismului, din cauza multiplelor rezerve și mecanisme de compensare. Cu toate acestea, procesul de îmbătrânire fiziologică afectează toate compartimentele TGI, îmbătrânirea fiind însoțită de schimbări la nivelul cavității bucale, esofagului, stomacului, intestinelor, sistemului hepatobiliar, pancreasului [7]. Morfologia și funcțiile organelor se schimbă odată cu înaintarea în vârstă, iar înțelegerea acestor schimbări este importantă pentru gestionarea patologiei gastrice și hepatice la vârstnici. În plus, patogeniza multor patologii este mediată imun, iar sistemul imunitar se schimbă și el odată cu înaintarea în vârstă, afectând tabloul clinic al bolilor [8].

Principala caracteristică a îmbătrânirii este pierderea progresivă a integrității fiziologice, care induce fragilizarea crescută și, uneori, decesul. Îmbătrânirea afectează toate funcțiile sistemului gastro-intestinal: motilitatea, secreția de enzime și hormoni, digestia și absorbția. Procesul de îmbătrânire are efecte cli-

nice semnificative asupra motilității orofaringiene și esofagiene superioare, funcției colonului, imunității gastrointestinale și metabolismului medicamentelor gastrointestinale. Pe de altă parte, deoarece tractul gastro-intestinal prezintă o capacitate de rezervă considerabilă, multe aspecte ale funcției gastrointestinale, cum ar fi secreția intestinală, sunt păstrate odată cu înaintarea în vârstă [8].

TGI participă în absorbția și metabolismul medicamentelor și este frecvent afectat de efecte secundare, manifestate prin simptome dispeptice. Deși nu există o patologie specifică și limitată la vârstă înaintată, unele boli prevalează la această grupă de vârstă și pot necesita un tratament individualizat [8].

Simptomele gastrointestinale sunt frecvente la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste și pot varia de la episoade ușoare de constipație sau reflux gastric până la ciroză hepatică, ulcere. Comorbiditățile frecvente, cum ar fi durerea asociată cu utilizarea de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau fibrilația atrială care necesită utilizarea de anticoagulate, cresc riscul de ulcerare sau sângerare gastro-intestinală la vârstnicii cu o prevalență crescută a bolilor gastrice și hepatice. Efectele suprapuse ale bolilor cronice și ale expunerilor la factori de mediu/stil de viață (medicamente, alcool, tutun) asupra modificărilor determinate de îmbătrânire pot afecta funcția TGI la pacienții vârstnici. O scădere modestă a citoprotecției mucoasei gastrice sau a clearance-ului acidului esofagian poate deveni semnificativă atunci când sunt prezente și efecte secundare suprapuse ale anumitor medicamente sau boli concomitente. Modificările comune legate de vârstă ale funcției gastrointestinale, cum ar fi constipația, sunt considerate, în mod eronat, uneori, ca manifestări normale asociate vârstei, dar considerate disfuncționale de către pacienți. Pacienții de vârstă geriatrică pot prezenta tablou clinic atipic sau silențios la unele boli grave ale TGI din cauza alterărilor fiziologice odată cu înaintarea în vârstă [8, 9, 10].

Scopul cercetării

Determinarea prevalenței și a relației dintre patologia hepatică/gastrointestinală și sindromul de fragilitate la populația geriatrică din Republica Moldova, în vederea optimizării strategiilor de management clinic.

Materiale și metode

Studiul descriptiv transversal a inclus 613 pacienți internați în Azilul Republican pentru Invalizi și Pensionari și secțiile de Geriatrie nr. 1 și nr. 2 ale Spitalului Clinic de Recuperare și Îngrijiri Cronice din mun. Chișinău, în perioada 2020-2023. Pacienții au fost incluși în cercetare după semnarea acordului in-

format de participare în studiu, conform protocolului de cercetare cu aviz pozitiv al Comitetului de Etică, nr. 51 din 16 iunie 2020.

Toate persoanele au fost examinate prin evaluarea geriatrică complexă (EGC), aprobată prin ordinul Ministerului Sănătății nr. 619 din 07.09.2010, care a inclus: anamneza, examenul clinic, examene de laborator, scorurile de evaluare și evaluarea sindromului de fragilitate [2, 3].

Respondenții au fost evaluați conform EGC: autonomia – ADL Katz (Activity Daily Living), IADL Lawton (Instrumental Activity Daily Living); mersul și echilibrul – Tinetti; cognitiv – MMSE (Mini Mental State Examination); statutul psiho-emoțional – scala geriatrică de depresie (SGD), scorul de depresie Hamilton [11], statutul nutrițional – a fost evaluat prin chestionarul MNA (Mini-Nutritional Assessment), indicele de comorbiditate Charlson (CCI) [12, 13, 14, 15].

Sindromul de fragilitate a fost stabilit prin aplicarea criteriilor screening de fragilitate Fried [16]. Fenotipul de fragilitate Fried include cinci criterii: scăderea ponderală involuntară ($>5\%$ G/ultimul an), scăderea forței de prehensiune digitopalmară (forța de strângere a pumnului) măsurată cu ajutorul dinamometrului, fatigabilitatea, viteza de mers în pas obișnuit scăzută pe distanța de 5 m (≤ 1 m/s) și nivel scăzut de activitate fizică [3, 17]. Astfel, în baza criteriilor de fragilitate se pot constata 3 subtipuri de fragilitate: robust (absența criteriilor), prefragil (un criteriu sau două criterii) și fragil (trei și mai multe criterii).

Drept criterii de includere au servit: vârstnici ≥ 65 ani cu maladii cronice somatice și sindroame geriatrice (sindrom de fragilitate, cădere, incontinență, durere, sarcopenie etc.); de excludere: persoane sub vârsta de 65 de ani, cu demență, maladii oncologice, lipsa acordului de participare.

Datele obținute în urma investigațiilor de program au fost analizate în pachetul soft STATISTICA 7,0, au fost folosite metode de analiză descriptivă, analiza Box-Plot și corelațională Pearson.

Datele au fost analizate utilizând programe statistice standard. Pentru variabile categoricale s-a utilizat testul χ^2 , pentru variabile continue – testul t-Student și ANOVA. Relațiile dintre variabile au fost evaluate prin coeficientul de corelație Pearson. Nivelul de semnificație statistică a fost stabilit la $p < 0,05$.

Rezultate și discuții

Studiul a fost efectuat pe un lot de 613 persoane vârstnice, ≥ 65 ani, vârsta medie a constituit $73,17 \pm 0,25$ ani, ulterior divizați în trei grupuri: grupul I (fragili) – (304) 49,59%, care au îndeplinit trei și mai multe criterii Fried, media de vârstă fiind de

$75,03 \pm 0,37$ ani, grupul II (pre-fragili) – (177) 28,87% care au îndeplinit unul sau două criterii, cu vârsta medie de $71,61 \pm 0,40$ ani și grupul III (robuști) care nu au îndeplinit niciun criteriu Fried – (132) 21,53%, cu vârsta medie de $70,97 \pm 0,41$ ani ($p < 0,001$).

În lotul general de studiu a predominat sexul feminin – (432) 70,42% de cazuri versus sexul masculin cu (181) 29,58% ($p < 0,001$). Referitor la domiciliu, peste 68,61% dintre pacienți au avut locul de trai în zona urbană, iar 31,39% – în zona rurală ($p < 0,01$). Majoritatea dintre pacienții vârstnici respondenți au fost din regiunea centrală a țării, constituind 63,58%, din regiunea nordică a țării – 19,25%, iar din cea sudică – 17,17% vârstnici.

Printre cei mai importanți factori fiziologici determinanți ai modificărilor de vârstă evaluați în studiu a fost vârsta, astfel, conform Clasificării canadiene a vârstnicilor din 1998, în lotul general de studiu majoritatea au fost vârstnicii din grupul bătrân-tânăr (65-74 de ani) – (417) 71,50%, fiind urmați de grupul bătrân-matur (75-84 de ani) – (162) 23,96% și de grupul bătrân-bătrân (≥ 85 de ani) – (34) 4,54% ($p < 0,05$).

Cercetările contemporane se focusează pe un model mai complex al fragilității, de tip bio-psiho-social, care include și factorii sociali [3, 18].

Evaluarea statutului social al respondenților din lotul general de studiu a evidențiat prevalența muncitorilor – 50,44% din cazuri, urmată de categoria intelectuală – 33,03% și țărani – 16,51% din cazuri. Referitor la caracteristica socială a grupurilor de studiu, în toate grupurile au predominat muncitorii, în special în grupul de vârstnici fragili – (190) 62,5% ($p < 0,01$), marea majoritate a vârstnicilor incluși în studiu locuiau cu membrii familiei, iar cei solitari aveau o pondere mai mare în grupul de vârstnici fragili – (100) 32,89%, ($p < 0,001$). Referitor la situația în raport cu lucrul, majoritatea pensionarilor care nu lucrau erau din grupul de vârstnici fragili – 93,09% ($p < 0,001$), pensionarii care lucrau constituiau 46,21% din grupul celor robuști ($p < 0,001$), iar prevalența vârstnicilor invalizi era 12,83% din cei fragili ($p < 0,05$). Ponderea cea mai mare de izolare familială/socială a fost printre vârstnicii fragili – (144) 47,37%, apoi pre-fragili – (46) 25,99% și robuști – (8) 6,06% ($p < 0,001$) (Tabelul 1).

Datele evaluării autonomiei vârstnicilor respondenți au relevat o valoare medie a scorului ADL de $10,49 \pm 0,08$ puncte și a IADL de $12,66 \pm 0,15$ puncte, ceea ce reprezintă o capacitate de autoîngrijire diminuată la vârstnicii din studiu, dereglările de mers și de echilibru au fost determinate la 46,41% de pacienți vârstnici, iar valoarea medie a scorului Tinetti a fost de $20,35 \pm 0,24$ din totalul de 28 de puncte, valoarea scorului MMSE a fost $25,18 \pm 0,14$ puncte, scorul Hamilton – $6,85 \pm 0,17$ puncte, iar

Tabelul 1

Caracteristica socială a vârstnicilor incluși în studiu, lot general și grupe de studiu

Indicii evaluați		Lotul general, n= 613 (100%)	Grup vârstnici fragili, n=304 (49,59%)	Grup vârstnici pre-fragili, n=177 (28,87%)	Grup vârstnici robuști n=132 (21,53%)
Nivelul de studii, n (%)	intelectual	(163)26,59%	(81)26,64%	(52)29,38%	(30)22,73%
	muncitor	(351)57,26%	(190)62,5%	(106)59,89%	(56)42,42%
	țăran	(99)16,15%	(33)10,86%	(19)10,73%	(46)34,85%
Locuiește, n (%)	singur	(174)32,38%	(100)32,89%	(40)25,99%	(9)6,82%
	cu membrii familiei	(356)58,08%	(168)55,26%	(119)67,23%	(73)55,30%
Situția în raport cu lucrul, n (%)	pensionar nu lucrează	(450)86,96%	(283)93,09%	(158)89,27%	(78)59,09%
	pensionar lucrează	(45)6,99%	(17)5,59%	(23)12,99%	(61)46,21%
	invalid	(35)15,11%	(39)12,83%	(7)3,95%	(6)4,55%

MNA – 23,45±0,31. Conform grupurilor de studiu, cele mai scăzute valori ale scorurilor evaluării geriatrice standardizate au fost în grupul de vârstnici fragili, urmate de grupul de vârstnici pre-fragili și apoi vârstnicii robuști – autonomie - ADL fragili – 9,69±0,14 puncte, IADL fragili – 10,87±0,26 puncte, Tinetti fragili – 10,87±0,26 puncte, MMSE fragili – 17,72±0,41 puncte, Hamilton fragili – 8,35±0,22 puncte, iar MNA – 21,56±0,21 (p<0,001 pentru toate comparativ cu celelalte grupuri). Conform EGC, s-a stabilit că vârstnicii din studiu cu SF au prezentat fragilitate funcțională (autonomie și performanță

fizică scăzute), cognitivă (dereglări cognitive), psiho-emoțională (depresie) și mai multe comorbidități asociate comparativ cu cei robuști și pre-fragili (Figura 1) (p<0,001).

Conform datelor literaturii de specialitate, sindromul de fragilitate se manifestă printr-o serie de semne și simptome care interferează cu polipatologia existentă. Pacienții diagnosticați cu sindrom de fragilitate asociază cel puțin două boli cronice, cel mai frecvent: hipertensiune arterială, diabet zaharat, pancreatită sau gastrită cronică, osteoartroză etc. Este un sindrom ce se manifestă prin declin somatic,

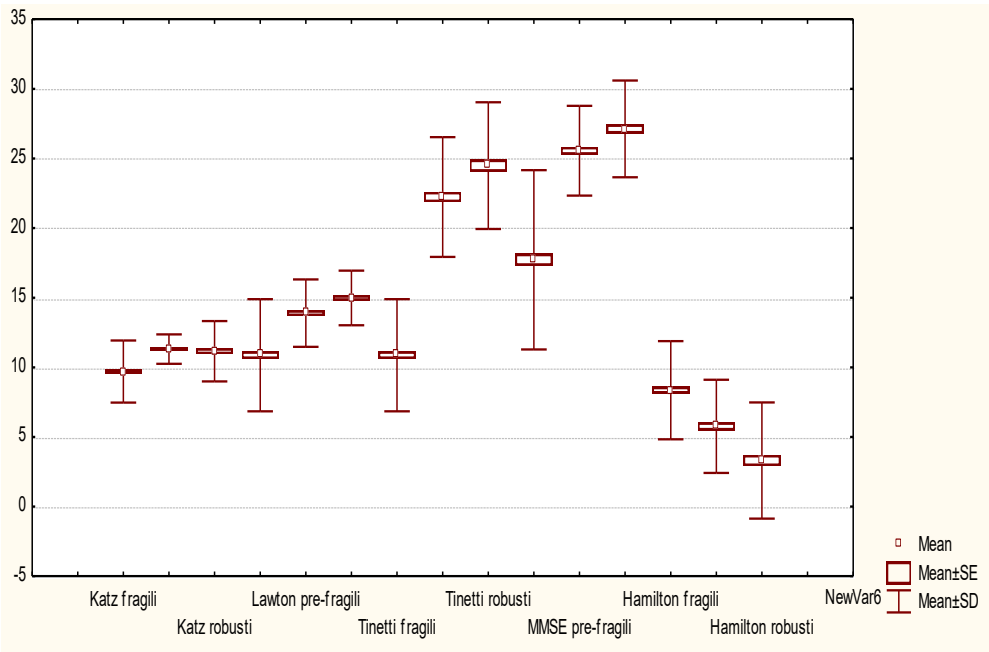


Figura 1. Valorile medii ale rezultatelor EGC pe grupe de studiu

funcțional și cognitiv progresiv, urmat de dizabilitate și mortalitate [19, 20]. Fragilitatea poate fi reversibilă, indiferent de stadiu (pre-fragil, fragil) prin profilaxie și tratament. În prezent, este cunoscută legătura dintre fragilitate și bolile cronice. Această legătură se explică prin tetrada entropică stres, uzură, îmbătrânire și polipatologie. Fiecare proces acționează asupra următorului prin creșterea vulnerabilității și scăderea adaptabilității, determinând îmbătrânirea patologică [8, 16, 21]. Rezultatele examenului clinic au stabilit structura morbidității în perioada evaluată și numărul de maladii concomitente.

ciroza hepatică, pancreatita cronică, gastrita cronică, ulcerul gastric și duodenal, refluxul gastric și gastrita atrofică.

Ponderea patologiei hepatice și gastrointestinale a fost următoarea: în toate grupurile de studiu a prevalat pancreatita cronică, preponderent în grupul de vârstnici fragili – 35,61% din cazuri, urmată de gastrita cronică – 21,21%, hepatita cronică – 11,36%, refluxul gastric – 5,92%, ciroza hepatică – 2,82% și gastrita atrofică – 2,96%, iar ulcerul gastric și duodenal au prelevat în grupul de vârstnici robuști – 5,30% din cazuri ($p<0,05$) (Figura 2).

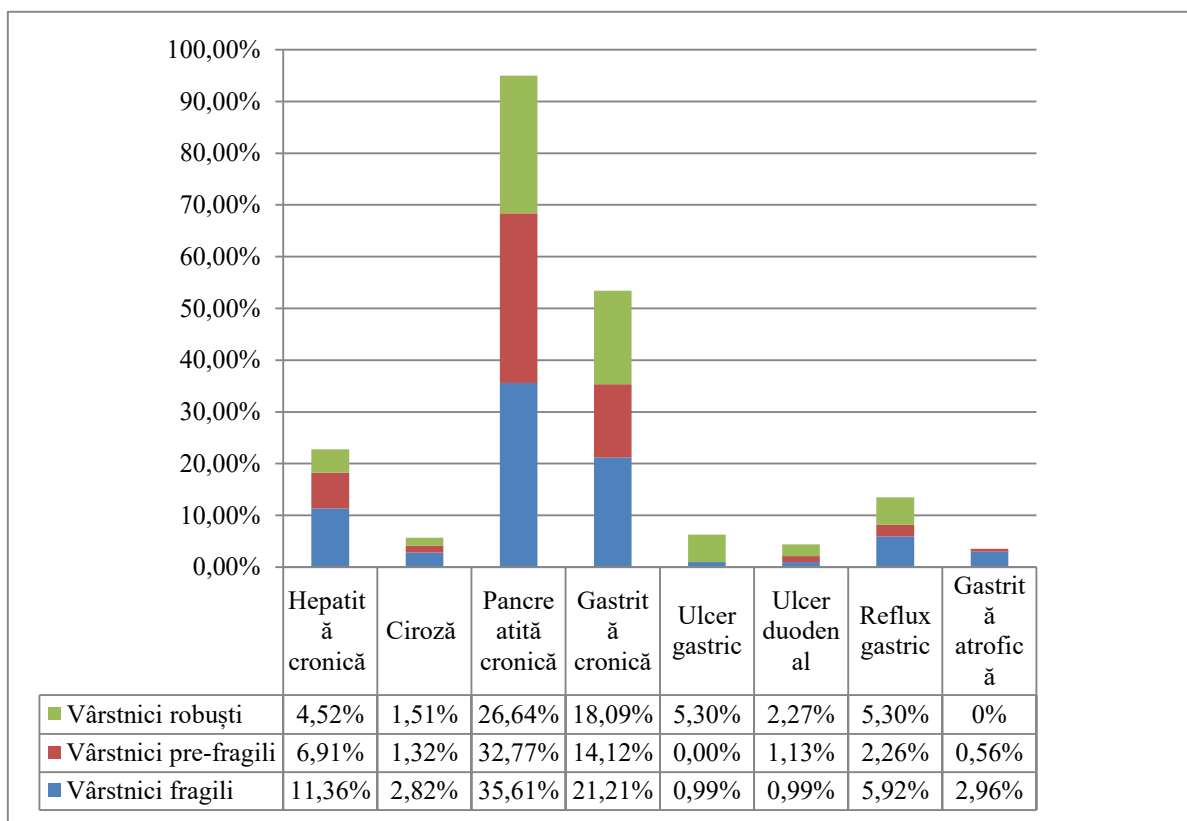


Figura 2. Ponderele patologiei TGI pe grupe de studiu

În lotul general de studiu a prevalat patologia cardiovasculară – 96,25% din cazuri, patologia osteoarticulară a fost stabilită la 74,25% din cazuri, patologia digestivă – 41,61%, patologia endocrină – 28,99%, patologia urogenitală – 27,41%, patologia pulmonară – 16,56%, patologia neurologică – 4,70% din studiu. În grupul de vârstnici fragili patologia digestivă a constituit 46,97% din cazuri, în grupul de vârstnici pre-fragili – 39,80% din cazuri, iar în grupul de vârstnici robuști – 38,42% din cazuri ($p<0,05$).

Multimorbiditatea a fost analizată utilizând Indicele de comorbiditate Charlson, conform CCI – lot general – $4,19\pm0,08$, CCI grup fragili – $4,71\pm0,12$, CCI grup pre-fragili – $3,83\pm0,12$, CCI grup robuști – $3,57\pm0,18$ ($p<0,001$). În grupul de patologie gastrică și hepatică evaluate au fost hepatita cronică B, C,

Ponderea sindroamelor geriatrice în lotul general de studiu a inclus mai multe sindroame geriatrice, dintre care cele care prezentau interes, așa ca sindromul de malnutriție, constipație, durere și iatrogenie (inclusiv manifestări dispeptice). În grupul de vârstnici fragili a prevalat sindromul algic – 95,39%, constipația – 72,37%, iatrogenia – 43,42%, aceleași sindroame au prevalat și în grupurile de studiu de vârstnici pre-fragili și vârstnici robuști ($p<0,01$).

În grupul de vârstnici fragili analiza corelațională Pearson a scorurilor geriatrice a stabilit corelații înalte pozitive între indicele de comorbiditate Charlson și autonomie scăzută – ADL ($Rr=0,45$; $p<0,05$), între CCI și MNA ($Rr=0,52$; $p<0,05$). Corelația Charlson cu scorul de autonomie ADL demonstrează faptul că indicele Charlson este un marker al comorbidităților

cronice, iar gradul de autonomie este sensibil la procesul de fragilizare a vârstnicului vulnerabil.

Analizând unii parametri de laborator, am depistat anemie, în grupul de vârstnici fragili – 29 (9,54%), vârstnici pre-fragili – 7 (3,95%) și vârstnici robuști – 4 (3,03%) ($p < 0,05$).

Anamneza amănunțită împreună cu examenul obiectiv au identificat unele semne și simptome în contextul altor comorbidități răspunzătoare de creșterea gradului de fragilitate. De asemenea, tratamentul bolnavilor vârstnici cu polipatologie a necesitat o revizuire periodică, datorită polipragmaziei și a patologiei iatrogene atestate în studiul dat. Gestionarea persoanelor geriatrice care suferă de boli gastro-intestinale prezintă o provocare unică. Medicii implicați în gestionarea acestei populații de pacienți, inclusiv interniști, medici de familie, geriatri, hepatologi și gastroenterologi, ar trebui să fie familiarizați cu caracteristicile unice ale acestei populații de pacienți. Este adesea o dilemă pentru medici să identifice care modificări ale funcției gastro-intestinale reprezintă o parte a proceselor normale de îmbătrânire și care dintre ele sunt rezultate patologice ale unui proces patologic. Există o lipsă relativă de cercetare pe această temă, iar literatura disponibilă este de obicei contradictorie. Gestionarea bolilor gastro-intestinale la vârstnici, inclusiv algoritmul de diagnostic, precum și managementul terapeutic sunt însoțite de comorbidități, polipragmazie și o speranță de viață limitată. Vârstnicii au, de obicei, o prezentare atipică a unei boli, prin urmare, medicii ar putea rata oportunitatea de a pune un diagnostic în timp util. Polifarmacia și efectele secundare ale medicamentelor determină în continuare complexitatea tabloului clinic și pot orienta în direcție greșită medicii care tratează pacienții [7, 8].

Concluzii

1. Rezultatele studiului dezvăluie faptul că prevalența patologiei hepatice/gastrointestinale este mai mare în grupul de vârstnici cu sindrom de fragilitate, urmat de grupul de vârstnici cu pre-fragilitate și grupul de vârstnici robuști.

2. Evoluția SF este influențată de mai mulți factori de risc, printre care vârsta avansată și comorbiditățile asociate, inclusiv patologia TGI, dintre care predomină pancreatita cronică, gastrita cronică și hepatita cronică.

3. Vârstnicii reprezintă o populație specifică, cu nevoi unice în ceea ce privește abordările diagnostice și terapeutice, iar aprofundarea cunoștințelor este necesară pentru a putea oferi o îngrijire mai bună, bazată pe dovezi și eficientă din punctul de vedere al costurilor, pentru a maximiza calitatea vieții acestei populații de pacienți extrem de vulnerabile.

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare

Studiul a fost realizat în cadrul Proiectului de Stat 20.80009.8007.25 „Evaluarea multidimensională a sănătății vârstnicului pentru fundamentarea modelului de îmbătrânire activă în Republica Moldova”, finanțat de Agenția Națională pentru Cercetare și Dezvoltare.

Bibliografie

1. NEGARĂ A., ȘORIC G., COȘCIUG E., POPESCU A., POPA A., STOICOVA I. Sindromul de fragilitate la persoanele vârstnice: sinteza literaturii. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. 2020, nr. 1(83): 31-36.
2. ȘORIC G., POPESCU A., COȘCIUG E., POPA A., NEGARĂ A., BODRUG N. Fragilitatea vârstnicului – aspect multidimensional. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. 2020; 3(85): 21-25.
3. FRIED L.P., TANGEN C.M., WALSTON J. et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. In: J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):146-156
4. FRIED L.P., FERRUCCI L., DARER J. et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. In: J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004;59(3):255-263.
5. FRIED L.P., TANGEN C.M., WALSTON J. et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. In: J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):146-156.
6. ТКАЧЕВА О.Н., РУНИХИНА Н.К., КОТОВСКАЯ Ю.В. и др. Ведение пациентов со старческой астенией в первичном звене здравоохранения. Учебное пособие для врачей - М.: Изд-во РАМН, 2016.
7. NEGARĂ A., BLAJA-LISNIC, N., MANIUC, O., LUPĂȘCU-VOLENTIR, F. et al. Compendium de geriatrie, 2014, 360 p.
8. HALTER J.B., OUSLANDER J.G., TINETTI M.E., STUDENSKI S. et al. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology, 7th edition.
9. DUMIC I., NORDIN T., JECMENICA M. et al. Review Article Gastrointestinal Tract Disorders in Older Age. In: Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2019, Article ID 6757524, 19 pages.
10. LOPEZ C., BLASCO M. A. et al. "The hallmarks of aging" Cell, vol.153, no.6, pp.1194-1217, 2013.
11. BHUTTO AND A., MORLEY J.E., "The clinical significance of gastrointestinal changes with aging". Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care, vol.11, no. 5, pp. 651-660, 2008.
12. WELSH T.J., GORDON A.L., GLADMAN J.R. Comprehensive geriatric assessment-a guide for the non-specialist. In: Int J Clin Pract. 2014;68(3):290-293.

13. DRUBBEL I., BLEIJENBERG N. et al. Identifying frailty: do the Frailty Index and Groningen Frailty Indicator cover different clinical perspectives? a cross-sectional study. In: *BMC Fam Pract.* 2013; 14: 64.
14. KENIG J., RICHTER P., ZYCHIEWICZ B., OLSZEWSKA U. Vulnerable Elderly Survey 13 as a screening method for frailty in Polish elderly surgical patient--prospective study. In: *Pol Przegl Chir.* 2014; 86(3): 126-131.
15. RAMÍREZ-VÉLEZ R., LÓPEZ SÁEZ DE ASTEASU M, MORLEY J.E. et al. Performance of the Short Physical Performance Battery in Identifying the Frailty Phenotype and Predicting Geriatric Syndromes in Community-Dwelling Elderly. In: *J Nutr Health Aging.* 2021; 25: 209–217.
16. MORLEY J.E, VELLAS B., VAN KAN G.A. et al. Frailty consensus: a call to action. In: *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(6):392-397.
17. FRIED L.P, FERRUCCI L., DARER J. et al. Untangling the concepts of disability, frailty and comorbidity: implications for improved targeting and care. In: *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(3):255-263.
18. COLLERTON J., MARTIN-RUIZ C., DAVIES K. et al. Frailty and the role of inflammation, immune senescence and cellular ageing in the very old: cross-sectional findings from the Newcastle 85+ study. In: *Mech. Ageing Dev.* 2016;133(6):456-466.
19. BACHMANN M.C., BELLALTA S., BASOALTO R. et al. The Challenge by Multiple Environmental and Biological Factors Induce Inflammation in Aging: Their Role in the Promotion of Chronic Disease. In: *Front Immunol,* 2020; 11: 570083.
20. CASTELLANA F., LAMPIGNANO L., BORTONE I. et al. Physical Frailty, Multimorbidity and All-Cause Mortality in an Older Population From Southern Italy: Results From the Salus in Apulia Study. In: *J Am Med Dir Assoc,* 2021; 22(3): 598-605.
21. CURTIS E.A., COMISKEY C., DEMPSEY O. Importance and use of correlational research. In: *Nurse Res.* 2016;23(6):20-25.

Autor corespondent:

Ana Popescu, cercetător științific,
asistent universitar,
Laboratorul de studiu al îmbătrânirii și al vârstei,
Disciplina de geriatrie și medicină a muncii,
IP USMF *Nicolae Testemițanu*,
tel.:+373 69279937,
e-mail: ana.popescu@usmf.md

CORELAȚIA
MOLECULARĂ ȘI CLINICĂ
ÎNȚRE FIBROZA RENALĂ ȘI CEA
HEPATICĂ: MECANISME COMUNE
ȘI IMPLICAȚII TERAPEUTICE

Victoria ROTARU, Ala AMBROS

IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).25](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).25)

Rezumat

Fibroza reprezintă stadiul final al proceselor inflamatorii cronice, contribuind la apariția unor disfuncții organice severe. Miofibroblastele, activate prin mecanisme complexe (TGF- β /SMAD, Wnt/ β -catenină), joacă un rol central în progresia fibrozei, atât la nivel renal, cât și hepatic. În plus, tranziția epitelial-mezenchimală (EMT) și expresia crescută a Galectinei-3 amplifică răspunsurile profibrotice. A fost realizat un studiu bibliografic pe baza articolelor indexate în PubMed privind fibroza renală și hepatică. Activarea miofibroblastelor, provenite din multiple surse (fibroblaste rezidente, tranziție epitelial-mezenchimală – EMT, celule stelate hepatice – HSC), conduce la acumularea excesivă de matrice extracelulară (ECM) și la progresia fibrozei. TGF- β 1 și calea Wnt/ β -catenină joacă un rol esențial în reglarea acestor procese, iar galectina-3 se evidențiază atât ca biomarker, cât și ca potențială țintă terapeutică. La nivel renal, TGF- β 1 activează Smad2/3, stimulând expresia collagenului și a α -SMA. În ficat, activarea HSC și transformarea acestora în miofibroblaste sunt strict controlate de TGF- β și de interacțiunea cu calea Wnt. Conexiunile funcționale și moleculare dintre ficat și rinichi sugerează că fibrogeneza unui organ poate influența progresia fibrozei în celălalt. Înțelegerea mecanismelor comune și interconectate ale fibrogenezei hepatice și renale deschide perspective pentru dezvoltarea unor strategii terapeutice inovatoare. Inhibarea căilor TGF- β /SMAD, Wnt/ β -catenină și a galectinei-3 ar putea oferi un efect antifibrotic dual, cu potențial de a limita simultan progresia fibrozei hepatice și renale.

Cuvinte-cheie: fibroză renală, fibroză hepatică, TGF- β , Wnt/ β -catenină, Galectina-3, Vitamina D.

Summary

Molecular and clinical correlation between renal and hepatic fibrosis: common mechanisms and therapeutic implications

Fibrosis represents the final stage of chronic inflammatory processes, contributing to the development of severe organ dysfunction. Myofibroblasts, activated through complex mechanisms (TGF- β /SMAD, Wnt/ β -catenin), play a central role in the progression of fibrosis, both in the kidney and the liver. Additionally, epithelial-mesenchymal transition (EMT) and increased expression of Galectin-3 amplify profibrotic responses. A bibliographic study was conducted based on articles indexed in PubMed concerning renal and hepatic fibrosis. Activation of myofibroblasts, derived from multiple sources (resident fibroblasts, EMT, hepatic stellate cells – HSCs), leads to excessive accumulation of extracellular matrix (ECM) and fibrosis progression. TGF- β 1 and the Wnt/ β -catenin pathway

play essential roles in regulating these processes, and Galectin-3 emerges as both a biomarker and a potential therapeutic target. In the kidney, TGF- β 1 activates Smad2/3, promoting the expression of collagen and α -SMA. In the liver, activation of HSCs and their transformation into myofibroblasts are tightly regulated by TGF- β and interaction with the Wnt pathway. Functional and molecular connections between the liver and kidneys suggest that fibrosis in one organ may influence the progression of fibrosis in the other. Understanding the common and interconnected mechanisms of hepatic and renal fibrogenesis opens the door to innovative therapeutic strategies. Inhibition of the TGF- β /SMAD, Wnt/ β -catenin pathways, and Galectin-3 may provide a dual antifibrotic effect, potentially limiting fibrosis progression in both the liver and the kidneys.

Keywords: renal fibrosis, hepatic fibrosis, TGF- β , Wnt/ β -catenin, Galectin-3, Vitamin D.

Резюме

Молекулярная и клиническая корреляция между почечным и печеночным фиброзом и фиброзом печени: общие механизмы и терапевтические значения

Фиброз представляет собой конечную стадию хронического воспалительного процесса, способствуя развитию тяжёлых органных дисфункций. Миофибробласты, активируемые посредством сложных механизмов (TGF- β /SMAD, Wnt/ β -катенин), играют ключевую роль в прогрессировании фиброза как в почках, так и в печени. Кроме того, эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) и повышенная экспрессия галектина-3 усиливают профибротические реакции. Был проведён библиографический обзор статей, индексированных в базе данных PubMed, касающихся почечного и печёночного фиброза. Активация миофибробластов, происходящих из различных источников (резидентные фибробласты, EMT, звездчатые клетки печени - HSC), приводит к чрезмерному накоплению внеклеточного матрикса (ECM) и прогрессированию фиброза. TGF- β 1 и путь Wnt/ β -катенин играют важную роль в регуляции этих процессов, а галектин-3 выделяется как биомаркер и потенциальная терапевтическая мишень. В почках TGF- β 1 активировывает Smad2/3, способствуя экспрессии коллагена и α -SMA. В печени активация HSC и их превращение в миофибробласты строго контролируются TGF- β и взаимодействием с путём Wnt. Функциональные и молекулярные связи между печенью и почками позволяют предположить, что фиброз одного органа может способствовать прогрессии фиброза в другом. По-

нимание общих и взаимосвязанных механизмов фиброгенеза печени и почек открывает перспективы для разработки инновационных терапевтических стратегий. Ингибирование путей TGF- β /SMAD, Wnt/ β -катенин и галектина-3 может обеспечить двойной антифибротический эффект, потенциально ограничивая прогрессию фиброза в обоих органах.

Ключевые слова: почечный фиброз, печёночный фиброз, TGF- β , Wnt/ β -катенин, Галектин-3, Витамин D

Introducere

Fibroza reprezintă stadiul final al multor afecțiuni inflamatorii cronice, contribuind frecvent la disfuncții organice. Celulele centrale în acest proces sunt fibroblastele și miofibroblastele, care, în urma leziunii tisulare, se activează și proliferază ca răspuns la modificările din microambient. Miofibroblastele, un tip de fibroblaste cu fenotip similar celulelor musculare netede, prezintă o capacitate crescută de contracție și secreție a matricei extracelulare (ECM). Depunerea excesivă de ECM contribuie la înlocuirea matricei provizorii și favorizează progresia fibrozei. Deși fibroblastele rezidente sunt considerate principalele surse celulare implicate, dovezile recente indică faptul că tranziția epitelial-mezenchimală (EMT) joacă un rol important în generarea acestor celule. Astfel, pe lângă inhibarea activării fibroblastelor, blocarea EMT ar putea constitui o strategie terapeutică eficientă împotriva fibrogenezei [15].

Fibroza renală reprezintă manifestarea finală comună a bolii cronice de rinichi, fiind caracterizată prin glomeruloscleroză, atrofie tubulară, inflamație interstițială cronică și reducerea rețelei vasculare. Aceasta rezultă dintr-o vindecare tisulară dereglată, asociată cu acumularea excesivă de proteine ale ECM (precum fibronectina și colagenii). Leziunile renale determină activarea fibroblastelor și pericitelor locale, care contribuie la secreția de mediatori inflamatori și la sinteza de ECM. În cazul afectărilor repetate sau severe, acumularea continuă de ECM duce la alterarea structurii renale, disfuncție progresivă și eventual insuficiență renală [22].

Fibroza hepatică este o afecțiune cronică a ficatului, fiind un factor major în dezvoltarea carcinomului hepatocelular în fază terminală. Boala se manifestă prin acumularea progresivă a ECM în spațiul lui Disse, situat în jurul celulelor sinusoidale. Această depunere anormală de țesut fibrotic rezultă dintr-un dezechilibru între procesele de sinteză și degradare ale ECM [8; 21].

Afectarea cronică a parenchimului hepatic, indusă de infecțiile virale (în special hepatitele B și C), consumul excesiv de alcool, boala hepatică grasă non-alcoolică, steatohepatita non-alcoolică, hepatita autoimună și hepatotoxicitatea medicamentoasă,

contribuie semnificativ la inițierea și progresia procesului fibrotic. Dintre aceste etiologii, infecțiile virale cronice cu virusurile hepatice B și C, alături de abuzul de alcool, continuă să constituie principalele cauze ale fibrozei hepatice la nivel global [2].

Un factor esențial implicat în dezvoltarea fibrozei renale și hepatice este TGF- β 1, care își exercită activitatea biologică prin activarea unor căi de semnalizare atât dependente, cât și independente de proteinele SMAD. Factorul de creștere și transformare beta (TGF- β) acționează în principal prin stimularea SMAD2 și SMAD3, dar poate fi supus unui control negativ prin intermediul proteinei inhibitoare SMAD7 [1, 8;].

Scopul cercetării a fost studierea mecanismelor moleculare și fiziologice comune care conduc la dezvoltarea fibrozei în rinichi și ficat, precum și impactul reciproc al fibrozei unui organ asupra funcției celuilalt, cu scopul de a identifica terapii inovatoare combinate.

Materiale și metode

Lucrarea reprezintă un studiu bibliografic al literaturii de specialitate referitoare la fibroza renală și hepatică. Au fost studiate articole din baza de date *PubMed*. La baza căutării au stat următoarele cuvinte-cheie: fibroză renală, fibroză hepatică, TGF- β , Wnt/ β -catenină, Galectina-3, Vitamina D. 29 de articole consacrate fibrozei renale și hepatice au fost considerate relevante pentru prezenta lucrare și au fost studiate.

Rezultate și discuții

Miofibroblastele reprezintă componente celulare cheie implicate în dezvoltarea fibrozei, deoarece odată fiind activate vor sintetiza excesiv ECM. Acestea pot proveni dintr-o varietate de surse, cum ar fi: fibroblaste locale, EMT, tranziția endotelial-mezenchimală (EndoMT), pericite, tranziția mezelial-mezenchimală (MMT), celule stelate [11; 16].

La nivelul ficatului, în timpul activării celulele stelate hepatice (HSC) își pierd conținutul lipidic intracelular, dobândesc o morfologie fibroblastoidă și încep să exprime intens actina α a mușchiului neted (α -SMA), alături de componente ale ECM. Deși HSC-urile constituie principala sursă de miofibroblaste în ficat, alte tipuri celulare, cum ar fi pericitele și fibroblastele portale, pot, de asemenea, suferi conversie către fenotipul miofibroblastic. În plus, celulele endoteliale și epiteliale — incluzând hepatocitele și colangiocitele — pot contribui la acumularea de miofibroblaste prin intermediul EndoMT și, respectiv, EMT [3].

TGF- β 1 este una dintre principalele citokine care joacă un rol important în patogeneza inflamației și

fibrozei atât renale, cât și hepatice. Expresia TGF- β 1 este persistent amplificată în țesuturile afectate, fiind asociată cu o acumulare excesivă a ECM, specifică proceselor fibrotice. Proteinele SMAD, principalii mediatori intracelulari ai semnalizării TGF- β 1, au fost intens investigate pentru rolul lor central în reglarea transcripției genelor implicate în fibrogeneză [8; 14; 26].

TGF- β este sintetizat sub forma unei precursorare inactive, pro-TGF- β , care include proteine asociate latenței (LAP). Deși aceste componente sunt clivate în aparatul Golgi, LAP rămâne legat necovalent de TGF- β , formând un complex inactiv. Proteinele de legare a formei latente a TGF- β (LTBP-1/2), conectate prin punți disulfidice, fixează acest complex la ECM. Activarea TGF- β implică eliberarea sa din complexul latent, proces mediat prin clivaj proteolitic de către plasmină sau metaloproteinaze matriceale (MMP-2 și MMP-9), prin interacțiuni cu integrine, acțiunea trombospondinei sau expunerea la acizi slabi. După activare, TGF- β interacționează cu receptorii de tip I și II de pe suprafața celulară, inițiind cascade de semnalizare intracelulară [7, 17].

Leziunile hepatice, fie ele acute sau cronice, determină supraexpresia TGF- β de către multiple tipuri celulare. TGF- β activat contribuie la acumularea collagenului și la inducerea EMT, mecanisme implicate în transformarea fibroblastelor în celule cu fenotip mezenchimal, precum și în activarea HSC. În contextul injuriei hepatice, HSC-urile suferă activare și pierd depozitele lipidice, exprimând markerul α -SMA și diferențiindu-se în miofibroblaste – celule implicate major în sinteza collagenului și a altor componente ale ECM. Remodelarea ECM hepatică, specifică progresiei fibrozei, este strâns reglată de semnalizarea TGF- β . Dereglarea echilibrului între SMAD2 și SMAD3 determină trecerea sintezei collagenului de la tipul II la tipurile I și III. Fosforilarea complexului Smad2/3 stimulează în paralel expresia MMP-1, α -SMA și collagenului de tip I, activând enzima LOXL1 – un promotor al fibrogenezei hepatice. În afară de calea canonică SMAD, TGF- β activează HSC-urile și prin mecanisme alternative non-SMAD, cum ar fi căile MAPK, ERK, p38 și JNK. De exemplu, TGF- β induce expresia kindlin-2 prin semnalizarea p38/MAPK, iar kindlin-2 acționează într-un circuit de feedback pozitiv, amplificând fosforilarea Smad2/3 și potențând astfel răspunsul fibrotic [6].

La nivel de rinichi calea de semnalizare TGF- β 1-SMAD3 se produce în felul următor: în urma legării TGF- β 1 de receptorul T β RII, este activată kinaza T β RI, care determină fosforilarea proteinelor Smad2 și Smad3. Acestea formează un complex cu Smad4 și migrează în nucleu, unde modulează expresia genelor țintă, inclusiv a inhibitorului Smad7. Smad7 acționează ca regulator negativ al căii TGF- β /Smad,

prin interferarea cu activarea Smad2/3 și promovarea degradării receptorului T β RI și a proteinelor Smad. În plus, Smad7 exercită un efect antiinflamator prin inducerea expresiei I κ B α , care inhibă activitatea factorului de transcripție NF- κ B. De remarcat că angiotensina II (Ang II) și produsele finale ale glicozilării avansate (AGEs) pot activa căile Smad independent de TGF- β 1, prin intermediul semnalizării alternative implicând cascadele ERK, p38 și MAPK [9]. Calea de semnalizare TGF- β 1/SMAD conduce, în etapa finală, la activarea unor categorii variate de acizi ribonucleici necodificatori (ncRNA), precum microRNA-urile (miRNA), RNA-urile interferente mici (siRNA), RNA-urile asociate cu proteinele Piwi (piRNA) și RNA-urile lungi necodificatoare (lncRNA). MicroRNA-urile, care au aproximativ 22 de nucleotide, sunt molecule scurte de RNA cu rol esențial în reglarea post-transcripțională a expresiei genice. Activarea căii TGF- β 1/SMAD stimulează expresia unor miRNA-uri pro-fibrotice, cum ar fi miR-21, miR-192 și miR-377, în timp ce suprimă miRNA-uri cu rol antifibrotic, precum miR-200 și miR-29 [1].

Calea de semnalizare Wnt/ β -catenină, denumită și calea Wnt canonică, reprezintă un mecanism conservat și fundamental implicat în reglarea diverselor procese de semnalizare celulară. Această cale are un rol esențial în numeroase funcții fiziologice, precum controlul proliferării și diferențierii celulare, inducerea apoptozei, migrarea și invazia celulară, precum și menținerea echilibrului și funcționalității țesuturilor. Calea de semnalizare TGF- β prezintă numeroase puncte de interacțiune cu calea Wnt canonică, aceste conexiuni implicând factori moleculari precum proteinele Smad, AXIN, DVL și β -catenina. TGF- β poate induce activarea cascadei TGF- β /Smad prin stimularea expresiei genelor Wnt2, Wnt4, Wnt5a, Wnt7a și Wnt10a, alături de co-receptorul LRP5. De asemenea, TGF- β contribuie la creșterea stabilității și la acumularea nucleară a β -cateninei în celulele stromale din măduva osoasă umană, susținând astfel integrarea semnalelor între cele două căi [19].

Calea de semnalizare Wnt/ β -catenină joacă un rol central în patogeneza fibrozării renale, prin modularea mai multor mecanisme pro-fibrotice, incluzând semnalizarea TGF- β 1/SMAD, RAS, Snail1, Twist1, MMP-7, TRPC6, PAI-1, precum și activarea fibroblastelor și macrofagelor. Wnt este secretat predominant de celulele tubulare, iar semnalizarea se desfășoară fie prin calea canonică (Wnt/ β -catenină), fie prin căile necanonice (Wnt/PCP și Wnt/ Ca^{2+}). În condiții fiziologice, β -catenina citoplasmatică este inactivată prin fosforilare de către complexul de distrugere format din Axin, CK1, APC, GSK3 β și DVL. În contexte patologice, activarea receptorilor Frizzled și co-receptorilor LRP5/6 de către liganzii Wnt inhibă

acest complex, rezultând acumularea β -cateninei active, care migrează în nucleu și formează un complex cu TCF/LEF. Acesta induce expresia genelor implicate în procesele fibrotice. Deși mai puțin explorate, căile necanonice Wnt contribuie la reglarea polarității celulare și tranziția epitelial-mezenchimală, procese esențiale în remodelarea tisulară [1].

Ficatul reprezintă un organ central în reglarea metabolismului uman. Calea de semnalizare Wnt/ β -catenină este implicată în patogeniza unor afecțiuni hepatice prevalente, precum colestaza, fibroza hepatică, steatoza hepatică și boala polichistică a ficatului [12].

Semnalizarea Wnt/ β -catenină este strâns legată de mecanismele de activare ale HSC, implicate în fibrogeniza hepatică. Analizele de expresie genică efectuate pe HSC activate *in vitro* au evidențiat o supraexpresie a liganzilor Wnt4 și Wnt5a, precum și a coreceptorilor Frizzled-1 și Frizzled-2, în absența activării căii canonice Wnt/ β -catenină. Aceste date sugerează un rol predominant al semnalizării Wnt necanonice, mediată independent de β -catenină, în procesul de activare celulară. Confirmând aceste observații, un studiu ulterior a demonstrat că supraexpresia Wnt5a într-o linie celulară de HSC determină creșterea nivelului citokinelor proinflamatorii și al colagenului, precum și intensificarea proliferării celulare, fără implicarea directă a căii canonice Wnt/ β -catenină [10].

Studiile au demonstrat că niveluri serice crescute de Galectina-3 au fost corelate cu severitatea inflamației și fibrozei, astfel fiind un biomarker util în diagnosticul și prognosticul fibrozei hepatice și renale. Galectina-3 (codificată de gena LGALS3) reprezintă o lectină cu afinitate pentru β -galactozide, cu un rol emergent major în patogeniza fibrozării și a inflamației nu doar la nivel hepatic și renal, dar și la nivel cardiac și pulmonar. Galectina-3 potențează procesele de fibroză prin stimularea secreției și activarea TGF- β 1, transformarea fibroblastului în miofibroblast, EndoMT, EMT, creșterea sintezei de matrice extracelulare și depunerea de collagen. Rezultatele experimentale și clinice indică faptul că inhibarea selectivă a galectinei-3 ar putea constitui o strategie terapeutică eficientă pentru combaterea fibrozei tisulare. Abordarea terapeutică inovatoare care vizează galectina-3 este deosebit de relevantă, deoarece inhibitorii galectinei-3 pot modula interacțiunea dintre galectina-3 și receptorul TGF- β , reducând astfel efectele profibrotice și progresia bolii [5; 20; 23; 25].

Fibroza renală constituie etapa finală a progresiei bolii cronice renale, iar fibroza hepatică reprezintă o afecțiune hepatică cronică și constituie unul dintre principalii factori de risc pentru dezvoltarea carcinomului hepatocelular în stadiu avansat [8; 18].

Recent, studiile au raportat că nivelul de vitamina D este scăzut la pacienții cu boală hepatică și renală cronică. Vitamina D are un rol esențial în reglarea metabolismului osos și menținerea echilibrului homeostatic al calciului. Vitamina D este un prohormon steroidian, sintetizat printr-o serie de reacții la nivel cutanat, hepatic și renal. În piele, 7-dehidrocolesterolul se convertește sub acțiunea radiațiilor UVB (290–315 nm) în pre-vitamina D3, care ulterior se transformă în vitamina D3 (colecalciferol) prin izomerizare termică. Aceasta este transportată la ficat prin intermediul proteinei VDBP, unde enzimele citocromului P450 (CYP27A1 și CYP2R1) catalizează hidroxilarea la carbonul 25, formând 25-hidroxi-vitamina D3 (calcidiol). În rinichi, 1 α -hidroxilaza (CYP27B1) adaugă o grupare hidroxil la carbonul 1, generând forma activă 1,25-dihidroxi-vitamina D3 (1,25D3), responsabilă de efectele sale biologice prin legarea de receptorul specific VDR și activarea complexului transcripțional 1,25D3/VDR-RXR α . În mod remarcabil, studii recente au evidențiat potențialele efecte antifibrotice ale vitaminei D în contextul fibrogenizei hepatice și renale. Datele provenite din studii experimentale pe modele animale susțin ipoteza că vitamina D activă și analogii săi pot exercita efecte renoprotectoare semnificative. Dincolo de funcția sa principală în menținerea homeostaziei calciului și fosforului, vitamina D are un rol crucial în reglarea proliferării celulare, a inflamației, a proceselor de diferențiere celulară și a răspunsurilor imune. În contextul patologiei renale, vitamina D reduce severitatea leziunilor prin inhibarea proceselor de fibroză, inflamație și apoptoză, modulând diverse căi de semnalizare asociate cu afectarea renală, inclusiv sistemul renină-angiotensină-aldosteron, factorul nuclear- κ B, axa TGF- β /Smad și calea de semnalizare Wnt/ β -catenină. Analiza mecanismelor moleculare extracelulare și intracelulare implicate în fibrogeniza hepatică evidențiază rolul protector al vitaminei D împotriva fibrozei hepatice. Prin intermediul receptorului său specific (VDR), vitamina D modulează activitatea fibrogenică indusă de TGF- β în celulele stelate hepatice (HSC), contribuind la inhibarea proceselor fibrotice. Studiile epidemiologice recente au arătat că nivelurile reduse de vitamina D sunt frecvent întâlnite la pacienții cu boli hepatice cronice și corelate cu severitatea fibrozei hepatice. Suplimentarea cu vitamina D a fost asociată cu scăderea producției de citokine pro-fibrogenice, sugerând astfel că deficitul de vitamina D ar putea reprezenta un factor de risc în dezvoltarea fibrozei hepatice. Totuși, relația dintre nivelurile scăzute de vitamina D circulantă și mecanismele implicate în progresia fibrozei hepatice necesită investigații suplimentare pentru a fi pe deplin înțeleasă [13, 18, 24, 27, 28, 29].

Concluzii

Fibroza hepatică și renală reprezintă procese complexe mediate de interacțiuni celulare și moleculare multiple, având la bază activarea miofibroblastelor și acumularea excesivă ECM. Transformarea fibroblastelor și a HSC în miofibroblaste constituie un pas critic în progresia fibrozei, fiind reglată în principal prin semnalizarea TGF- β /Smad și interacțiunea acestora cu calea Wnt/ β -catenină. Alte citokine (ex. Galectina-3) și ncRNA-uri (ex. miR-21) contribuie la amplificarea răspunsului fibrotic. De asemenea, vitamina D și receptorul său VDR exercită efecte antifibrotice importante, contracarând semnalizarea TGF- β și remodelarea ECM. Înțelegerea detaliată a acestor mecanisme deschide perspective pentru dezvoltarea de terapii țintite împotriva fibrozării tisulare.

Mulțumiri

Aducem sincere mulțumiri Societății de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova, Disciplina de Gastroenterologie și Laboratorului de Gastroenterologie USMF "Nicolae Testemițanu" pentru oportunitatea de a participa la cel de-al VI-lea Congres Național de Gastroenterologie și Hepatologie.

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

1. NICULAE A., și al. Pathway from Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease: Molecules Involved in Renal Fibrosis. In: *MDPI*, 2023. 21 p. DOI: 10.3390/ijms241814019.
2. KHANAM A., PAUL SALEEB P.G., KOTTILIL A. Pathophysiology and Treatment Options for Hepatic Fibrosis: Can It Be Completely Cured? In: *MDPI*, 2021. 22 p. DOI: 10.3390/cells 10051097.
3. BEDAIR DEWIDAR B., CHRISTOPH MEYER CH., STEVEN DOOLEY ST., MEINDL-BEINKER N. TGF- β in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis—Updated 2019. In: *MDPI*, 2019. 35 p. DOI: 10.3390/cells8111419.
4. CHANG SEONG KIM, SOO WAN KIM. Vitamin D and chronic kidney disease. In: *Korean J Intern Med*, 2014. 12 p. DOI: 10.3904/kjim.2014.29.4.416.
5. DAE-HWAN KIM, et al. Galectin 3-binding protein (LGALS3BP) depletion attenuates hepatic fibrosis by reducing transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) availability and inhibits hepatocarcinogenesis. In: *Cancer Communications*, 2024. 24 p. DOI: 10.1002/cac2.12600.
6. PENG D., et al. Targeting TGF- β signal transduction for fbrosis and cancer therapy. In: *BioMed Central*, 2022. 20 p. DOI: 10.1186/s12943-022-01569-x.
7. POHLERS D., et al. TGF- β and fibrosis in different organs — molecular pathway imprints. In: *Elsevier B.V.*, 2009. 11 p. DOI: 10.1016/j.bbdis.2009.06.004.
8. XU F., et al. TGF- β /SMAD Pathway and Its Regulation in Hepatic Fibrosis. In: *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 2016. 11 p. DOI: 10.1369/0022155415627681.
9. LAN HY. Diverse Roles of TGF- β /Smads in Renal Fibrosis and Inflammation. In: *Ivyspring International Publisher*, 2011. 12 p.
10. RUSSELL J.O., MONGA P.M. Wnt/ β -Catenin Signaling in Liver Development, Homeostasis, and Pathobiology. In: *Annu Rev Pathol.*, 2018. 35 p. DOI: :10.1146/annurev-pathol-020117-044010.
11. JIA W., ZHAO X., XIANG Y. The role of the macrophage-to-myofibroblast transition in renal fibrosis. In: *Frontiers in Immunology*, 2022. 6 p. DOI: 10.3389/fimmu.2022.934377.
12. JIAQI L., et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. In: *Springer Nature*, 2021. 23 p. DOI: 10.1038/s41392-021-00762-6.
13. LUÍS E.D. et al. Vitamin D and chronic kidney disease: Insights on lipid metabolism of tubular epithelial cell and macrophages in tubulointerstitial fibrosis. In: *Frontiers in Physiology*, 2023. 11 p. DOI: 10.3389/fphys.2023.1145233.
14. MORIKAWA M., DERYNCK R., MIYAZONO K. TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. In: *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, 2016. 25 p. DOI: : 10.1101/cshperspect.a021873.
15. MEIRONG L., et al. Epithelial-mesenchymal transition: An emerging target in tissue fibrosis. In: *Society for experimental biology and medicine*, 2016. 13 p. DOI: 10.1177/1535370215597194.
16. ZHANG M., et al. Hepatic stellate cell senescence in liver fibrosis: Characteristics, mechanisms and perspectives. In: *Mechanisms of Ageing and Development*, 2021. 12 p. DOI: 10.1016/j.mad.2021.111572.
17. FRANGOIANNIS N. G. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. In: *Journal of Experimental Medicine*, 2020. 16 p. DOI: 10.1084/jem.20190103.
18. ARFIAN N., et al. Vitamin D Attenuates Kidney Fibrosis via Reducing Fibroblast Expansion, Inflammation, and Epithelial Cell Apoptosis. In: *Kobe University*, 2016. 7 p.
19. PAN SONG, et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway in carcinogenesis and cancer therapy. In: *Journal of Hematology & Oncology*, 2024. 30 p. DOI: 10.1186/s13045-024-01563-4.
20. RAKIN A., KHAIRUL A., HAFIZ A. Development of Galectin-3 Targeting Drugs for Therapeutic Applications in Various Diseases. In: *MDPI*, 2023. 24 p. DOI: 10.3390/ijms24098116.
21. BATALLER R., BRENNER D>A. Liver fibrosis. In: *The Journal of Clinical Investigation*, 2005. 10 p. DOI: 10.1172/JCI200524282.
22. RONGSHUANG HUANG, PING FU, LIANG MA. Kidney fibrosis: from mechanisms to therapeutic medicines. In: *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023. 20 p. DOI: 10.1038/s41392-023-01379-1.
23. BOUFFETTE S., BOTEZ IU., DE CEUNINCK F. Targeting galectin-3 in inflammatory and fibrotic diseases. In: *Elsevier Ltd.*, 2023. 13 p. DOI: 10.1016/j.tips.2023.06.001.

24. SHANY SH., SIGAL-BATIKOFF I., LAMPRECHT S. Vitamin D and Myofibroblasts in Fibrosis and Cancer: At Cross-purposes with TGF- β /SMAD Signaling. In: *Anticancer Research*, 2016. 10 p. DOI: 10.21873/anticancer.11216
25. SHUO-MING O., et al. Urinary Galectin-3 as a Novel Biomarker for the Prediction of Renal Fibrosis and Kidney Disease Progression. In: *MDPI*, 2022. 13 p. DOI: 10.3390/biomedicines10030585.
26. RENDE U., et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for tubulointerstitial fibrosis. In: *The Journal of Physiology*, 2023. 26 p. DOI: 10.1113/JP284289.
27. UDOMSINPRASERT W, JITTIKOON J. Vitamin D and liver fibrosis: Molecular mechanisms and clinical studies. In: *Elsevier Masson*, 2019. 10 p. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.140.
28. YAHN-YIR CH., JUHI K. Vitamin D in Chronic Kidney Disease. In: *Springer*, 2012. 12 p. DOI: 10.1007/s12098-012-0765-1.
29. LUO Y., et al. Association between serum vitamin D and severity of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients: a systematic meta-analysis. Zhejiang University și Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014. 7 p. DOI: 10.1631/jzus.B1400073.

Autor corespondent:

Victoria Rotaru, Facultatea Medicină,

IP USMF Nicolae Testemițanu,

tel.: +37360693882

e-mail: dubceacvictoria076@gmail.com

EVOLUȚIA FIBROZEI HEPATICE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ VIRALĂ C DUPĂ TRATAMENTUL CU PREPARATE ANTIVIRALE CU ACȚIUNE DIRECTĂ

Rezumat

Tratamentul cu preparate antivirale cu acțiune directă (PAAD) oferă șansă de vindecare pentru majoritatea pacienților cu VHC, regresie a fibrozei hepatice și prevenirea progresiei spre ciroză hepatică, care poate duce în timp la ciroză decompensată și hepatocarcinom. Metodele neinvazive de evaluare a fibrozei (indicele APRI și scorul Fib-4) oferă posibilitatea de monitorizare a evoluției fibrozei hepatice. Studiul a inclus 310 pacienți cu ciroză hepatică, repartizați în două loturi, în funcție de durata și schema de tratament administrată. Din 310 pacienți cu ciroză VHC tratați cu PAAD au obținut RVS₁₂ 290 (93,5%). La inițierea tratamentului s-a stabilit fibroza medie 28,0±11,5 kPa, dintre care 201 (64,8%) pacienți aveau un grad avansat de ciroză hepatică cu o mediană >20 kPa, indicele APRI >2 a fost înregistrat la 167 (53,9%) dintre aceștia. La 1 an de supraveghere după RVS₁₂ s-a constatat o reducere a medianei fibrozei cu 4,2 kPa folosind elastografia, iar la 4 ani după RVS₁₂ – o reducere cu 14 kPa ($P < 0,0001$). Scorul FIB-4 >3,25 stabilit la 215 (69,4%) pacienți la inițierea tratamentului s-a menținut la 91 (29,4%) de pacienți, indicele APRI >2 fiind la 167 (53,9%) dintre aceștia, s-a menținut între 1-2 la 10 (3,2%) pacienți, iar APRI >2 nu a avut niciun pacient ($P < 0,0001$). Vindecarea infecției cu VHC este asociată cu regresia fibrozei hepatice după tratamentul cu PAAD, prin scăderea scorurilor APRI, FIB-4 și valorile elastografiei, indiferent de schema și durata tratamentului.

Cuvinte-cheie: APRI, Fib-4, ciroză, VHC, tratament antiviral

Summary

The evolution of liver fibrosis in patients with viral hepatitis C after treatment with direct-acting antiviral drugs

Treatment with direct-acting antiviral drugs (DAAs) offers a chance of cure for most patients with VHC, regression of liver fibrosis, and to prevent the progression to liver cirrhosis, which can lead to decompensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Noninvasive methods of fibrosis assessment, such as the APRI index and Fib-4 score, offer the possibility of monitoring the progression of liver fibrosis. The study included 310 patients with liver cirrhosis, divided into two groups according to the duration and regimen of treatment. Of the 310 patients with VHC cirrhosis treated with DAAs, 290 (93.5%) achieved SVR12. At the start of treatment, the average fibrosis was 28.0±11.5 kPa, of which 201 (64.8%) patients had advanced liver cirrhosis with a median >20 kPa, APRI index >2 - in 167 (53.9%) of them. One year after RVS12, a reduction in the median fibrosis of 4.2 kPa was observed using elastography, and four years after RVS12, a reduction of 14 kPa was observed ($P < 0.0001$). The FIB-4 score >3.25 in 215 (69.4%) at the beginning of treatment was maintained in 91 (29.4%) patients, the APRI index >2 being in 167 (53.9%), remained between 1-2 in 10 (3.2%), and no patient had an APRI >2 ($P < 0.0001$).

< 0.0001). Cure of HCV infection is associated with regression of liver fibrosis after PAAD treatment, as evidenced by decreased APRI, FIB-4, and elastography scores, regardless of treatment regimen and duration.

Keywords: APRI, Fib-4, cirrhosis, HCV, antiviral treatment

Резюме

Динамика фиброза у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии С после лечения противовирусными препаратами прямого действия

Лечение препаратами прямого противовирусного действия дает шанс на выздоровление большинства пациентов с ВГС, регрессию фиброза печени и предотвращение прогрессирования к циррозу печени, который со временем может привести к декомпенсированному состоянию и гепатокарциноме. Неинвазивные методы оценки фиброза, такие как индекс APRI и ФИБ-4, позволяют отслеживать развитие фиброза печени. В исследование было включено 310 пациентов с циррозом печени, распределенных на две группы в зависимости от продолжительности и схемы лечения. Из 310 пациентов с циррозом печени, вызванным ВГС, после лечения противовирусными препаратами 290 (93,5%) достигли устойчивого вирусологического ответа. В начале лечения у пациентов был установлен выраженный фиброз (28,0±11,5 кПа), у 201 (64,8%) из них – прогрессирующий цирроз печени, Ф4 >20 кПа, индекс APRI >2 был у 167 (53,9%) больных. Через 1 год после лечения при эластографии было отмечено снижение медианы фиброза на 4,2 кПа, а через 4 года – на 14 кПа ($P < 0,0001$). Показатель ФИБ-4 >3,25 у 215 (69,4%) больных в начале лечения сохранился только у 91 (29,4%) пациентов через 4 года, индекс APRI >2 был у 167 (53,9%), сохранялся в пределах 1-2 у 10 (3,2%), а APRI >2 не был установлен ни у одного пациента ($P < 0,0001$). Выздоровление от ВГС, регрессия фиброза печени после противовирусного лечения, проявляется снижением показателей APRI, ФИБ-4 и фиброза печени на эластографии и не зависит от схемы и продолжительности лечения.

Ключевые слова: APRI, ФИБ-4, цирроз, ВГС, противовирусное лечение

Introducere

Virusul hepatitei C (VHC) este o cauză majoră a afecțiunilor hepatice cronice, care se numără printre principalele cauze de mortalitate la nivel mondial [1]. În ultimul deceniu, noile opțiuni de tratament pentru infecția cu VHC oferă o șansă de vindecare pentru majoritatea genotipurilor de VHC [2]. În bolile

hepatice cronice, fibroza hepatică poate progresa spre ciroză hepatică, o boală hepatică în stadiu avansat considerată ireversibilă, care duce în timp la ciroză decompensată cu o rată de 5-7% pe an [3]. Ascita, hemoragiile gastrointestinale și encefalopatia sunt complicații grave frecvent observate în ciroza decompensată. VHC este asociat cu aproximativ 30% din cazurile de carcinoame hepatocelulare (CHC) [4].

Elastografia hepatică combinată cu ecografia convențională a devenit o piatră de temelie în diagnosticarea bolilor hepatice și evaluarea fibrozei hepatice și a cirozei [5]. Studiile au arătat că tratamentul HVC reduce rigiditatea hepatică [6].

La nivel mondial, cea mai mare parte a cercetărilor moderne este direcționată spre implementarea metodelor neinvazive de diagnostic, care să asigure o cuantificare cât mai exactă a fibrozei hepatice (FH).

Din metodele neinvazive pentru detectarea fibrozei hepatice pot fi utilizați markerii biologici măsurați în sângele periferic (indicii coagulării, nivelul transaminazelor serice, gama-glutamyltranspeptidaza (GGTP), numărul trombocitelor) sau scoruri ce combină mai mulți parametri (raportul aspartat aminotransferaza la trombocite (APRI), testul de fibroză (Fib-4) și tehnici imagistice care măsoară rigiditatea hepatică, în principal elastografice (Fibroscan) [7, 8].

Elastografia hepatică este un instrument esențial pentru cuantificarea fibrozei hepatice, dar nu abordează aspectul vital al inflamației ficatului [9].

Rezultatul măsurărilor efectuate de Fibroscan este dat în conformitate cu valori cut-off exprimate în kilo-pascali (kPa). Conform diferitelor studii, prezența fibrozei semnificative este definită pentru o valoare cut-off de 7,1-8,7 kPa, iar ciroza este diagnosticată printr-o valoare cut-off de peste 12,5-14,5 kPa [4, 5].

Scopul cercetării a fost evaluarea eficacității tratamentului cu PAAD asupra indicilor neinvazivi de fibroză hepatică la pacienții cu ciroză hepatică VHC.

Materiale și metode

Cercetarea a fost realizată în IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, Chișinău, Republica Moldova, pe parcursul anilor 2018 – 2024. Studiul retrospectiv, randomizat a cuprins 310 pacienți cu ciroză hepatică VHC, care au urmat tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă.

Criteriile de includere în studiu au fost: prezența cirozei hepatice cu VHC (stadializarea Child-Pugh A, B), ARN-VHC pozitiv, elastografia ficatului evaluată prin Fibroscan (fibroză F3 > 12.5 kPa, fibroză F4), toate genotipurile VHC, pacienți naivi sau cu istoric de tratament antiviral cu eșec terapeutic.

Criterii de excludere au fost: sarcina și perioada de alăptare, coinfecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitic A (VHA), virusul

hepatitic B (VHB) sau virusul hepatitic D (VHD), suprainfecția cu hepatită acută de altă genă, infecții bacteriene acute sau în acutizare, antecedente de boală autoimună, utilizarea drogurilor, tratament cu amiodaronă, afecțiuni maligne în ultimii 5 ani (inclusiv carcinom hepatocelular).

Lotul I a inclus 155 de pacienți care au urmat tratament antiviral cu Sofosbuvir (400 mg) și Daclatasvir (60 mg) sau Ledipasvir (90 mg) în asociere cu Ribavirin (200 mg), administrare orală, în funcție de masa corporală, timp de 12 săptămâni. Lotul al II-lea – 155 de pacienți au urmat Sofosbuvir și Daclatasvir sau Ledipasvir, administrare orală, timp de 24 de săptămâni. Monitorizarea s-a efectuat pe toată perioada tratamentului, la 6 luni, 1, 2 și 4 ani de la finisarea acestuia. Au fost evaluați parametrii clinici, paraclinici și virusologici. Evaluarea gradului de fibroză hepatică a fost efectuată în baza scorului APRI și testului FIB-4, care au fost calculate conform formulelor:

$$APRI = (AST / \text{limita superioară a AST}) \times 100 / \text{numărul trombocitelor}.$$

$$FIB-4 = [Vârsta (ani) \times AST (U/l)] / [\text{număr trombocite} (10^9/l) \times ALT (U/l) / 2].$$

Interpretarea acestor 2 scoruri a fost efectuată conform recomandărilor autorilor:

APRI: sub 0.5 = fără fibroză semnificativă, 0.5-1.5 = fibroză avansată F2/F3, peste 1.5 = F4 [10, 11]. FIB-4: sub 1.45 = fără fibroză semnificativă, 1.45-3.25 = F2/F3, peste 3.25 = F4 [11].

Am evaluat corelația dintre aceste 2 scoruri și rezultatele Fibroscanului.

Rezultate și discuții

Din 310 pacienți incluși în studiu, 158 (51%) au fost femei și 152 (49%) bărbați. În lotul I a predominat sexul feminin – 86 (55,5%) de pacienți, în lotul II sexul masculin – 83 (53,5%) de pacienți (tabelul 1). Vârsta medie a pacienților în lotul I a constituit 59,3±7,8 ani, variind în limitele dintre 36 și 75 de ani; în lotul II vârsta medie a fost de 59,6±7,2, variind între 35-80 de ani. În ambele loturi au predominat persoanele cu vârsta de peste 60 de ani, constituind 55,5% (172 de pacienți): în lotul I – 89 (57,4%) și în lotul II 83 (53,5%) de pacienți. Durata infecției, la momentul depistării, a fost între 1 și 30 de ani, media fiind de 15,8±8,4 ani în lotul I și 13,5±6,7 ani în lotul II.

Conform stadializării Child-Pugh, repartizarea a fost următoarea: Child-Pugh A – 133 (42,9%) de pacienți (lotul I – 64 (41,3%) de pacienți, lotul II – 69 (44,5%) de pacienți); Stadiul Child-Pugh B a fost înregistrat la 153 (51%) de pacienți (lotul I – 82 (52,9%), lotul II – 71 (45,8%) de pacienți); Stadiul Child-Pugh C – 24 (7,74%) de pacienți (lotul I – 9 (5,8%), lotul II – 15 (9,6%) pacienți (tabelul 1).

Tabelul 1

Caracteristica generală a pacienților cu ciroză VHC, la inițierea terapiei cu PAAD

Caracteristica	Lotul I (n=155)	Lotul II (n=155)	p	95% Î
	SOF+DCV/ LDV + RBV	SOF+DCV/ LDV		
Vârsta (ani), n (%)				
≤ 40	4 (2,6%)	6 (3,8%)	0,55	1,2 (-3,19-5,77)
41-59	62 (40,0%)	66 (42,6%)	0,64	2,6 (-8,27-13,39)
≥ 60	89 (57,4%)	83 (53,5%)	0,49	3,9 (-7,09-14,76)
Bărbați, n (%)	69 (44,5%)	83 (53,5%)	0,11	9,0 (-2,1-19,79)
Femei, n (%)	86 (55,5%)	72 (46,5%)	0,11	9,0 (-2,1-19,79)
Stadiul Child-Pugh, n (%)				
A	64 (41,3%)	69 (44,5%)	0,57	3,2 (-7,73-14,03)
B	82 (52,9%)	71 (45,8%)	0,21	7,1 (-3,99-17,95)
C	9 (5,8%)	15 (9,6%)	0,21	3,8 (-2,31-10,08)
Fibroscan (kPa)				
F3 (12,5 -13,9)	21 (13,5%)	11 (7,1%)	0,06	6,4 (-0,45-13,39)
F4 (14 – 20)	33 (21,3%)	44 (28,4%)	0,15	7,1 (-2,53-16,57)
F4 (> 20)	101 (65,2%)	100 (64,5%)	0,89	0,7 (-9,84-11,21)

Gradul de fibroză a fost evaluat prin efectuarea Fibroscanului. Astfel, înainte de inițierea terapiei cu PAAD, stadiul F3 (12,5 - 13,9 kPa) după scara Metavir a fost înregistrat la 32 (10,3%) de pacienți, stadiul F4 – 278 (89,7%) de pacienți, dintre care 201 (64,8%) pacienți aveau un grad avansat de ciroză hepatică (>20 kPa) (tabelul 1).

Analizând pacienții din loturile luate în studiu conform vârstei, genului, stadiului de ciroză hepatică și gradului de fibroză, am constatat că aceste loturi au fost echivalente, nu am identificat diferențe semnificative sub aspect statistic.

Tratamentul cu PAAD, cu/fără RBV, a fost asociat cu o reducere, în timp, a valorii fibrozei hepatice (VFH). Am constatat că valorile ridicate ale VFH, la inițierea terapiei antivirale, au corelat cu valorile ridicate ale transaminazelor. Reducerea VFH a fost înregistrată în ambele loturi, indiferent de schema și durata de tratament. Totuși, pacienții cu fibroză avansată (>20 kPa) prezintă o reducere mai mică a VFH în timp.

Analizând valoarea fibrozei hepatice (VFH) la inițierea TAV, la 1, 2 și 4 ani după finisarea terapiei, am constatat o regresie semnificativă a fibrozei în ambele loturi. Astfel, în lotul I, media VFH la inițierea TAV a constituit $30,1 \pm 13,4$ kPa, fiind semnificativ mai

mică peste 1, 2 și 4 ani – $23,6 \pm 8,3$ kPa, $16,6 \pm 5,3$ kPa și $13,6 \pm 6,1$ kPa respectiv; în lotul II, la inițierea terapiei antivirale, media VFH a fost $25,9 \pm 8,9$ kPa, fiind semnificativ mai mică peste 2 și 4 ani după TAV – $18,0 \pm 11,1$ kPa și $14,4 \pm 7,2$ kPa, respectiv (tabelul 2).

Scorurile APRI și Fib-4 sunt două scoruri non-invasive recomandate pentru evaluarea fibrozei la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice. După administrarea tratamentului cu PAAD, s-a constatat reducerea scorului APRI, care se explică prin normalizarea enzimelor hepatice și creșterea numărului de trombocite (tabelul 3).

Valoarea medie a scorului APRI la inițierea terapiei antivirale a constituit $2,6 \pm 1,6$ în lotul I și $2,6 \pm 1,8$ în lotul II. Scorul APRI <0,5, ceea ce ar indica lipsa fibrozei, a fost identificat la 22 (7,1%) de pacienți, care, fiind evaluați prin Fibroscan, aveau gradul de fibroză F3 (>12,5 kPa) după scara Metavir.

Totodată, un scor APRI mai mare de 2 a fost înregistrat la 167 (53,9%) de pacienți, iar gradul de fibroză apreciat prin Fibroscan a fost > 20 kPa. La 1 an după tratament, 37 (11,9%) din acești pacienți aveau scorul APRI cuprins între 1 și 2, iar la 271 dintre ei (87,4%) APRI < 1, deși valoarea Fibroscanului la ei s-a redus nesemnificativ, indicând fibroză avansată (F4 > 20 kPa).

Tabelul 2

Evoluția fibrozei hepatice înainte de și după tratamentul cu PAAD

Evaluarea fibrozei hepatice	Lotul I (n=155)	Lotul II (n=155)
	SOF+DCV/LDV+RBV media VFH±DS	SOF+DCV/ LDV media VFH±DS
	Fibroscan (kPa)	
La inițierea tratamentului	30,1±13,4	25,9±8,9
La 1 an după tratament	23,6±8,3 *	24,0±10,1
La 2 ani după tratament	16,6±5,3 *	18,0±11,1 *
La 4 ani după tratament	13,6±6,1 *	14,4±7,2 *

Notă: * $P < 0.0001$

Efectuând corelația între valorile scorului APRI și Fibroscan, am constatat că la inițierea terapiei antivirale scorul APRI este în corelație strânsă cu valorile Fibroscanului. Totodată, după finisarea tratamentului Scorul APRI se reduce semnificativ în comparație cu valorile Fibroscan, respectiv această corelație este nesemnificativă.

Rezultate similare au fost constatate și la evaluarea scorului Fib-4. Efectuând o analiză comparativă între testele Fibroscan versus Fib-4, am constatat că la inițierea TAV 16 (5,2%) pacienți prezentau fibroză ușoară (Fib-4<1,45), dar la examinarea elastografiei, gradul de fibroză a fost apreciat ca unul avansat F3 >12,5 kPa. La inițierea TAV 215 (69,3%) pacienți prezentau fibroză avansată – Fib-4 > 3,25 (lotul I – 113 (72,9%) și lotul II – 102 (65,8%)); la 1 an după tratament numărul lor s-a redus la 138 (44,5%) de pacienți ($p < 0,001$), iar la 4 ani după finalizarea TAV mai puțin de jumătate dintre ei mai înregistrau Fib-4 >3,25 ($p < 0,001$). Aceste date au corelat direct cu rezultatele Fibroscanului, la care după 4 ani de TAV valoarea fibrozei hepatice s-a redus cu circa 50% ($p < 0,0001$).

Trombocitopenia este un marker al cirozei și al unui prognostic rezervat, complicând, frecvent, efectuarea procedurilor invazive. Studiul nostru a arătat influența benefică a tratamentului asupra numărului de plachete. Astfel, în ambele loturi s-a remarcat o tendință de creștere a concentrației numărului de trombocite după tratament. La inițierea terapiei antivirale, trombocitopenia severă ($25-69 \times 10^9/l$) a fost prezentă la 66 (21,3%) de pacienți, trombocitopenia moderată ($70-120 \times 10^9/l$) – la 147 (47,4%) de pacienți. Valori normale ale trombocitelor $>120 \times 10^9/l$ au fost prezente la 97 (32,3%) de bol-

navi. Pe parcursul monitorizării pacienților valorile plachetelor au crescut ușor. La 4 ani de la finisarea terapiei antivirale, 8 (2,6%) pacienți au menținut trombocitopenia severă ($25-69 \times 10^9/l$): 3 (1,9%) din lotul I și 5 (3,2%) pacienți din lotul II, trombocitopenia moderată s-a stabilit la 149 (48%) de pacienți, iar valori normale ale trombocitelor au înregistrat 153 (49,3%) de pacienți ($p < 0,001$) (tabelul 4).

Trombocitopenia este un marker al cirozei și al unui prognostic rezervat, complicând, frecvent, efectuarea procedurilor invazive. Studiul nostru a arătat influența benefică a tratamentului asupra numărului de plachete. Astfel, în ambele loturi s-a remarcat o tendință de creștere a concentrației numărului de trombocite după tratament. La inițierea terapiei antivirale, trombocitopenia severă ($25-69 \times 10^9/l$) a fost prezentă la 66 (21,3%) de pacienți, trombocitopenia moderată ($70-120 \times 10^9/l$) – la 147 (47,4%) de pacienți. Valori normale ale trombocitelor $>120 \times 10^9/l$ au fost prezente la 97 (32,3%) de bolnavi. Pe parcursul monitorizării pacienților valorile plachetelor au crescut ușor. La 4 ani de la finisarea terapiei antivirale, 8 (2,6%) pacienți au menținut trombocitopenia severă ($25-69 \times 10^9/l$): 3 (1,9%) din lotul I și 5 (3,2%) pacienți din lotul II, trombocitopenia moderată s-a stabilit la 149 (48%) de pacienți, iar valori normale ale trombocitelor au înregistrat 153 (49,3%) de pacienți ($p < 0,001$) (tabelul 4).

Tratamentul cu PAAD asociat cu/fără RBV a influențat evident sindromul de hepatocitoliză la pacienții cu ciroză hepatică, valorile transaminazelor ameliorându-se semnificativ la sfârșitul tratamentului (peste 90% dintre pacienți au avut valori normale în ambele loturi), astfel fiind înregistrat răspunsul biochimic.

Tabelul 3

Dinamica scorului APRI și FIB-4 la inițiere și după tratamentul antiviral

Valoare variabilă	APRI, n (%)							
	Lotul I (n=155) SOF+DCV/LDV+RBV				Lotul II (n=155) SOF+DCV/LDV			
	La inițiere TAV	La 1 an după TAV	La 2 ani după TAV	La 4 ani după TAV	La inițiere TAV	La 1 an după TAV	La 2 ani după TAV	La 4 ani după TAV
media ±DS	2,6±1,6	0,6± * 0,2	0,5± * 0,2	0,4± * 0,1	2,6±1,8	0,6± * 0,3	0,5± * 0,2	0,4± * 0,1
<1	27 17,4%	134 * 86,5%	145 * 93,5%	148 * 95,5%	41 26,5%	137 * 88,4%	150 * 96,8%	152 * 98%
1-2	24 15,4%	21 13,5%	10 *** 6,5%	7 ** 4,5%	51 32,9%	16 * 10,3%	5 * 3,2%	3 * 2%
>2	104 67,2%	0	0	0	63 40,6%	2 * 1,3%	0	0
Fib-4, n (%)								
media ±DS	6,5±3,3	3,4±1,2 *	3,2±1,0 *	2,8±1,0*	6,9±4,4	3,2±1,4*	2,9±1,0 *	2,8±1,0 *
<1,45	8 5,2%	15 9,8%	9 5,8%	20 *** 12,9%	8 5,2%	23**** 14,8%	18**** 11,6%	19**** 12,3%
1,45-3,25	34 21,9%	56*** 36,1%	77 * 49,7%	84 * 54,2%	45 29%	78 * 50,4%	93 * 60%	96 * 61,9%
>3,25	113 72,9%	84 ** 54,1%	69 * 44,5%	51 * 32,9%	102 65,8%	54 * 34,8%	44 * 28,4%	40 * 25,8

Notă: * $p<0,0001$, ** $p<0,001$, *** $p<0,01$, **** $p<0,05$

Nivelurile ALAT au corelat cu valorile FH la inițierea terapiei antivirale. Astfel, s-a constatat că valorile înalte ale ALAT au fost însoțite de valori mari ale fibrozei hepatice, apreciate prin Fibroscan.

Răspuns virusologic susținut la tratamentul cu PAAD asociat cu sau fără RBV după 6 luni de la finisarea terapiei s-a înregistrat la 290 (93,5%) (146

(94,2%) de pacienți din lotul I și 144 (92,9%) din lotul II). Eșec la tratament cu PAAD de prima linie au prezentat 20 (6,5%) de pacienți, care au urmat ulterior tratament cu preparate de linia a II-a (Pibrentasvir cu Glecaprevir). S-a constatat că pacienții cu eșec la tratament au prezentat un grad mai avansat de fibroză hepatică (> 20 kPa, scara Metavir).

Tabelul 4

Evaluarea numărului de trombocite la inițiere și după tratament antiviral (TAV)

Parametri	lotul I (n=155) (SOF+DCV/LDV+RBV)				lotul II (n=155) (SOF+DCV/LDV)			
	La inițierea TAV	După 1 an TAV	După 2 ani TAV	După 4 ani TAV	La inițierea TAV	După 1 an TAV	După 2 ani TAV	După 4 ani TAV
Media Trombocitelor	105 ± 40,4	123,0 ± 42,3 *	139 ± 40,1 *	152 ± 38,6 *	115,0± 47,9	126,6± 41,0	138 ± 40,6 *	150 ± 38,2 *
25-69 x 10 ⁹ /l, n (%)	32 (20,6)	13 (8,4) ***	5 (3,2) *	3 (1,9) *	4 (21,9)	19 (12,3)	7 (4,5) *	5 (3,2) *
70-120 x 10 ⁹ /l, n (%)	82 (52,9)	84 (54,2)	8 (56,8)	88 (56,8)	65(41,9)	5 (41,9)	62 (40)	61 (39,4)
>120 x 10 ⁹ /l, n (%)	41 (26,5)	58 (37,4)	62 (40) ***	64 (41,3) ***	56 (36,1)	71 (45,8)	86 (55,5) **	89 (57,4) **

Notă: * $p<0,0001$, ** $p<0,001$, *** $p<0,01$

Concluzii

1. La pacienții cu ciroză hepatică virală C care au urmat tratament antiviral cu SOF și DCV/LDV, cu sau fără RBV, cu durată de 12 sau 24 de săptămâni, s-a înregistrat RVS la 93,5% (146 (94,2%) dintre pacienți din lotul I și 144 (92,9%) din lotul II).

2. Monitorizând pacienții cu ciroză VHC, cu RVS post-tratament cu PAAD, am constatat regresia medianei fibrozei hepatice de la $28,0 \pm 11,5$ kPa la inițierea tratamentului până la $14,0 \pm 6,6$ kPa la 4 ani după tratament ($p < 0,0001$).

3. Evaluarea scorurilor APRI și Fib-4 a demonstrat ameliorări semnificative sub aspect statistic la 1 an de la obținerea RVS ($p < 0,0001$), regresând și în următorii 4 ani de monitorizare.

4. Regresia fibrozei hepatice a corelat și cu diminuarea leziunilor hepatice, exprimată prin ameliorarea indicilor clinici și paraclinici. Trombocitopenia severă prezentă la 21,3% dintre pacienți la inițierea TAV s-a menținut doar la 2,6% dintre aceștia la 4 ani de la finisarea terapiei ($p < 0,0001$).

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

- CHEEMERLA S., BALAKRISHNAN M. Global epidemiology of chronic liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(5):365–370. doi.org/10.1002/cld.1061
- ASSELAH T., BOYER N., SAADOUN D. et al. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int*. 2016;36(1):47–57. doi.org/10.1111/liv.13027
- D'AMICO G., GARCIA-TSAO G., PAGLIARO L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217–231. doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013
- SIEGEL R.L., MILLER K.D., JEMAL A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7–30. doi.org/10.3322/caac.21590
- COSGROVE D., PISCAGLIA F., BAMBER J. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: clinical applications. *Ultraschall Med*. 2013;34(3):238–253. doi.org/10.1055/s-0033-1335375
- PONS M., RODRÍGUEZ-TAJES S., ESTEBAN J.I. et al. Non-invasive prediction of liver-related events in patients with HCV-associated compensated advanced chronic liver disease after oral antivirals. *J Hepatol*. 2020;72(3):472–480. doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.005
- ELINA BERLIBA, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, ANGELA PELTEC et al. Metode neinvazive de evaluare a fibrozei hepatice. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină* 2016;68(4): 35-38. repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/6773/3/METODE_NEINVAZIVE_DE_EVALUARE_A_FIBROZEI_HEPATICE.pdf
- KEYUR P., GIADA S. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *Journal of Hepatology Reports* 2020; 2 (2) 100067. doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100067
- SUGIMOTO K., MORIYASU F., OSHIRO H. et al. The role of multiparametric US of the liver for the evaluation of nonalcoholic steatohepatitis. *Radiology*. 2020;296(3):532–540. doi.org/10.1148/radiol.2020192665
- European Association for the Study of the Liver. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology* 2015; 63(1):237–64. doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006
- CASTÉRA L., VERGNIOL J., FOUCHERET J. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128(2): 343-50. doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.018

Autor corespondent:

Irina Russu, conferențiar universitar,
Catedra de boli infecțioase, tropicale
și parazitologie medicală,
tel. +37360053414,
e-mail: irina.rusu@usmf.md

HEART FAILURE AND LIVER DISEASE: CARDIOHEPATIC INTERACTIONS

Diana SASU, Mihaela STOICA, AISWARYA,
Valeriu ISTRATI

Department of Internal Medicine – Semiology,
Nicolae Testemitanu State University of Medicine
and Pharmacy

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).27](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).27)

Summary

Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome that affects multiple organ systems, including the liver. The interplay between the heart and liver is bidirectional and often underrecognized, with hepatic congestion and hypoperfusion significantly contributing to patient morbidity and mortality. Understanding this interaction is critical to improving diagnostic accuracy and therapeutic strategies. The aim of the research was to investigate the underlying pathophysiological mechanisms, clinical significance, and diagnostic complexities associated with hepatic involvement in heart failure. A comprehensive literature review was conducted to explore the interrelationship between heart failure and liver disease, with a particular focus on congestive hepatopathy, ischemic hepatitis, and overall cardiohepatic interactions. Elevated central venous pressure in right-sided HF leads to hepatic congestion, sinusoidal dilatation, hepatocellular atrophy, and ultimately fibrosis—known as congestive hepatopathy. In severe cases, cardiac cirrhosis develops. Acute reductions in cardiac output, particularly in the setting of decompensated heart failure, can lead to ischemic hepatitis—also known as acute hypoxic hepatitis—characterized by significant elevations in liver enzymes and associated with adverse clinical outcomes. Neurohormonal imbalances, such as RAAS and SNS overactivation, further aggravate hepatic injury and promote systemic inflammation. Additionally, gut involvement through intestinal edema and dysbiosis forms a gut-liver-heart axis, exacerbating cachexia and disease progression. Cardiohepatic interactions significantly influence the clinical course of HF. Early recognition of liver dysfunction, including subclinical forms, is essential for comprehensive care. A multidisciplinary approach targeting hemodynamic stability, congestion relief, and gut-liver support holds promise in improving prognosis and reducing complications in HF patients.

Keywords: heart failure, congestive hepatopathy, ischemic hepatitis, cardiohepatic syndrom

Rezumat

Insuficiența cardiacă și boala hepatică: interacțiuni cardiohepatice

Insuficiența cardiacă (IC) este un sindrom clinic complex ce afectează mai multe organe, inclusiv ficatul. Relația inimă-ficat este bidirecțională și adesea subevaluată, congestia hepatică și hipoperfuzia contribuind semnificativ la morbiditate și mortalitate. Înțelegerea acestor interacțiuni este crucială pentru diagnostic și tratament. Scopul cercetării a fost de a investiga mecanismele fiziopatologice subiacente, semnificația clinică și complexitățile diagnostice asociate cu implicarea hepatică în insuficiența cardiacă.

A fost efectuată o revizuire sistematică a literaturii privind legătura dintre IC și afectarea hepatică, cu accent pe hepatopatia congestivă, hepatita ischemică și interacțiunile cardio-hepatice. Presiunea venoasă centrală crescută în IC dreaptă provoacă congestie hepatică, dilatare sinusoidală, atrofie hepatocitară și fibroză (hepatopatie congestivă). În forme severe, poate apărea ciroza cardiacă. Reducerea bruscă a debitului cardiac, mai ales în IC decompensată, poate duce la hepatită ischemică (sau hipoxică acută), cu creșteri marcate ale enzimelor hepatice și prognostic nefavorabil. Activarea RAAS și SNS agravează afectarea hepatică și inflamația sistemică. Edemul intestinal și disbioza amplifică axa intestin-ficat-inimă, contribuind la cașexie și progresia bolii. Interacțiunile cardiohepatice influențează semnificativ evoluția IC. Recunoașterea precoce a disfuncției hepatice este esențială, iar o abordare multidisciplinară poate îmbunătăți prognosticul și reduce complicațiile.

Cuvinte-cheie: insuficiență cardiacă, hepatopatie congestivă, hepatită ischemică, sindrom cardiohepatic

Резюме

Сердечная недостаточность и заболевания печени: кардиогапатические взаимодействия

Сердечная недостаточность (СН) — это сложный клинический синдром, затрагивающий различные органы, включая печень. Взаимосвязь между сердцем и печенью является двусторонней и часто недооценивается; при этом венозный застой и гипоперфузия печени существенно способствуют увеличению заболеваемости и смертности. Понимание этих взаимодействий имеет решающее значение для диагностики и лечения. Целью исследования было изучение основных патофизиологических механизмов, клинического значения и диагностических сложностей, связанных с поражением печени при сердечной недостаточности. Был проведён систематический обзор научной литературы, посвящённой взаимосвязи между сердечной недостаточностью и поражением печени, с особым вниманием к застойной гепатопатии, ишемическому (гипоксическому) гепатиту и общим кардиогапатическим взаимодействиям. Повышенное центральное венозное давление при правожелудочковой СН вызывает застой в печени, расширение синусоидов, атрофию гепатоцитов и фиброз (застойная гепатопатия). В тяжёлых случаях может развиваться кардиоцирроз. Резкое снижение сердечного выброса, особенно при декомпенсированной СН, может привести к ишемическому (гипоксическому) гепатиту, сопровождающемуся значительным повышением уровня печеночных ферментов и неблагоприятным прогнозом. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой

системы (РААС) и симпатической нервной системы (СНС) усугубляет поражение печени и системное воспаление. Отёк кишечника и дисбиоз усиливают ось кишечник–печень–сердце, способствуя развитию кахексии и прогрессированию заболевания. Кардиогапатические взаимодействия существенно влияют на течение сердечной недостаточности. Раннее выявление печеночной дисфункции имеет ключевое значение, а мультидисциплинарный подход может улучшить прогноз и снизить частоту осложнений.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, застойная гепатопатия, ишемический гепатит, кардиогапатический синдром

Introduction

Heart failure (HF) and liver disease frequently coexist due to complex cardiohepatic interactions as well as shared systemic conditions such as alcohol use disorder, drug toxicity, inflammation, autoimmune diseases, and infections. Consequently, patients with both acute and chronic HF often exhibit hepatic dysfunction. Liver dysfunction resulting from heart failure significantly worsens prognosis and poses additional challenges in the clinical management of heart failure.

The interdependence between the cardiac and hepatic systems creates a vicious cycle: cardiac dysfunction contributes to hepatic injury, while liver pathology promotes systemic inflammation, metabolic dysregulation, and coagulopathy, all of which further compromise cardiovascular function. This bidirectional relationship poses significant therapeutic challenges. Liver impairment can alter drug metabolism, limit therapeutic options, and increase the risk of complications such as fluid overload, thrombosis, and arrhythmias [1].

Moreover, hepatic dysfunction in the context of HF is associated with adverse clinical outcomes, including increased hospitalizations, a higher risk of multi-organ failure, and significantly elevated mortality. Despite its prognostic importance, hepatic involvement in HF is frequently underrecognized and undertreated—largely due to its nonspecific clinical presentation and the absence of standardized diagnostic criteria. The low sensitivity of existing screening tools often leads to delayed diagnosis and treatment, further worsening prognosis.

A clear understanding of the mechanisms through which hepatic dysfunction contributes to HF progression is essential for developing effective therapeutic strategies and improving patient outcomes. As the global burden of HF continues to rise, there is an urgent need for an integrated, multidisciplinary approach that combines cardiovascular and hepatological care to optimize prognosis and reduce complications [1, 2].

The aim of the research was to investigate the underlying pathophysiological mechanisms, clinical significance, and diagnostic complexities associated with hepatic involvement in heart failure.

Material and Methods

A structured and comprehensive literature review was conducted to explore the interrelationship between heart failure (HF) and liver disease, with a particular focus on congestive hepatopathy, ischemic hepatitis, and overall cardiohepatic interactions. The databases PubMed, Scopus, and Web of Science were systematically searched for relevant literature published between 2018 and 2025.

The following keywords and Medical Subject Headings were used in various combinations: “heart failure,” “congestive hepatopathy,” “ischemic hepatitis,” “cardiohepatic syndrome,” “cardiohepatic interaction,” “liver dysfunction.”

Results

The liver is particularly vulnerable to reductions in blood flow, as it receives up to 25% of the cardiac output. Cardiac hepatopathy typically occurs in the setting of acute or chronic heart failure. However, a clear-cut distinction between acute and chronic forms is not always possible, as clinical and pathophysiological features of both may coexist. Since liver dysfunction can significantly influence the prognosis and clinical course of cardiac disease—and is reversible only through interventions that improve cardiac function—early detection and accurate diagnosis of cardiac hepatopathy are essential [3].

Hepatic congestion may be caused by any cause of right heart failure (RHF), i.e., cardiomyopathy, mitral stenosis, tricuspid regurgitation (TR), and constrictive pericarditis. The two main mechanisms of cardiac hepatopathy are passive congestion secondary to increased systemic venous pressure and arterial perfusion decrease, both with harmful effects enhanced by associated hypoxia. Acute heart failure leading to hypoxic hepatitis is mainly due to arterial hypo perfusion, while congestive hepatopathy (CH) due to chronic heart failure is mainly due to passive congestion (Figure 1). Focal liver cell necrosis can spread peripherally in case of persistence and exacerbation of heart failure. This is followed by deposition and connective tissue development between the two major veins, which subsequently results in cirrhosis[4].

Rappaport’s key contribution to the understanding of hepatic microarchitecture was the introduction of the acinar model. In this model, each hexagonal hepatic lobule contains six acinar units arranged around a central portal tract, which

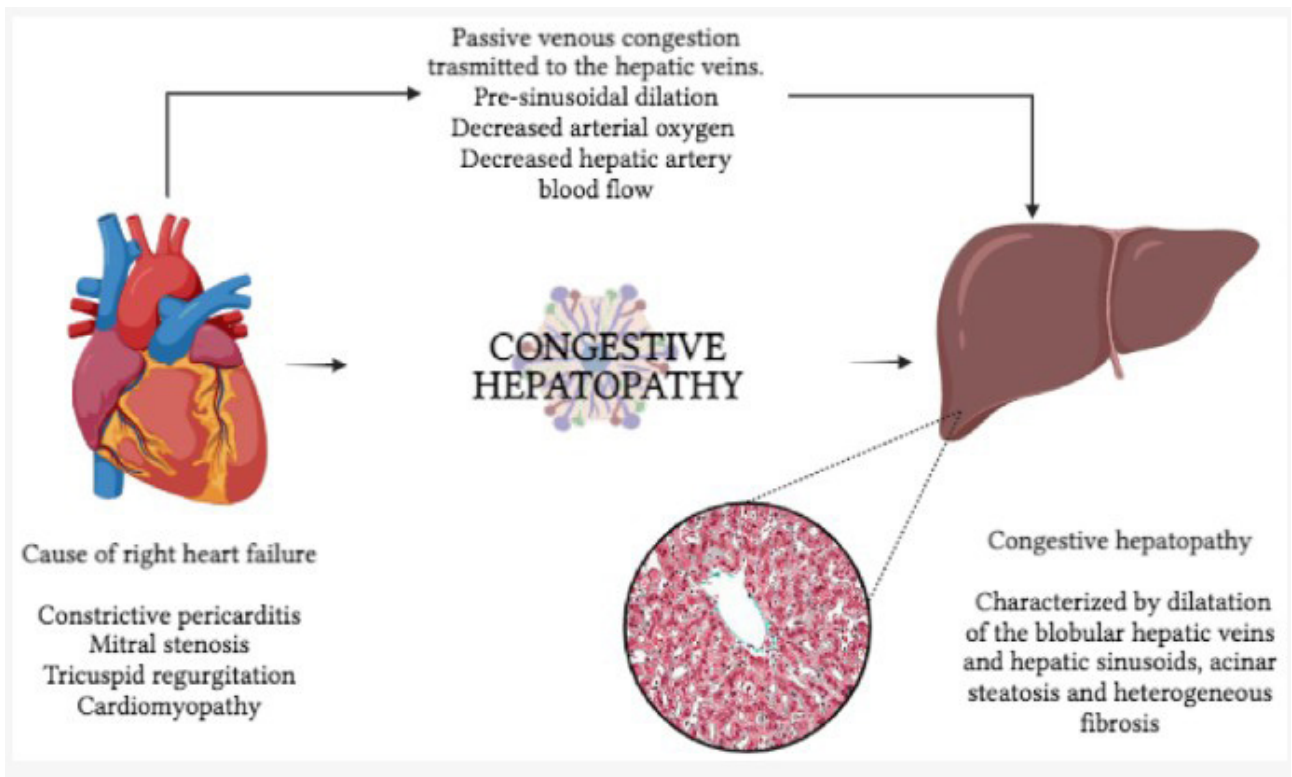


Figure 1: Pathophysiology of hepatic congestion in Heart Failure [6]

includes branches of the portal vein (PV), hepatic artery (HA), and bile duct (BD). Hepatocytes closest to the portal tract—known as zone 1—receive the most oxygenated blood. Oxygen levels gradually decline through zone 2 and reach their lowest in zone 3, near the terminal hepatic venules (THVs), reflecting a gradient that also corresponds to shifts in metabolic activity [5].

A noteworthy aspect of this model is the identification of watershed regions, which Rappaport named the “nodal points of Mall,” in recognition of Franklin Mall’s earlier work on hepatic structure. These regions represent the junctions where opposing portal and hepatic circulations merge into capillary networks [7].

Visualizing portal tract-centered zonation remains challenging, particularly given the long-standing dominance of Kiernan’s classic hepatic lobule model, which is centered around the hepatic vein. To further refine this model, a modern conceptual framework known as the “Hepatology Snapshot” integrates the idea of zonation not only in terms of oxygen distribution but also in relation to specific metabolic functions—such as glycolysis, bile acid synthesis, xenobiotic clearance, gluconeogenesis, and protein secretion—as well as the roles of non-parenchymal cells, including endothelial, stellate, and Kupffer cells. This zonal approach also helps to explain patterns of damage observed in various liver diseases [8].

Congestive hepatopathy (CH) is a common complication in patients with chronic heart failure (CHF), with studies reporting that approximately 20–30% of individuals with CHF progress to CH [8]. This significant association underscores the clinical relevance of hepatic involvement in the context of heart failure and highlights the need for early recognition and timely intervention. Despite its impact on patient outcomes, CH is frequently underdiagnosed, largely due to its often subclinical presentation, which may obscure its contribution to disease progression.

CHF initiates a cascade of hemodynamic disturbances that gradually impair hepatic perfusion, ultimately resulting in hepatocellular injury and functional hepatic impairment. Key pathophysiological factors contributing to the development of CH include elevated central venous pressure, sinusoidal congestion, hepatocellular damage and inflammation, as well as activation of hepatic stellate cells. This cellular activation promotes fibrogenesis, leading to progressive hepatic fibrosis and further decline in liver function [9]stemming from compromised hepatic venous flow or heightened intrahepatic pressure, represents a significant consequence of cardiovascular conditions like congestive heart failure (CHF).

The onset of congestive hepatopathy arises from hemodynamic disturbances secondary to CHF, primarily characterized by elevated central venous

pressure due to reduced cardiac output and systemic venous congestion. This increased pressure is transmitted through the hepatic venous system, impairing the liver's normal venous drainage. As a result, sinusoidal congestion develops, leading to blood stasis within the hepatic sinusoids, hepatocellular hypoxia, and subsequent metabolic dysfunction.

The ongoing dilation of hepatic sinusoids, along with microvascular congestion, exacerbates hepatic perfusion deficits. This significantly impairs the delivery of oxygen and essential nutrients to hepatocytes, contributing to progressive hepatocellular injury and functional deterioration [10].

Chronic hepatic congestion contributes to progressive hepatocellular dysfunction, impairing essential liver functions such as protein synthesis, detoxification, and metabolic homeostasis. Blood flow stasis and resulting hypoxia trigger the upregulation of pro-inflammatory cytokines, including tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and transforming growth factor-beta (TGF- β). These cytokines play a central role in promoting oxidative stress and initiating signaling cascades that exacerbate hepatocellular injury and stimulate hepatic fibrogenesis. Sustained inflammation perpetuates liver damage and is a key contributor to the pathogenesis of chronic liver disease, including chronic hepatitis [9,11]stemming from compromised hepatic venous flow or heightened intrahepatic pressure, represents a significant consequence of cardiovascular conditions like congestive heart failure (CHF).

Fibrogenesis and Structural Modulation

Chronic liver injury leads to the activation of hepatic stellate cells (HSCs), which transdifferentiate into myofibroblasts. These cells contribute to the excessive deposition of collagen and other extracellular matrix components, driving the process of fibrogenesis. As a result, the liver's architectural framework is progressively altered, intrahepatic vascular resistance increases, and portal hypertension develops. Portal hypertension has numerous consequences, including the formation of ascites and varices, as well as worsening hepatic congestion. Additionally, chronic injury induces sinusoidal capillarization, characterized by the loss of fenestrations in the liver sinusoids. This transformation imparts a continuous, capillary-like morphology to the sinusoids, further impairing hepatic microcirculation and hepatocyte metabolic function[12, 13]stemming from compromised hepatic venous flow or heightened intrahepatic pressure, represents a significant consequence of cardiovascular conditions like congestive heart failure (CHF).

In the advanced stages of congestive heart failure (CHF), the combined effects of chronic hepatic

congestion and reduced perfusion lead to hepatocellular injury and ischemic necrosis. This further impairs liver function and, in the terminal phase of the disease, may culminate in acute liver failure, thereby complicating the clinical course of CHF [14]stemming from compromised hepatic venous flow or heightened intrahepatic pressure, represents a significant consequence of cardiovascular conditions like congestive heart failure (CHF).

The Relationship Between Hepatic and Systemic Dysfunction

The pathological processes of CHF are intricately linked with both cardiac and systemic dysfunction. Reduced cardiac output leads to systemic hypoperfusion, exacerbating hepatic ischemic injury. Additionally, chronic inflammation and oxidative stress inherent to CHF contribute to hepatocellular damage and promote the progression of hepatic fibrosis. This interplay between progressive cardiac and hepatic dysfunction establishes a vicious cycle, underscoring the importance of early detection and timely therapeutic intervention [15]stemming from compromised hepatic venous flow or heightened intrahepatic pressure, represents a significant consequence of cardiovascular conditions like congestive heart failure (CHF).

Liver congestion is characterized by an increase in liver size, a purplish or reddish discoloration, and prominent radiating hepatic veins observable on physical examination. Morphological changes within the liver parenchyma are readily apparent. The hepatic arteries within the lobules are initially affected by the elevated hepatic venous pressure, which leads to the dilation of the surrounding fenestrated sinusoidal structure. Chronic perivenular congestion leads to localized steatotic changes and atrophy or necrosis of the centrilobular hepatic parenchyma. Over time, chronic congestion with progressive accumulation of collagen within the sinusoids results in the expansion of fibrous septa that connect neighboring central veins. This characteristic pattern of fibrosis produces a histopathological appearance referred to as 'reverse lobulation' of the liver. Pathologically, the term Nutmeg liver refers to the speckled appearance of the cut liver in chronic venous congestion, due to dilated and congested red central veins surrounded by paler, unaffected liver tissue (resembling a grated nutmeg kernel). Nutmeg liver is most commonly associated with right-sided heart failure. This diagnosis can be supported by additional imaging features such as retrograde opacification of the hepatic veins, hepatomegaly, enlarged cardiomegaly, pleural effusions, ascites, and periportal edema [15,16]. In cases of pericardial disease, find-

ings may include pericardial effusion, thickening, or calcification. Nutmeg liver is also typically observed in the subacute or chronic stages of Budd-Chiari syndrome. In these cases, it may be accompanied by absent or narrowed hepatic veins and intrahepatic inferior vena cava, hypertrophy of the caudate lobe, atrophy of the peripheral liver parenchyma, and the presence of intrahepatic collateral vessels [17].

Additionally, chronic intrahepatic venous stasis may increase the risk of intrahepatic thrombi, which can hasten fibrosis and ultimately result in cirrhosis. Protein-rich fluid may also exude into the Disse space as a result of sinusoidal congestion. Excess fluid in the Disse gap is generally drained into hepatic lymphatics. However, if the lymphatic capacity is exceeded, high-protein fluid may flow from the liver's surface and drain into the peritoneal cavity. This mechanism separates cardiac ascites from other forms of ascites and results in high-protein-concentration ascites, usually >2.5 g/dL. The relatively high protein concentration in cardiac ascites may be explained by the comparatively mild elevation in portal pressure seen in these patients, as well as by the better preserved hepatic synthetic function, in contrast to the lower protein levels typically found in patients with intrinsic cirrhosis, where synthetic capacity is more severely impaired. It's interesting to note that hepatic steatosis, which is common in patients with cardiac hepatopathy due to concomitant diseases such as diabetes, obesity, and hyperlipidemia, makes the liver more vulnerable to ischemia renal damage [17,18].

Cardiogenic ischemic hepatitis

Cardiogenic ischemic hepatitis, also referred to as acute cardiogenic liver injury, is a clinical and pathological condition marked by a sudden and temporary elevation in serum transaminases. This occurs as a result of an acute decrease in cardiac output, which significantly reduces hepatic perfusion. According to estimates, 20–30% of patients with acute heart failure develop cardiogenic ischemic hepatitis [19]. The pathophysiology of this acute liver injury is primarily driven by alterations in hepatic blood flow. Under normal conditions, approximately 20% of the cardiac output is directed to the liver, supplied through both the hepatic artery and the portal vein. A reduction in cardiac output results in decreased portal venous flow, triggering an increase in adenosine production by hepatocytes and Kupffer cells. Elevated adenosine levels promote dilation of the hepatic artery through an autoregulatory mechanism known as the hepatic arterial buffer response, which appears to serve a protective role [20].

Acute cardiogenic liver injury commonly occurs in the context of acute coronary syndromes, arrhythmias, or severe but transient hypotensive episodes. Retrospective studies suggest that hepatic venous congestion due to acute right-sided heart failure increases susceptibility to ischemic liver damage during hypotensive events. Hepatic oxygenation is further impaired in cardiogenic shock, where reduced systemic vascular resistance and elevated mean pulmonary capillary wedge pressure lead to diminished hepatic perfusion [21,22]. Clinical investigations have highlighted that the combination of passive hepatic congestion and reduced arterial perfusion are key contributors to the development of this condition. These findings underscore the pivotal role of right-sided heart failure and systemic hypoperfusion in the pathophysiology of ischemic hepatitis [23].

Cirrhotic Cardiomyopathy

Cirrhotic cardiomyopathy (CCM) is recognized in cirrhotic patients as a syndrome featuring reduced myocardial contractile reserve under stress, diastolic impairment, and electrophysiological abnormalities—all in the absence of any primary heart disease. Although frequently overlooked or diagnosed late, CCM may be present in as many as half of individuals with cirrhosis [24].

In patients with cirrhosis, ventricular ejection fraction during exertion is notably reduced compared to non-cirrhotic individuals. This attenuated response is primarily attributed to impaired chronotropic competence and diminished myocardial contractility under stress conditions [25].

Altered β -adrenergic receptor function at the cardiomyocyte membrane has been implicated in the reduced myocardial responsiveness observed in patients with cirrhosis. Prolonged exposure to elevated levels of noradrenaline—commonly seen in cirrhosis due to heightened sympathetic activity leads to internalization, sequestration, and downregulation of β -adrenergic receptors on the cell surface competence and diminished myocardial contractility under stress conditions [26,27].

Diastolic dysfunction is regarded as an early indicator of cirrhotic cardiomyopathy, often preceding the onset of systolic impairment. It is defined by a reduction in both the rate and extent of left ventricular relaxation, accompanied by elevated end-diastolic filling pressures. In contrast to systolic dysfunction, which typically becomes apparent under stress, diastolic abnormalities can be detected on echocardiography even at rest [26, 28].

It has been proposed that disruptions in the cardiac β -adrenergic signaling pathway lead to reduced activity of protein kinase A (PKA), which in

turn may impair the phosphorylation of titin, resulting in increased passive stiffness of the left ventricle. Furthermore, diminished PKA levels can decrease the phosphorylation of cardiac troponin I (cTnI), a process essential for facilitating calcium dissociation from cardiac troponin C (cTnC), thereby potentially slowing myocardial relaxation.

Liver cirrhosis has been linked to altered expression of collagen isoforms in ventricular myocardium, a change that correlates with the development of diastolic dysfunction. Studies in cirrhotic rat models have demonstrated an increased presence of type I collagen in ventricular tissue compared to controls, which significantly contributes to diastolic impairment by enhancing passive myocardial stiffness [25].

Diagnostic Approach

Given the often-subclinical nature of cirrhotic cardiomyopathy, diagnosis requires an integrated approach that includes clinical evaluation, laboratory testing, electrocardiography, and cardiac imaging. Electrocardiographic findings may reveal QT interval prolongation and arrhythmias in affected individuals. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function may demonstrate a reduced ejection fraction either at rest or in response to catecholamine stimulation, indicating latent systolic dysfunction. Diastolic dysfunction is typically characterized by diminished early ventricular filling (E wave), increased atrial filling (A wave), resulting in an E/A ratio of less than 1.0, along with a prolonged deceleration time (greater than 200 ms) and extended isovolumetric relaxation time (IVRT exceeding 80 ms).

Cardiac biomarkers such as cardiac troponin I (cTnI), B-type natriuretic peptide (BNP), and N-terminal pro-BNP may be elevated in the early stages of CCM and are often reflective of the underlying severity of liver disease [29,30].

Discussions

In the context of heart failure, the impact on hepatic function is increasingly recognized as clinically significant. The bidirectional relationship between cardiac dysfunction and hepatic congestion contributes to a pathophysiological feedback loop that exacerbates disease severity and complicates patient management. Reduced cardiac output, along with elevated central venous pressure—particularly in right-sided HF—results in hepatic venous congestion, which in turn promotes hepatocellular injury and impairs liver function [31]. This cardiohepatic interaction not only accelerates the progression of both cardiac and hepatic dysfunction, but also contributes to increased morbidity and a poorer overall prognosis. Timely recognition of hepatic

involvement in HF is essential for comprehensive management and may lead to the development of more targeted therapeutic strategies. As venous congestion worsens, it leads to hepatomegaly and ascites, gradually impairing liver function. Clinically, this manifests as abnormal liver function tests, jaundice, and coagulopathy. Prolonged hepatic congestion can ultimately result in congestive hepatopathy, hepatic fibrosis, and, in advanced cases, cardiac cirrhosis and liver failure [32].

In parallel, reduced hepatic perfusion, particularly during episodes of systemic hypotension or cardiogenic shock, can cause ischemic hepatitis (or “shock liver”), characterized by hepatocellular injury and necrosis due to inadequate oxygen delivery. Furthermore, HF has a detrimental impact on the gastrointestinal system. Systemic venous congestion and hypoperfusion contribute to intestinal edema, which increases bowel wall thickness, impairs motility, and disrupts digestion. This leads to malabsorption of key nutrients, including fats, proteins, and vitamins [33].

The mechanisms linking heart failure (HF) to liver dysfunction are multifactorial and involve a complex interplay of hemodynamic alterations, neurohormonal activation, and systemic inflammation [34]. One of the principal contributors is elevated central venous pressure, particularly in the setting of right-sided HF, which leads to hepatic and intestinal congestion. The liver, being highly sensitive to venous pressure, undergoes sinusoidal dilation, hepatocellular hypoxia, and progressive fibrosis, culminating in congestive hepatopathy and, in advanced stages, cardiac cirrhosis [35].

Neurohormonal activation also plays a central role in the development of liver dysfunction in HF. Persistent stimulation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), a compensatory response to preserve blood pressure and organ perfusion, has deleterious consequences. Elevated levels of aldosterone and angiotensin II promote sodium and water retention, aggravating systemic and splanchnic congestion. This worsens hepatic venous pressure, intestinal edema, and nutrient malabsorption. Moreover, angiotensin II, a potent vasoconstrictor, reduces hepatic and splanchnic perfusion, contributing to hepatocellular ischemia. Beyond their hemodynamic effects, both aldosterone and angiotensin II exert pro-fibrotic and pro-inflammatory actions, stimulating extracellular matrix deposition in the liver and gut. This promotes hepatic fibrosis, increased intestinal permeability, and further bacterial translocation [36].

Excessive activation of the sympathetic nervous system (SNS) in heart failure further contributes to splanchnic vasoconstriction, thereby exacerbating the

reduction in hepatic and intestinal perfusion. Chronic splanchnic hypoperfusion can result in intestinal ischemia, delayed gastric emptying, and impaired nutrient absorption, which collectively contribute to malnutrition and the development of cardiac cachexia—both recognized as adverse prognostic indicators in patients with HF. Moreover, sustained SNS overactivity has been implicated in alterations of the gut microbiota, leading to a state of dysbiosis characterized by an imbalance between beneficial and pathogenic microbial populations [37].

Over time, these changes may culminate in cardiac cirrhosis, characterized by pericentral fibrosis and impaired hepatic function. Clinically, this is reflected by elevated liver enzymes particularly alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transferase—alongside hyperbilirubinemia and jaundice due to disrupted bilirubin metabolism. The liver's synthetic function is also compromised, resulting in coagulopathy from reduced clotting factor production and hypoalbuminemia, which in turn contributes to worsened fluid overload, ascites, and systemic congestion. These derangements establish a self-perpetuating cycle that exacerbates HF symptoms and complicates overall disease management.

In addition to chronic hepatic congestion, patients with acute decompensated heart failure particularly susceptible to ischemic hepatitis (shock liver), a condition marked by acute hepatic hypoperfusion due to systemic hypotension and severely reduced cardiac output. Ischemic hepatitis is clinically recognized by a sudden and pronounced elevation in aminotransferases (AST and ALT >1000 IU/L), often accompanied by lactic acidosis, hyperbilirubinemia, and encephalopathy in severe cases. Its presence is an ominous sign of advanced cardiac dysfunction and hemodynamic instability, and if not rapidly corrected, may progress to acute liver failure, significantly increasing mortality [38].

Conclusion

The heart and liver share a close physiological relationship, where dysfunction in one organ can adversely impact the other. The two primary mechanisms linking heart failure to liver injury are hepatic hypoperfusion and venous congestion, both contributing to acute and chronic hepatic damage. Additionally, cirrhotic cardiomyopathy, marked by systolic, diastolic, and electrophysiological abnormalities, exemplifies how liver disease can impair cardiac function.

Emerging evidence highlights the role of altered nuclear receptor signaling (LXR) and the gut–liver axis in the progression of heart failure and its comorbidities. Since the liver is the first organ to encounter

gut-derived toxins, the gut–liver–heart connection has become an important area of investigation.

Despite advances, the management of cardi-hepatic interactions remains complex, requiring a multidisciplinary and system-based therapeutic approach.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliography

1. GONZALES DE KOEHNE K. A., LEFKOWITCH J. H. Heart Disease and the Liver: Pathologic Evaluation. In: *Gastroenterol. Clin. North Am.*, vol. 46, no. 2, pp. 421–435, Jun. 2017.
2. HADI EI HAMZA, VINCENZO DI A. et al. Relationship between Heart Disease and Liver Disease: A Two-Way Street. In: *Cells*, 2020, 9(3), 567
3. LOUIE C. Y., PHAM M. X., DAUGHERTY TAMI J. et al. The liver in heart failure: a biopsy and explant series of the histopathologic and laboratory findings with a particular focus on pre-cardiac transplant evaluation. In: *Mod. Pathol.* 2015; 28(7): 932–43. doi: 10.1038/modpathol.2015.40.
4. POELZL G, ESS M, MUSSNER-SEEBER C. et al. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. In: *Eur J Clin Invest.*, 2012; 42:153–63
5. RAPPAPORT, GLISSON, HERING et al. Microscopic and Ultramicroscopic Anatomy of the Liver Into the Modern Age. In: *Clin Liver Dis.*, 2021 Oct 29;18(Suppl 1):76–92
6. ASPROMONTE N., FUMARULO I. et al. The Liver in Heart Failure: From Biomarkers to Clinical Risk. In: *Int J. Mol. Sci.*, 2023, Oct 27;24(21):15665.
7. MANCO R, ITZKOVITZ S. Liver zonation. In: *J Hepatol* 2021, Feb;74(2):466–468.
8. LAU C., B KALANTARI B., BATTIS K. P. et al. The Voronoi theory of the normal liver lobular architecture and its applicability in hepatic zonation. In: *Sci Rep.*, 2021, 29;11:9343.
9. HADDADIN R, ABOUJAOUDE C., TRAD G. Congestive Hepatopathy: A Review of the Literature. In: *Cureus*. 2024;16(4):e58766.
10. SESSA A., ALLAIRE M. et al., From congestive hepatopathy to hepatocellular carcinoma, how can we improve patient management? In: *JHEP Rep.* In: *nov. Hepatol.*, 2021, 27;3(2):100249.
11. LOUIE C. Y., PHAM M. X. et al. The liver in heart failure: a biopsy and explant series of the histopathologic and laboratory findings with a particular focus on pre-cardiac transplant evaluation. In: *Mod. Pathol.* 2015;28(7):932–43. doi: 10.1038/modpathol.2015.40.
12. DAI D.F., SWANSON P. E. et al. Congestive hepatic fibrosis score: a novel histologic assessment of clinical severity. In: *Mod. Pathol.*, 2014. Dec; 27(12):1552–8. doi: 10.1038/modpathol.2014.79.
13. FORTEA J. I. et al., Congestive Hepatopathy. In: *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, 10; 21(24): 9420.
14. SUNDARAM V., FANG J. C. Gastrointestinal and Liver Issues in Heart Failure. In: *Circulation*. 2016, vol. 133, no. 17, pp. 1696–1703.

15. HADI EL H., VINCENZO DI A., VETTOR R. Relationship between Heart Disease and Liver Disease: A Two-Way Street. In: *Cells*, 2020, 28;9(3):567. doi:10.3390/cells9030567
16. LI YL, LEE KH, CHENG AK, YU ML. Nutmeg liver. In: *Abdom Radiol.*, 2018 May; 43(5):1275-1276.
17. COAKLEY V. FERGUS In: *Pearls and Pitfalls in Abdominal Imaging Pseudotumors, Variants and Other Difficult Diagnoses*, 2011, pp. 34 – 39
18. CHUNG C., IWAKIRI Y., The lymphatic vascular system in liver diseases: its role in ascites formation. In: *Clin Mol Hepatol.*, 2013 Jun 27;19(2): 99–104.
19. HARJOLA V-P., MULLENS W., BANASZEWSKI M., BAUERSACHS J., ROCCA H., CHIONCEL et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: From pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). In: *Eur. J. Heart Fail.*, 2017; 19 (7):821–836.
20. EIPEL C., ABSHAGEN K., VOLLMAR B. Regulation of hepatic blood flow: The hepatic arterial buffer response revisited. In: *World J. Gastroenterol.*, 2010;116(48): 6046–6057.
21. SEETO R.K., FENN B., ROCKEY D.C. Ischemic hepatitis: Clinical presentation and pathogenesis. In: *Am. J. Med.*, 2000 Aug 1;109(2):109-13.
22. BIRRER R., TAKUDA Y., TAKARA T. Hypoxic hepatopathy: Pathophysiology and prognosis. In: *Intern. Med.* 2007; 46 (14):1063–1070
23. WIESE S., HOVE J., BENDTSEN F., MØLLER S. Cirrhotic cardiomyopathy: Pathogenesis and clinical relevance. In: *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014 Mar;11(3):177-86.
24. DÜMCKE C.W., MØLLER S. Autonomic dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. In: *Scand. J. Clin. Lab. Investig.*, 2008; 68(6):437-47.
25. MØLLER S., DÜMCKE C.W., KRAG A. The heart and the liver. In: *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, 3(1):51–64.
26. DESHPANDE, D. A., THERIOT, B. S., et al. β -Arrestins specifically constrain β 2-adrenergic receptor signaling and function in airway smooth muscle. *FASEB J.*, 2008, 22, 2134–2141
27. SASU D., GAVRILIUC, S., ISTRATI, V. Diabetic cardiomyopathy and diastolic heart failure. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2019, nr. 2(62), pp. 104-110. ISSN 1857-0011.
28. CHETRUS O., CALIN G., SIRBU O., SASU D., GAVRILIUC S., ISTRATIV. Influence of the cytoprotective drug melatonin on diastolic dysfunction of the myocardium. In: *Mold Med J.* 2022;65(1):24-28.
29. SASU D., POPESCU L., CARAUȘ A. Disfuncția diastolică și insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată – generalități fiziopatologice și de tratament. In: *Arta Medica*, 2011, nr. 4(47), pp. 25-28. ISSN 1810-1852.
30. POPESCU L., CARAUȘ A., SASU D. Insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție preservată: aspecte noi în epidemiologie, fiziopatologie și tratament. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2020, nr. 1(65), pp. 128-139. ISSN 1857-0011.
31. WEI H, Wu J, WANG H, HUANG J, Li C, ZHANG Y, et al. Increased circulating phenylacetylglutamine concentration elevates the predictive value of cardiovascular event risk in heart failure patients. In: *J Intern Med.*, 2023;294(4):515-530. doi: 10.1111/joim.13653.
32. ROGLER G., ROSANO G. The heart and the gut. In: *Eur. Heart J.*, 2014, vol. 35, issue 7, pages 426–430.
33. MARTINA E. SPEHLMANN, ASHRAF Y., RANGREZ et al. Heart Failure Severity Closely Correlates with Intestinal Dysbiosis and Subsequent Metabolomic Alterations. In: *Biomedicines*, 2022 Mar 30;10(4):809
34. ZABELL A., TANG W. H., Targeting the Microbiome in Heart Failure. In: *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.*, 2017 Apr 19(4): 27.
35. KUMMEN M, MAYERHOFER C. K., VESTAD B. et al. Gut microbiota signature in heart failure defined from profiling of 2 independent cohorts. In: *J Am Coll Cardiol* 2018; Mar 13;71(10):1184-1186.
36. KITAIT, TANG W. H. W. Gut microbiota in cardio-vascular disease and heart failure. In: *Clin Sci (Lond)*, 2018 Jan 11; 132(1):85-91.
37. HARTUPEE J., MANN D. L. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. In: *Nat. Rev. Cardiol.* 2017 Jan;14(1):30-38. doi: 10.1038/nrcardio.2016.163.
38. MANOLIS A. A., MANOLIS T. A., MANOLIS A. S. Neurohumoral Activation in Heart Failure. In: *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, 24(20), 15472

Autor correspondent:

Diana Sasu, asistent universitar,
Disciplina medicină internă-semiologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.+:37369290004,
e-mail: diana.sasu@usmf.md

LIMFADENOPATIA ABDOMINALĂ NESPECIFICĂ – CAUZĂ A SINDROMULUI PSEUDOABDOMINAL

CZU: 616.428-06-084:617.55-009.7

Anatolie SCORPAN¹, Doina CERBARU¹,
Mihaela STOICA¹, Alina SCURTU², Valeriu ISTRATI¹,
Oxana SÂRBU¹, Ghenadie CALIN¹,
Ecaterina MUNTEANU¹

¹Disciplina medicină internă-semiologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

²IMSP Spitalul Raional Râbnita

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).28](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).28)

Rezumat

Durerile abdominale acute și cronice sunt acuze frecvente la camera de urgență, cauzele variind de la cele benigne la complicații letale. Printre aceste cauze sunt și maladiile sistemului hematopoietic: leucemii, limfoame, patologii ale splinei. În dependență de tipul afecțiunii și evoluția sa clinică, se poate manifesta ca abdomen acut. S-a efectuat un studiu de analiză a literaturii relevante din baza de căutare PubMed a Centrului Național de Informații Biotehnologice din anii 2015-2025 și s-a analizat un caz clinic. Pacienții diagnosticați cu leucemii, limfoame sau care au suportat ruptură de splină prezintă tablou clinic nespecific: durere abdominală acută și cronică, febră, greață, vomă, distensie abdominală, care mimează sindromul abdominal de o cauză digestivă. În studiile clinice, leucemia acută limfoidă și mieloidă se soldează cu apendicită în 4,4% din cazuri și tiflită până la 10% din cazuri. Celulele pot cauza obstrucția luminală a apendicelui vermicular sau infiltrază direct organele. Rareori, abdomenul acut rezultă din limfom apendicular primar, prezentând simptome de apendicită clasică, adițional cu masă palpabilă în cvadrantul inferior drept. Leucemia mieloidă acută cu leukostază în splină poate duce la ruptura non-traumatică a acesteia, cu manifestări de durere în partea superioară stângă a abdomenului, dereglări hemodinamice și șoc circulator. Majoritatea pacienților cu semne de sindrom abdominal suferă de o cauză digestivă, în cazuri mai rare etiologia este afectarea sistemului hematopoietic. Neglijarea acestor cauze scade din șansele de supraviețuire a pacientului, iar anamneza și examenul fizic amănunțit sunt esențiale pentru diagnostic diferențial reușit și prevenirea complicațiilor grave.

Cuvinte-cheie: durere abdominală, leucemie, sindrom abdominal, sistem hematopoietic

Summary

Disorders of the hematopoietic system - cause of pseudoabdominal syndrome

Acute and chronic abdominal pain are common complaints in emergency room, with causes ranging from benign to lethal complications. Among these causes are the hematopoietic system diseases: leukaemias, lymphomas, spleen pathologies. Depending on the type of disease and its clinical course, it may manifest as abdominal syndrome. A literature review of the relevant literature from the PubMed searchable database of the National Centre for Biotechnology Information from 2015-2025 was conducted and was analyzed a clinical case. Patients diagnosed with leukaemias, lymphomas or who have sustained spleen rupture present non-specific clinical picture: acute and chronic abdominal pain, fever, nausea, vomiting, abdominal distention mimicking abdominal syndrome of a digestive cause. In clinical trials, acute lymphoid and myeloid leukaemia probes with appendicitis in 4.4% cases and typhlitis up to 10%. The cells may cause luminal obstruction of the

vermicular appendix, or directly infiltrate the organs. Rarely, acute abdomen arises from primary appendiceal lymphoma, presenting symptoms of classic appendicitis, additionally with palpable mass in the right lower quadrant. Acute myeloid leukaemia with leukostasis in the spleen may lead to non-traumatic spleen rupture, with manifestations of pain in the left upper left abdomen, haemodynamic derangements and circulatory shock. Although the majority of patients with signs of abdominal syndrome suffer from a digestive cause, in rarer cases the aetiology is haematopoietic system damage. Neglecting these causes decreases the patient's chances of survival, so thorough history and physical examinations are essential for successful differential diagnosis and serious complications prevention.

Keywords: abdominal pain, leukemia, abdominal syndrome, hematopoietic system

Резюме

Нарушения кроветворной системы – причина псевдоабдоминального синдрома

Острые и хронические боли в животе – частые жалобы в отделении неотложной помощи, причины которых варьируются от доброкачественных до опасных для жизни осложнений. Среди этих причин – заболевания кроветворной системы: лейкозы, лимфомы, патологии селезенки. В зависимости от типа заболевания и его клинического течения оно может проявляться в виде острого живота. Был проведен обзор релевантной литературы из поисковой базы данных PubMed Национального центра биотехнологической информации за 2015-2025 гг., а также был analyzed клинический случай. У пациентов с лейкозами, лимфомами или перенесших разрыв селезенки наблюдается неспецифическая клиническая картина: острая и хроническая боль в животе, лихорадка, тошнота, рвота, абдоминальная дистензия, имитирующая абдоминальный синдром пищеварительной причины. В клинических исследованиях при остром лимфоидном и миелоидном остром лимфоидном лейкозе аппендицит встречается в 4,4% случаев, а тифлит - до 10%. Клетки могут вызывать люминальную обструкцию верхушечного аппендикса или непосредственно инфильтрировать органы. В редких случаях острый живот возникает из-за первичной аппендикулярной лимфомы, проявляясь симптомами классического аппендицита, а также пальпируемым образованием в правом нижнем квадранте. Острый миелоидный лейкоз с лейкостазом в селезенке может привести к нетравматическому разрыву селезенки с проявлениями боли в левой верхней части живота, гемодинамическими нарушениями и циркуляторным шоком. Несмотря на то что у большинства пациентов с признаками абдоминального синдрома причиной

является пищеварительная система, в более редких случаях этиология связана с поражением кроветворной системы. Игнорирование этих причин снижает шансы пациента на выживание, а тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование необходимы для успешной дифференциальной диагностики и предотвращения серьезных осложнений.

Ключевые слова: абдоминальная боль, лейкоз, абдоминальный синдром, гемопоэтическая система

Introducere

Durerile abdominale reprezintă frecvent o provocare diagnostică în practica medicală, întrucât nu există întotdeauna repere clinice specifice care să permită diferențierea între patologii comune și cele rare. Durerea abdominală acută este una dintre cele mai frecvente prezentări la camera de urgență, având o etiologie variabilă – de la afecțiuni benigne până la condiții ce pot pune viața în pericol și care necesită intervenție urgentă [1]. Diagnosticul diferențial este vast, incluzând infecții, procese inflamatorii, ocluzii vasculare, disecții aortice, patologii urogenitale, obstrucții intestinale, tumori nediagnosticate sau rupturi vasculare. Deși, în majoritatea cazurilor, simptomatologia abdominală acută este de cauză digestivă, există și situații în care aceasta mimează un abdomen acut, dar are o etiologie extradigestivă, cum ar fi afectarea sistemului hematopoietic [2]. Astfel de afecțiuni includ leucemii, limfoame sau rupturi splenice, care, în funcție de tip, agresivitate și incidență, se pot manifesta printr-un tablou clinic abdominal nespecific, definind așa-numitul „sindrom pseudoabdominal” [3].

Scopul lucrării este identificarea cauzelor extradigestive ale durerii abdominale cu accent pe particularitățile clinice ale sindromului pseudoabdominal de etiologie hematologică în vederea stabilirii unui diagnostic diferențial corect și a unei conduite terapeutice adecvate.

Material și metode

A fost realizată revista literaturii științifice din perioada 2015–2025, din baza de căutare PubMed a Centrului Național de Informații Biotehnologice. Căutarea a vizat articole relevante despre manifestările abdominale în leucemii, limfoame și alte afecțiuni hematologice, folosind cuvinte-cheie : „durere abdominală”, „sindrom pseudoabdominal”, „leucemie”, „limfom”, „boli hematologice”, combinate între ele. Pe baza acestor date a fost analizat un caz clinic sugestiv, cu simptomatologie abdominală nespecifică, fără cauză digestivă identificabilă, dar cu evoluție sugestivă pentru patologie hematologică. Corelarea cu datele din literatură a evidențiat importanța recunoașterii sindromului pseudoabdominal ca posibilă manifestare a bolilor hematologice.

Rezultate

Prezentarea cazului clinic

Pacienta de 25 de ani la 27.12.2024 se prezintă cu următoarele acuze: dureri colicative în abdomen, scaun instabil, meteorism, fiind percepute timp de o lună. Factorii declanșatori nu au fost cunoscuți. După efectuarea examenului ecografic abdominal, s-au constatat următoarele: dimensiunile pancreasului 16,5 mm cap cu textură tisulară omogenă, 11,5 mm corp cu contur regulat și 16,5 mm coada cu ecogenitate sporită moderat, concluzionând investigația cu schimbări difuze moderate în parenchimul pancreasului.

Adițional, s-a realizat examenul ecografic al bazinului mic, transvaginal, cu stabilirea tabloului ecoscopic sugestiv pentru chist hemoragic al ovarului stâng. Anamneza ereditară nefiind agravată, conform simptomelor digestive supărătoare, a fost stabilit diagnosticul de Sindrom al colonului iritabil asociat colecistopancreatitei cronice. La efectuarea repetată a ultrasonografiei abdominale, pe 29.01.2024, s-a observat o creștere totală a ganglionilor limfatici până la 50 mm în cavitatea abdominală cu suspjecție de limfom. La consultația repetată, cu starea generală satisfăcătoare, fără mărirea abdomenului în dimensiune, s-a constatat durere în regiunea epigastrului, pe traiectul intestinului gros și mezogastrului, iar paraombilical pe stânga s-a palpat o formațiune de cca 20x20 cm, dură și dureroasă. Conform datelor, a apărut posibilitatea instalării mononucleozei, după care s-au investigat markerii mononucleozei infecțioase, imunoglobulinele sangvine și ADN-ul viral Epstein-Barr în salivă. Ambele s-au raportat ca pozitive.

Pe 01.02.2025 s-a realizat tomografia computerizată (CT) a organelor cavității abdominale cu contrastare intravenoasă multifazică, cu următoarele concluzii: Limfadenopatie intraabdominală pronunțată în conglomerate (paragastrală, peripancreatică, în hilul hepatic, mezenterială și retroperitoneală, cu efect compresiv asupra venei porte, veziculei biliare, anselor intestinului subtire, axului celiac, arterelor și venelor renale, un tablou CT suspect mai mult pentru mononucleoza infecțioasă. Hepatosplenomegalie. Cantitate moderată de lichid intraperitoneal liber în spațiul Douglas. Opacifierea regională a țesutului adipos mezenterial în mezogastriu. Modificări CT sugestive paniculitei.

Diagnosticul final a fost stabilit ca limfadenopatie intraabdominală pronunțată în conglomerate (paragastrală, peripancreatică, în hilul hepatic, mezenterială și retroperitoneală), cu efect compresiv asupra venei porte, veziculei biliare, anselor intestinului subtire, axului celiac, arterelor și venelor renale.

Discuții

Conform literaturii de specialitate, cele mai frecvente cauze ale limfadenopatiilor mezenterice sunt reprezentate de afecțiuni infecțioase, inflamatorii și neoplazice. Prezența unor mase ganglionare în cavitatea abdominală, cu simptomatologie nespecifică precum dureri, meteorism, tulburări de tranzit și semne sistemice (febră, scădere ponderală, astenie), ridică problema unui sindrom pseudoabdominal – un tablou clinic care mimează patologia chirurgicală acută, dar care are origine sistemică, de cele mai multe ori hematologică sau infecțioasă. În cazul unui pacient cu dureri abdominale, febră, transpirații nocturne și limfadenopatii mezenterice cu analize de laborator nespecifice și histologie a condus la diagnosticul de bruceloză cu tuberculoză latentă, excluzând limfomul real. Limfadenopatiile abdominale izolate reprezintă aproximativ 1% din cazurile de tuberculoză [17].

Un alt grup important de boli în care se determină limfadenopatii este reprezentat de bolile sistemului hematopoietic, precum: leucemiile, care sunt caracterizate prin diferențierea și proliferarea aberantă a celulelor stem hematopoietice transformate malign. Aceste celule se acumulează în măduva osoasă și duc la suprimarea creșterii și diferențierii celulelor sangvine normale. Simptomele rezultă din diferite grade de anemie, neutropenie și trombocitopenie sau din infiltrarea în țesuturi. În plus, tehnologiile contemporane permit clasificarea precisă a unei clone maligne ca fiind mieloidă, limfoidă B, limfoidă T sau bifenotipă în majoritatea cazurilor [1]. În studiul efectuat pe 9 pacienți pediatrici cu leucemie, diagnosticați ulterior cu abdomen acut care au fost supuși unei intervenții chirurgicale în clinica de hematologie-oncologie pediatrică între iulie 2016 și ianuarie 2021, aceștia au fost examinați retrospectiv. Șapte dintre pacienți au fost diagnosticați cu leucemie acută limfoidă, doi – leucemie acută mieloidă. Apendicita acută a fost raportată cu o frecvență de 0,5-4,4%, tiflita 2,6-10% în diferite studii la pacienți pediatrici cu cancer hematologic. Deși complicațiile și ratele de mortalitate ale intervenției chirurgicale la acești pacienți sunt mai mari decât la pacienții cu sistemul imunitar intact, diagnosticul precoce și managementul simptomatic cresc probabilitatea succesului [4].

Leucemia mieloidă acută (AML) este o afecțiune hematologică malignă caracterizată prin proliferarea necontrolată a celulelor mioide imature în măduva osoasă și, uneori, în sângele periferic. Spre deosebire de leucemiile limfocitare sau limfoame, limfadenopatia nu este o manifestare frecventă în AML, însă poate apărea în formele cu extensie extramedulară, sub formă de clorom (tumoră mieloidă) care poate

infiltra ganglionii limfatici sau alte structuri. Prin urmare, atunci când glandele suprarenale sunt extinse în mod difuz și există o insuficiență suprarenală de cauză necunoscută la un pacient care prezintă abdomen acut, infarctul suprarenal din cauza AML sau alte boli hematologice trebuie excluse [5]. Cauzele insuficienței suprarenale se dovedesc a fi: boli autoimune; boli infecțioase, cum ar fi tuberculoza; metastaze ale tumorilor maligne, cum ar fi cancerul pulmonar, de sân, de stomac, de colon și limfomul [6]. Patogenia insuficienței suprarenale determinate de leucemia acută implică infiltrarea celulelor tumorale, hemoragie, infarct și infecție, cu mieloblaste atipice în măduvă osoasă [7]. În cercetări se menționează că glanda suprarenală are trei vase de intrare, este fragilă din punct de vedere anatomic, cu o singură venă de scurgere și capilare sinusoidale; ca urmare, modificările rapide ale fluxului sangvin pot duce la turbulențe, care predispun pacientul la hemoragie, microembolizare, infarct [8].

Limfomul cuprinde un grup heterogen de tumori maligne hematologice care apar prin proliferarea clonală a limfocitelor în diferite stadii de maturare, afectând în principal țesutul limfatic. O manifestare clinică centrală a limfoamelor este limfadenopatia – creșterea în dimensiuni a ganglionilor limfatici. În limfomul Hodgkin, limfadenopatia are frecvent un caracter cervical și mediastinal, în timp ce în limfoamele non-Hodgkin, distribuția ganglionară este mai variabilă, uneori cu afectare extranodală (splină, măduvă osoasă, tub digestiv etc.). Limfadenopatia în contextul unui limfom este adesea însoțită de simptome generale (simptome B): febră inexplicabilă, transpirații nocturne și scădere ponderală involuntară. Limfomul apendicular primar este extrem de rar și se găsește în 0,015% din toate probele apendiceale [9]. Limfomul Burkitt este un limfom agresiv cu celule B caracterizat prin translocarea și dereglarea genei c-Myc, iar leucemia Burkitt este considerată a fi o manifestare alternativă a aceleiași patologii și este definită prin prezența a > 25% blasturi Burkitt în măduva osoasă. Există 3 tipuri principale de limfom Burkitt: endemic, sporadic și asociat imunodeficienței [10]. Forma sporadică se manifestă în mod obișnuit ca o patologie abdominală, simptomele particulare experimentate de pacient depind de regiunea anatomică afectată [11]. Diagnosticul de limfom Burkitt depinde de o combinație de caracteristici histologice (infiltrație limfoidă difuză cu macrofage împrăștiate), imunofenotipic (CD20, CD10, Bcl6 pozitiv și Ki-67 aproape de 100%) și caracteristici genetice (translocarea c-Myc) [10]. Se recomandă utilizarea imagisticii pentru pacienții care au o prezentare atipică a abdomenului acut sau o masă palpabilă, pentru a exclude o pato-

logie alternativă; în plus, imagistica femeilor tinere prezintă beneficii de diagnostic pentru a exclude mi-mele ginecologice ale apendicitei. Există dovezi că un diametru apendicular crescut (> 3 cm) la imagistică este sugestiv pentru un proces neoplazic subiacent [12]. Dereglările sistemului hematopoietic pot mima abdomen acut prin diverse mecanisme, inclusiv cauzând ruptura splinei, patogeneza fiind leucemia miologenă acută cu leucostază [13]. Ruptura splinei se clasifică în spontană, traumatică sau patologică [14]. Ruptura patologică a fost raportată în boli infecțioase precum mononucleoza infecțioasă, febra dengue, malaria și afecțiuni hematologice maligne, cum ar fi leucemiile acute și cronice, limfoamele [15]. Splenomegalia este considerată cel mai relevant factor care predispune la ruptura splenică [16]. Diagnosticul de ruptură de splină trebuie luat în considerare la pacienții cu splenomegalie datorată afecțiunilor hematologice maligne, care se plâng de dureri abdominale și prezintă hipotensiune arterială [13]. 632 de publicații într-un review sistemic care a raportat 845 de pacienți cu această complicație, au arătat că cauzele majore ale rupturii splenice au fost neoplazice (30,3%), infecțioase (27,3%), inflamatorii (20,0%), legate de medicamente și tratament (9,2%), și mecanice (legate de sarcină și congestive). În 7,0% din cazuri splina a fost normală. Mai mult, autorii au identificat că splenomegalia (splină > 200 g), vârsta înaintată și tulburările neoplazice au fost asociate cu o mortalitate crescută [16].

Astfel, implicând diverse mecanisme de producere, patologiele sistemului hematopoietic pot fi cauze indirecte în declanșarea complexului de simptome ce cuprind sindromul abdominal sau, în acest caz, sindromul pseudoabdominal. Aceste studii evidențiază importanța vigilenței clinice și a realizării examenului minuțios al pacientului, chiar dacă prezintă simptome tipice și nespecifice, care pot ușor trimite către un diagnostic eronat. Recunoașterea și stratificarea adecvată a acestei co-horte particulare, cu riscurile și particularitățile sale clinice, permit stabilirea corectă a căilor diagnostice și terapeutice, deoarece managementul trebuie să fie individualizat. Deși metodele de tratament chirurgical sau conservator pot fi alese în cazurile sindromului abdominal la pacienți ce prezintă risc ridicat de deces și boli grave, importantă este diferențierea în timp util. Dacă există semne de iritare peritoneală, cum ar fi durerea abdominală, în special cadranul inferior drept, sensibilitate de apărare, imagistica radiologică trebuie efectuată rapid. Chiar dacă complicațiile sunt cu greu compensate de pacient, terapia de susținere și rezultatele chirurgiei sunt satisfăcătoare la acești pacienți. Totodată, metode mai eficiente de tratament și management

pot fi determinate în urma cercetărilor minuțioase în direcția dată.

Concluzii

Manifestările abdominale nespecifice pot reprezenta expresia unei patologii sistemice, în special hematologice. Identificarea acestor forme atipice necesită o gândire clinică integrativă, susținută de investigații paraclinice și orientată de datele din literatura de specialitate. Recunoașterea și diferențierea sindromului pseudoabdominal de etiologie hematologică față de alte cauze abdominale, inflamatorii sau neoplazice sunt cruciale pentru evitarea întârzierilor în diagnostic și pentru instituirea precoce a terapiei specifice, prevenind astfel complicații grave precum infecții severe, hemoragii etc. Această abordare influențează semnificativ evoluția clinică și prognosticul pacientului.

Declarație de conflict de interese

Autorii acestui articol declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

- DEVINE, S.M. ȘI LARSON, R.A. Acute leukemia in adults: Recent developments in diagnosis and treatment. In: CA: A Cancer Journal for Clinicians. 1994, 44, pp.326–352. <https://doi.org/10.3322/canjclin.44.6.326>.
- KOPITNIK, N.L., KASHYAP, S. ȘI DOMINIQUE, E. Acute Abdomen. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/> [Accesat: 15 februarie 2025]. PMID: 29083722.
- LEE, J.H., LIM, G.Y., IM, S.A., CHUNG, N.G. ȘI HAHN, S.T. Gastrointestinal complications following hematopoietic stem cell transplantation in children. In: Korean Journal of Radiology. 2008, 9(5), pp.449–457. <https://doi.org/10.3348/kjr.2008.9.5.449>.
- SOLGUN, H.A., ARSLANTAŞ, E. ȘI ÖZDEMİR, G. Acute abdomen and its outcomes in children with acute leukemia. Hematology, Transfusion and Cell Therapy. 2021. ISSN 2531-1379. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.1009>.
- YASUDA, S., CHIBA, M., NISHITANI, R. ȘI WATANABE, T. Adrenal infarction with latent myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, unclassifiable with JAK2V617F mutation. In: Clin Case Rep. 2024, 12:e8729. <https://doi.org/10.1002/ccr3.8729>.
- BORNSTEIN, S.R., ALLOLIO, B., ARLT, W. ȘI ALȚII. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. In: Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2016, 101(2), pp.364–389. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>.
- DEMIROĞLU, H. ȘI DÜNDAR, S. Hyperkalaemia in acute leukaemia: a sign of adrenocortical insufficiency. In: Journal of Internal Medicine. 1997, 242(2), pp.111–115. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1997.00154.x>.

8. JAAFAR, J., BOEHLEN, F., PHILIPPE, J. ȘI NENDAZ, M. Restoration of adrenal function after bilateral adrenal damage due to heparin-induced thrombocytopenia (HIT): a case report. In: *Journal of Medical Case Reports*. 2015, 9, 18. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-9-18>.
9. MIMERY, A.H., JABBOUR, J., SYKES, B., MACDERMID, E., AL-ASKARI, M. ȘI DE CLERCQ, S. Burkitt leukemia presenting as acute appendicitis: a case report and literature review. In: *American Journal of Case Reports*. 2020, 21:e921568. <https://doi.org/10.12659/AJCR.921568>.
10. FERRY, J.A. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. In: *The Oncologist*. 2006, 11(4), pp.375–383. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-4-375>.
11. BLUM, K.A., LOZANSKI, G. ȘI BYRD, J.C. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. In: *Blood*. 2004, 104(10), pp.3009–3020. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-02-0405>.
12. PICKHARDT, P.J., LEVY, A.D., ROHRMANN, C.A., ABONDANZO, S.L. ȘI KENDE, A.I. Non-Hodgkin's lymphoma of the appendix: clinical and CT findings with pathologic correlation. In: *AJR American Journal of Roentgenology*. 2002, 178(5), pp.1123–1127. <https://doi.org/10.2214/ajr.178.5.1781123>.
13. DE SANTIS, G.C., OLIVEIRA, L.C. ȘI ALȚII. Pathologic rupture of the spleen in a patient with acute myelogenous leukemia and leukostasis. In: *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2014, 36(4), pp.290-292. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2014.05.006>.
14. KLUGER, Y., PAUL, D.B., RAVES, J.J., FONDA, M., YOUNG, J.C., TOWNSEND, R.N. ȘI DIAMOND, D.L. Delayed rupture of the spleen—myths, facts, and their importance: case reports and literature review. In: *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 1994, 36(4), pp.568–571.
15. RABIE, M.E., HASHEMEY, A.A., EL HAKEEM, I., AL HAKAMY, M.A., OBAID, M., AL SKAINI, M., HUSSAIN, M.N., ȘI ALȚII. Spontaneous rupture of malarial spleen: report of two cases. In: *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2010, 2(3):e2010036. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2010.036>.
16. RENZULLI, P., HOSTETTLER, A., SCHOEPPFER, A.M., GLOOR, B. ȘI CANDINAS, D. Systematic review of atraumatic splenic rupture. In: *British Journal of Surgery*. 2009, 96(10), pp.1114–1121. <https://doi.org/10.1002/bjs.6737>.
17. MIRIJELLO, A., RITROVATO, N., D'AGRUMA, A., DE MATTHAEIS, A., PAZIENZA, L., PARENTE, P., CASSANO, D.P., BIANCOFIORE, A., AMBROSIO, A., CAROSI, I. ȘI ALȚII. Abdominal Lymphadenopathies: Lymphoma, Brucellosis or Tuberculosis? Multidisciplinary Approach—Case Report and Review of the Literature. In: *Medicina*. 2023, 59, p.293. <https://doi.org/10.3390/medicina59020293>.

Autor corespondent:

Anatolie Scorpan, conferențiar universitar,
Disciplina medicină internă-semiologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel: +37369358542,
e-mail: anatolie_scorpan@mail.ru

INTERVENȚII COMPORTAMENTALE ȘI DIETETICE ÎN TRATAMENTUL BOLII DE REFLUX GASTROESOFAGIAN – REVIEW-UL LITERATURII

Mihaela STOICA, Ecaterina MUNTEANU,
Oxana SÂRBU, Ghenadie CALIN, Diana SASU,
Anatolie SCORPAN, Valeriu ISTRATI
Disciplina medicină internă-semiologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).29](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).29)

Rezumat

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) este o afecțiune cronică comună, caracterizată prin refluxul conținutului gastric în esofag. Prevalența globală variază între 10–25% în America de Nord și Europa, sub 5% în Asia și 17,4% în Republica Moldova. Deși inhibitorii pompei de protoni sunt tratamentul de bază, metodele non-farmacologice câștigă tot mai multă importanță datorită eficienței în ameliorarea simptomelor. A fost realizată o revizuire sistematică a literaturii din bazele de date PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Mendeley și HINARI, cu utilizarea termenilor-cheie precum „BRGE”, „tratament non-farmacologic”, „stil de viață”, „dietă”, „igiena somnului” și „gestionarea stresului”, pentru perioada 2014–2024. Principalele măsuri non-farmacologice includ reducerea greutății corporale la pacienții supraponderali sau obezi, renunțarea la fumat și limitarea consumului de alcool. Dieta echilibrată, cum ar fi dieta mediteraneeană sau DASH, consumul meselor mici și frecvente și evitarea meselor târzii sunt recomandate. Măsurile posturale – evitarea poziției culcate 2–3 ore după masă și ridicarea capului patului cu 10–20 cm – previn refluxul. Activitatea fizică moderată este benefică, însă exercițiile intense imediat după masă trebuie evitate. Reducerea stresului prin mindfulness, yoga sau terapie cognitiv-comportamentală contribuie la ameliorarea simptomelor. Educația și consilierea pacienților sunt esențiale pentru complianța terapeutică și identificarea precoce a semnelor de alarmă. Scăderea în greutate, renunțarea la fumat și alcool, ajustarea dietei și igiena somnului sunt intervenții non-farmacologice esențiale în BRGE. Modificarea poziției corporale și strategiile psihocomportamentale pot completa tratamentul, iar personalizarea lor reduce simptomele și necesitatea medicației pe termen lung.

Cuvinte-cheie: BRGE, stil de viață

Summary

Behavioral and dietary interventions in the treatment of gastroesophageal reflux disease – literature review

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common chronic condition characterized by the reflux of gastric contents into the esophagus. Global prevalence varies between 10–25% in North America and Europe, below 5% in Asia, and 17.4% in the Republic of Moldova. Although proton pump inhibitors are the mainstay treatment, non-pharmacological methods are gaining importance due to their efficacy in symptom relief. A systematic review of the literature was conducted using databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Mendeley, and HINARI. Keywords included „GERD”, „non-pharmacological treatment”, „lifestyle”, „diet”, „sleep hygiene” and „stress management”, covering the period 2014–2024. Key

non-pharmacological measures include weight reduction in overweight or obese patients, smoking cessation, and limiting alcohol consumption. Balanced diets, such as the Mediterranean or DASH diets, small frequent meals, and avoiding late meals are recommended. Postural measures – avoiding lying down for 2–3 hours after meals and elevating the head of the bed by 10–20 cm – help prevent reflux. Moderate physical activity is beneficial, whereas intense exercise immediately after meals should be avoided. Stress reduction techniques, including mindfulness, yoga, or cognitive-behavioral therapy, contribute to symptom improvement. Patient education and counseling are essential for therapeutic adherence and early recognition of alarm signs. Weight loss, smoking and alcohol cessation, dietary adjustments, and sleep hygiene are essential non-pharmacological interventions in GERD. Postural modifications and psychobehavioral strategies can complement treatment, and their personalization reduces symptoms and the need for long-term medication.

Keywords: GERD, lifestyle

Резюме

Поведенческие и диетические рекомендации при гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни – литературный обзор

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — распространенное хроническое заболевание, характеризующееся забросом желудочного содержимого в пищевод. Распространенность варьируется от 10–25% в Северной Америке и Европе, менее 5% в Азии и 17,4% в Республике Молдова. Хотя ингибиторы протонной помпы являются основным методом лечения, немедикаментозные методы приобретают все большее значение благодаря их эффективности в снижении симптомов. Проведен систематический обзор литературы по базам данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Mendeley и HINARI с использованием ключевых слов «ГЭРБ», «немедикаментозное лечение», «образ жизни», «диета», «гигиена сна» и «управление стрессом» за период 2014–2024 гг. Основные немедикаментозные меры включают снижение массы тела у пациентов с избыточным весом и ожирением, отказ от курения и ограничение употребления алкоголя. Рекомендуются сбалансированные диеты, такие как средиземноморская или DASH, прием небольших и частых порций пищи, избегание поздних приемов пищи. Позиционные меры — избегание положения лежа в течение 2–3 часов после еды и приподнимание головы кровати на 10–20 см — способствуют профилактике

рефлюкса. Умеренная физическая активность полезна, тогда как интенсивные упражнения сразу после еды следует избегать. Методы снижения стресса, включая майндфулнесс, йогу и когнитивно-поведенческую терапию, способствуют улучшению симптомов. Образование и консультирование пациентов необходимы для соблюдения терапии и раннего выявления тревожных симптомов. Снижение веса, отказ от курения и алкоголя, коррекция диеты и гигиена сна – ключевые немедикаментозные вмешательства при ГЭРБ. Позиционные изменения и психосоциальные стратегии могут дополнить лечение, а их индивидуализация снижает выраженность симптомов и потребность в длительной медикаментозной терапии.

Ключевые слова: ГЭРБ, образ жизни

Introducere

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE), conform Consensului de la Montreal din 2006, este o afecțiune cronică a tractului gastro-intestinal superior, caracterizată prin refluxul repetat al conținutului gastric (acid, enzime, alimente) în esofag, ceea ce duce la inflamația și lezarea mucoasei esofagiene, provocând simptomele specifice ale bolii, cum ar fi pirozisul (arsuri la stomac) și regurgitația [1]. Ulterior, definiția bolii a fost consolidată de Consensul de la Lyon 2 din 2024, care reiterează rolul refluxului non-acid, mai ales în cazurile în care simptomele persistă în ciuda tratamentelor care suprimă secreția acidă, subliniind complexitatea evaluării și a managementului BRGE în practica clinică [2]. Analiza prevalenței BRGE la nivel regional și continental indică diferențe semnificative. În America de Nord și Europa, incidența este estimată între 10% și 25%, în timp ce în Asia este raportată la <5% [3]. Prevalența BRGE în Republica Moldova constituie 17,4% și corespunde mediei țărilor europene (media 18,6%, cuprinsă între 7,7% în Italia și 36,0% în Danemarca), cu o dispersie regională de la 15,0% în nordul Moldovei până la 21,2% în sudul țării [4]. Modificările sociale, economice și psihologice ale societății contemporane – caracterizate printr-un ritm accelerat al vieții, urbanizare rapidă, deteriorarea obiceiurilor alimentare, creșterea stresului și agravarea condițiilor ecologice – influențează negativ sănătatea populației și contribuie la creșterea incidenței afecțiunilor gastrointestinale, printre care și BRGE [5]. Fiziopatologia bolii de reflux gastroesofagian este complexă și implică mai mulți factori. Factorii nemodificabili includ vârsta înaintată, sexul și predispoziția genetică, care afectează funcția sfincterului esofagian inferior (SEI) [6]. Printre factorii modificabili se numără obezitatea, în special cea abdominală, fumatul, consumul excesiv de alcool, dieta neadecvată, poziția corpului după masă, sedentarismul și stresul, toți aceștia contri-

buind la creșterea riscului de dezvoltare a BRGE [7]. Tratamentul BRGE este multimodal: IPP rămân standardul pentru controlul simptomelor, iar modificările stilului de viață (dieta, evitarea factorilor declanșatori) contribuie semnificativ la prevenirea recurenței și la creșterea calității vieții [8]. Costurile sunt semnificative: peste 10 miliarde USD anual în SUA [9], >1.000 euro/pacient în Europa [10], iar în Republica Moldova tratamentul cu IPP poate ajunge la 4.000 lei/an.

În acest context, metodele non-farmacologice câștigă importanță ca abordare complementară, vizând schimbarea stilului de viață și reducerea simptomelor.

Scopul este de a preciza beneficiile tratamentului non-farmacologic și de a evidenția regulile esențiale pentru îmbunătățirea managementului pacienților cu Boala de reflux gastroesofagian (BRGE).

Materiale și metode

În această lucrare a fost realizată o analiză sistematică a literaturii de specialitate privind metodele non-farmacologice utilizate în tratamentul bolii de reflux gastroesofagian (BRGE). Sursele au fost selectate din baze de date științifice, precum *Google Scholar*, *Scopus*, *Web of Science*, *PubMed*, *Mendeley* și *HINARI*, utilizând cuvinte-cheie relevante, precum „BRGE”, „tratament non-farmacologic”, „modificări ale stilului de viață”, „dietă”, „igiena somnului”, „comportament alimentar” și „gestionarea stresului”. Au fost incluse articole publicate în perioada 2014–2024, ținându-se cont de recomandările ghidurilor internaționale de referință, în vederea oferirii unei perspective actualizate și riguroase asupra strategiilor non-farmacologice în managementul BRGE.

Rezultate

Analiza literaturii a evidențiat mai mulți factori de risc semnificativi care influențează debutul și evoluția bolii de reflux gastroesofagian (BRGE). Acești factori au fost identificați atât în cadrul studiilor observaționale, cât și în recomandările ghidurilor internaționale. Analiza factorilor de risc în boala de reflux gastroesofagian (BRGE) evidențiază atât elemente nemodificabile, precum vârsta (cu o incidență crescută după 40-50 de ani), predispoziția genetică și istoricul familial, cât și sexul, care în unele studii prezintă diferențe în frecvența apariției bolii. Totodată, există o serie de factori modificabili importanți în fiziopatologia BRGE, printre care se numără dieta nesănătoasă [11], consumul de alcool, fumatul, obezitatea și excesul ponderal [12]. În plus, percepțiile sociale eronate [5] cum ar fi subestimarea importanței tratamentului sau

certitudinea că refluxul este doar un disconfort minor fără consecințe pot conduce la întârzierea diagnosticului și tratamentului adecvat, influențând negativ calitatea vieții pacienților. Tratamentul non-farmacologic al bolii de reflux gastroesofagian (BRGE) reprezintă o componentă esențială și complementară terapiei medicamentoase, strategiile terapeutice nefarmacologice abordate fiind:

Managementul comportamentului alimentar reprezintă o componentă importantă în ameliorarea simptomelor BRGE. Printre recomandările esențiale se numără reducerea cantității de alimente consumate la fiecare masă și mestecarea lentă a acestora, pentru a facilita digestia și a preveni suprasolicitarea stomacului. Menținerea corpului în poziție verticală atât în timpul mesei, cât și după masă ajută la limitarea refluxului acid. Se recomandă consumul a 5-6 mese mici pe zi, în loc de 2-3 mese copioase, cu porții moderate, pentru a reduce presiunea asupra sfincterului esofagian inferior. Alimentele ușor digerabile, precum legumele fierte, carnea slabă (pui, curcan) și cerealele integrale sunt preferate, iar mesele grele seara trebuie evitate, pentru a diminua riscul refluxului nocturn [13]. De asemenea, este importantă evitarea exercițiilor fizice imediat după masă, a vorbitului excesiv în timpul alimentației și a mestecatului gumelor, toate acestea contribuind la reducerea aerofagiei și a presiunii intraabdominale, factori care pot agrava simptomele BRGE. Aceste strategii, integrate într-un plan terapeutic, pot susține semnificativ controlul bolii și îmbunătățirea calității vieții pacienților [11].

Reducerea greutății corporale reprezintă una dintre cele mai importante și susținute măsuri non-farmacologice în managementul BRGE. Ghidurile internaționale, precum cel al Colegiului American de Gastroenterologie (ACG) [14] și al Institutului Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE) [15] recomandă cu fermitate scăderea în greutate la pacienții supraponderali sau obezi, în special la cei cu simptome nocturne sau refractare. Această intervenție contribuie la reducerea presiunii intraabdominale, la scăderea frecvenței relaxărilor tranzitorii ale sfincterului esofagian inferior (SEI) și la ameliorarea simptomelor de reflux, reducând totodată necesitatea unui tratament medicamentos cronic. Ținta principală în controlul greutății corporale la pacienții cu BRGE este reducerea masei corporale până la un indice de masă corporală (IMC) optim, ideal sub 25 kg/m², pentru a diminua presiunea intraabdominală și impactul asupra sfincterului esofagian inferior. Pe lângă IMC, este importantă și evaluarea circumferinței taliei, deoarece excesul de grăsime abdominală viscerală este corelat cu agravarea simptomelor BRGE [15].

Modificările dietetice reprezintă o componentă esențială în tratamentul non-farmacologic al BRGE. Strategiile nutriționale vizează reducerea presiunii intraabdominale, menținerea funcției normale a sfincterului esofagian inferior (SEI) și prevenirea expunerii esofagului la conținut gastric acid. Alimentele care trebuie evitate în boala de reflux gastroesofagian (BRGE) sunt cele care pot relaxa sfincterul esofagian inferior sau irita mucoasa esofagiană, precum alcoolul, cafeina, ciocolata, alimentele grase și prăjite, citricele, roșiile și condimentele iuți. Acestea cresc aciditatea gastrică, întârzie golirea stomacului și favorizează refluxul acid, agravând simptomele. Alimentele recomandate sunt legumele verzi, fructele non-citrice, carnea slabă, peștele, cerealele integrale și lactatele cu conținut scăzut de grăsimi, care ajută la reducerea acidității, mențin tonusul sfincterului esofagian inferior și facilitează digestia, contribuind astfel la ameliorarea simptomelor și prevenirea complicațiilor BRGE [11]. Un exemplu concret de dietă recomandată în BRGE este dieta mediteraneeană, caracterizată prin consumul ridicat de legume, fructe non-citrice, cereale integrale, pește și ulei de măsline, evitând alimentele grase, prăjite și condimentele iuți. Farfuria ideală pentru o masă echilibrată ar trebui să arate astfel: jumătate din farfurie să conțină legume non-amidonoase (spanac, broccoli, ardei), un sfert să fie alocat proteinelor slabe (pui fără piele, pește, tofu), iar celălalt sfert să includă cereale integrale sau legume amidonoase (orez brun, cartofi, fasole). Această compoziție ajută la reducerea acidității gastrice, susține funcția esofagiană și menține o digestie optimă, prevenind astfel agravarea refluxului gastroesofagian [16]. O dietă recomandată pentru gestionarea BRGE este dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*). Aceasta pune accent pe consumul de fructe și legume proaspete, lactate degresate, carne slabă, pește, nuci și cereale integrale, evitând alimentele procesate, grase, prăjite și băuturile carbogazoase sau cofeinizate. Prin reducerea grăsimilor saturate și a alimentelor iritante pentru mucoasa esofagiană, această dietă ajută la diminuarea simptomelor BRGE, promovează o greutate corporală sănătoasă și sprijină o digestie eficientă [17]. O altă dietă recomandată pentru BRGE este cea cu conținut redus de carbohidrați fermentabili, cunoscută ca dieta FODMAP. Alimentele permise includ carne slabă, pește, ouă, legume (ex., morcovi, dovlecei, roșii), fructe (banane, afine) și cereale fără gluten. Dieta FODMAP reduce simptomele digestive, inclusiv refluxul și disconfortul abdominal, prin minimizarea fermentației și a presiunii asupra stomacului, facilitând astfel o gestionare mai eficientă a BRGE [18].

Hidratarea adecvată este importantă pentru funcția digestivă și prevenirea agravării BRGE. Apa diluează acidul gastric și protejează mucoasa esofagiană fără a afecta tonusul sfincterului esofagian inferior. Un studiu a arătat că un pahar de apă crește rapid pH-ul gastric, facilitând eliminarea acidului și reducând tusea cronică. Se recomandă un consum zilnic de aproximativ 2–2,5 litri de apă, ajustat după sezon și activitate fizică [19]. La pacienții cu afecțiuni cardiace, renale sau hepatice, aportul de lichide trebuie adaptat. Apa trebuie băută fracționat pe parcursul zilei, evitând consumul excesiv în timpul meselor, care poate agrava refluxul.

Renunțarea la consumul de alcool are un impact semnificativ în ameliorarea simptomelor și prevenirea progresiei BRGE. Alcoolul este un factor iritant direct pentru mucoasa esofagiană și gastrică, favorizează relaxarea tranzitorie sau permanentă a sfincterului esofagian inferior (SEI), întârzie golirea gastrică și afectează peristaltismul esofagian prin intermediul metabolitului său toxic – acetaldehidă [20]. În mod particular, consumul băuturilor spirtoase (whisky, vodcă, rom, țuică etc.) cu concentrații mari de etanol (>20%) este mai dăunător pentru pacienții cu BRGE, deoarece favorizează relaxarea SEI mai intens decât băuturile fermentate, cum ar fi vinul și berea. Consumul de băuturi carbogazoase alcoolice, precum berea și vinul spumant, poate agrava simptomele prin creșterea presiunii intragastrice. Doza de alcool asociată cu creșterea riscului de agravare a BRGE este considerată a fi peste 20 g de etanol pe zi (echivalentul unui pahar mic de băutură spirtoasă sau 200 ml de vin). Consumul moderat, sub 10-15 g etanol zilnic, poate fi tolerat de unii pacienți, dar sensibilitatea este individuală. Este important de menționat că în regiunile mediteraneene ale Europei (Italia, Spania, sudul Franței) consumul moderat de vin roșu poate avea unele efecte antioxidante și stimulative asupra digestiei, datorită polifenolilor prezenți, însă aceste beneficii nu presupun consumul de alcool ca tratament în BRGE. În contrast, în regiunile nordice (Scandinavia, Marea Britanie) consumul mai frecvent de băuturi spirtoase și modelele de consum *binge eating* (mâncatul compulsiv) sunt asociate cu o incidență mai mare a BRGE și complicațiilor sale [21]. Eliminarea consumului de alcool contribuie la normalizarea presiunii SEI, la reducerea secreției acide și a refluxului biliar, precum și la regenerarea mucoasei gastroesofagiene afectate. Astfel, evitarea alcoolului este o intervenție dietetică esențială în managementul eficient al BRGE [20].

Evitarea fumatului contribuie semnificativ la ameliorarea simptomelor BRGE prin restabilirea funcției normale a sfincterului esofagian inferior, prevenind astfel refluxul acid. Fumatul agravează

BRGE prin mai multe mecanisme. Nicotina relaxează SEI, scăzând presiunea acestuia și favorizând refluxul acid. În plus, ea afectează vascularizația locală și regenerarea mucoasei esofagiene prin inducerea hipoxiei tisulare. Fumatul stimulează producția excesivă de acid gastric, favorizează refluxul sărurilor biliare și reduce secreția salivară, diminuând capacitatea de neutralizare a acidului gastric [22]. Renunțarea la fumat reduce producția excesivă de acid gastric și favorizează regenerarea mucoasei esofagiene prin îmbunătățirea oxigenării tisulare, afectată anterior de nicotină. De asemenea, se normalizează motilitatea esofagiană, ceea ce contribuie la o mai bună propulsie a alimentelor spre stomac, iar secreția salivară, esențială pentru neutralizarea acidului, este crescută [13].

Exercițiile fizice și terapia fizică joacă un rol important în managementul BRGE. Exercițiile respiratorii profunde, efectuate zilnic timp de 10-15 minute, ajută la întărirea diafragmei și a crurelor diafragmatice, componente esențiale ale barierei antireflux. Corectarea posturii și menținerea unei poziții verticale, mai ales după masă, pot reduce presiunea abdominală și frecvența refluxului, iar ridicarea capului patului cu 15-20 cm este recomandată pentru ameliorarea simptomelor nocturne. De asemenea, un antrenament fizic moderat, realizat de 3-5 ori pe săptămână, câte 30 de minute pe sesiune, precum mersul pe jos sau ciclismul ușor, contribuie la controlul greutatei corporale și la susținerea funcției diafragmei, ceea ce reduce manifestările BRGE. Este important ca exercițiile să nu fie efectuate imediat după masă, evitându-se cel puțin 1-2 ore după alimentație, pentru a preveni agravarea simptomelor [23]. Ghidurile internaționale recunosc beneficiile exercițiilor fizice și terapiei fizice ca parte a managementului non-farmacologic al BRGE, dar subliniază că dovezile directe sunt limitate și recomandările sunt, în general, de nivel moderat sau condiționat. De exemplu, Ghidul AGA recomandă adoptarea unui stil de viață activ și menținerea unei greutăți corporale sănătoase, menționând că exercițiile regulate pot întări diafragma și pot îmbunătăți funcția barierei antireflux [14].

Deși recomandările privind *igiena somnului* în managementul BRGE sunt clasificate, în majoritatea ghidurilor internaționale, ca având un nivel scăzut de evidență și sunt considerate recomandări condiționate, aplicarea lor corectă și constantă poate contribui semnificativ la reducerea simptomelor nocturne [13]. Astfel, este esențială educarea pacientului în ceea ce privește obiceiurile corecte legate de somn. Printre măsurile recomandate se numără: evitarea culcatului timp de cel puțin 2 ore după masă, renunțarea la fumat cu minimum 2 ore înainte de

somn, pentru a preveni relaxarea sfincterului esofagian inferior, consumul ultimei mese cu cel puțin 3 ore înainte de culcare, ridicarea capului patului cu 15–20 cm sau utilizarea a două perne, pentru a preveni refluxul nocturn, adoptarea poziției de somn în decubit lateral stâng, asociată cu reducerea episodului de reflux, evitarea surmenajului fizic și psihic seara, pentru a reduce componenta neurovegetativă a simptomelor.

Deși adesea neglijată, *alegerea vestimentației adecvate* joacă un rol important în controlul simptomelor BRGE. Ghidurile internaționale, precum cele ale Colegiului American de Gastroenterologie (ACG) și Institutului Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE), menționează că evitarea hainelor strâmte în zona abdominală poate reduce presiunea intraabdominală, contribuind astfel la prevenirea relaxării sfincterului esofagian inferior și la scăderea frecvenței episoadelor de reflux [15]. Se recomandă purtarea hainelor lejere, în special în jurul taliei și abdomenului, pentru a evita compresia mecanică asupra stomacului. Acest aspect este deosebit de important după mese sau în timpul activităților fizice ușoare. De asemenea, pacienții ar trebui consiliați să evite curelele strânse, corsetele, pantalonii cu talie rigidă sau orice vestimentație care comprimă regiunea epigastrică. Prin urmare, adoptarea unui stil vestimentar confortabil poate constitui o măsură simplă, dar eficientă în cadrul strategiilor non-farmacologice de gestionare a BRGE.

Controlul stresului și al sănătății mintale are un rol esențial în gestionarea BRGE, deoarece stresul psihologic poate agrava simptomele prin mecanisme neurovegetative și comportamentale [24]. Prin urmare, managementul BRGE trebuie să includă și abordarea factorilor psihologici prin metode precum terapia cognitiv-comportamentală, tehnici de relaxare, mindfulness, care au demonstrat eficiență în ameliorarea simptomelor și în îmbunătățirea calității vieții pacienților [25]. De exemplu, combaterea anxietății și depresiei prin terapie psihologică poate reduce hipersensibilitatea esofagiană și percepția durerii. Terapia cognitiv-comportamentală (TCC) ajută pacienții să identifice și să schimbe gândurile și comportamentele care întrețin simptomele BRGE, ducând la o reducere semnificativă a frecvenței acestora. Tehnicile de relaxare și mindfulness, cum ar fi respirația diafragmatică sau meditația, pot reduce tensiunea abdominală și hiperactivitatea sistemului nervos simpatic, scăzând episoadele de reflux. Suportul psihologic și consilierea, mai ales în cazurile cu comorbidități psihoemoționale, oferă un cadru de înțelegere și adaptare la boală, îmbunătățind complianța la tratament și calitatea vieții [26]. Astfel, integrarea intervențiilor psiho-emoționale este o

componentă valoroasă în tratamentul multidisciplinar al BRGE.

Discuții

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) afectează semnificativ calitatea vieții prin simptome persistente precum pirozis, regurgitații și durere toracică, limitând activitățile zilnice, somnul și starea emoțională. Disconfortul și teama de recidivă cresc stresul și anxietatea, subliniind nevoia unui management integrat care să abordeze atât aspectele fizice, cât și psihosociale. Cunoașterea factorilor de risc, modificabili și nemodificabili, este esențială pentru o abordare personalizată și eficientă a tratamentului BRGE. Factorii nemodificabili – cum ar fi vârsta, sexul sau predispoziția genetică – oferă contextul biologic al pacientului și ajută la estimarea prognosticului. În schimb, factorii modificabili reprezintă pilonii intervențiilor non-farmacologice, oferind oportunități concrete de prevenție și ameliorare a calității vieții. Identificarea și corectarea acestora – prin dietă, modificări ale stilului de viață sau tehnici de reducere a stresului – pot reduce simptomele, preveni recidivele și chiar diminua necesitatea tratamentului medicamentos.

Regimul alimentar și schimbările în stilul de viață sunt esențiale în ameliorarea BRGE. Evitarea alimentelor declanșatoare, mesele mici și frecvente, pierderea în greutate, renunțarea la fumat și gestionarea stresului previn complicații și recidive, conform ghidurilor internaționale (Montreal, AGA, NICE). Totuși, în formele severe, aceste măsuri pot fi insuficiente, necesitând tratament medicamentos sau chirurgical. Menținerea pe termen lung a unui stil de viață sănătos este dificilă, necesitând educație medicală și suport multidisciplinar (dieteticieni, psihologi, specialiști). Integrarea regimului alimentar și a stilului de viață într-un plan terapeutic mai amplu, combinat cu tratamente medicamentoase, este esențială. Strategii de suport continuu, inclusiv tehnologii digitale pentru monitorizare și educație, pot crește aderența pacienților.

Deși unele recomandări sunt susținute de ghiduri cu un nivel puternic de evidență, iar altele beneficiază doar de recomandări condiționale sau cu nivel mai scăzut de susținere, aplicate împreună acestea contribuie semnificativ la ameliorarea simptomelor bolii de reflux gastroesofagian, având un efect sinergic mai mare decât dacă ar fi utilizate separat. Individualizăm recomandările pentru fiecare pacient, deoarece unii au nevoie să urmeze toate măsurile, în timp ce alții pot beneficia doar de ajustări dietetice; alegerea depinde de severitatea bolii, stilul de viață și prezența comorbidităților, astfel încât tratamentul să fie cât mai eficient și adaptat nevoilor

specifice. Medicii ar trebui să ajute pacienții să reducă sau să oprească utilizarea IPP și să le înlocuiască cu modificări ale stilului de viață care au profiluri de siguranță mai bune pe termen lung și nu prezintă riscuri asociate [27].

Concluzii

Intervențiile non-farmacologice reprezintă un pilon esențial în gestionarea bolii de reflux gastroesofagian (BRGE), deși eficacitatea acestora variază în funcție de intervenție. Măsuri precum scăderea în greutate, renunțarea la fumat și alcool, ajustarea alimentației (prin evitarea alimentelor declanșatoare) și respectarea igienei somnului (evitarea meselor târzii, elevarea capului patului) au demonstrat o eficacitate ridicată, fiind recomandate de ghidurile internaționale ca intervenții de primă linie. În schimb, evitarea hainelor strâmte sau modificarea poziției corporale după masă au un nivel mai scăzut de evidență și sunt recomandate condiționat, cu aplicabilitate mai ales în funcție de contextul individual al pacientului. Gestionarea stresului și intervențiile psihocomportamentale contribuie mai ales la percepția simptomelor, având susținere științifică limitată, dar un rol complementar valoros. Integrarea acestor intervenții într-un plan terapeutic personalizat, adaptat nevoilor individuale, poate contribui semnificativ la ameliorarea simptomelor, reducerea necesității utilizării prelungite a tratamentului medicamentos și îmbunătățirea evoluției clinice generale.

Declarație de conflict de interese

Autorii nu declară conflict de interese.

Bibliografie

1. HUNGIN, A., PALL, S. et al. Revisiting Montreal: New insights into symptoms and their causes, and implications for the future of BRGE. In: *American Journal of Gastroenterology*. 2019, vol. 114, no. 3, pp. 414–421.
2. GYAWALI, C.P., YADLAPATI, R. et al. Updates to the modern diagnosis of BRGE: Lyon consensus 2.0. In: *Gut*. 2024, vol. 73, no. 2, pp. 361–371.
3. EUSEBI, L.H. et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-esophageal reflux symptoms: a meta-analysis. In: *Gut*. 2018, vol. 67, no. 3, pp. 430–440.
4. SCORPAN, A., ISTRATI, V., CALIN, G. et al. The epidemiology of the gastroesophageal reflux disease (GERD) in the Republic of Moldova. In: *Scientific Collection Intercof*. 2020, vol. 3, no. 36, pp. 976–984. ISBN 978-9934-534-34-8.
5. CAZACU, O., UROTHODY, M., STOICA, M., SÂRBU, O. Influența factorilor de mediu în dezvoltarea și tratamentul bolii de reflux gastroesofagian. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. 2023, p. 213. ISSN 2345-1476.
6. SCORPAN, A., STOICA, M., SÂRBU, O. et al. Clasificarea clinică a bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE). In: *Congresul Medicilor de Familie din Republica Moldova*, Ed. 5, 17-18 mai 2024. Chișinău: CEP Medicina, 2024, Ediția 5, pp. 189-201. ISBN (pdf) 978-9975-82-377-7.
7. EL-SERAG, H.B. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease. In: *Gut*. 2018, vol. 67, no. 4, pp. 581–588.
8. CHHABRA, P., INGOLE, N. Gastroesophageal reflux disease (BRGE): Highlighting diagnosis, treatment, and lifestyle changes. In: *Cureus*. 2022, vol. 14, nr. 8, Article ID e28563.
9. BOULTON, K.H.A., DETTMAR, P.W. A narrative review of the prevalence of gastroesophageal reflux disease. In: *Annals of Esophagus*. 2022, vol. 5, nr. 7. Disponibil la: <https://doi.org/10.21037/aoe-22-18>.
10. LIPPMANN, Q.K., NYLUND, C.M., KAUL, V. et al. Economic burden of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. In: *Pharmacoeconomics*. 2015, vol. 33, no. 5, pp. 439–453.
11. STOICA, M., SÂRBU, O., ISTRATI, V. et al. Impactul factorilor alimentari în dezvoltarea bolii de reflux gastroesofagian. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2022, nr. 2(93 S), pp. 211–216. ISSN 1729 8687.
12. STOICA, M., MUNTEANU, E., SÂRBU, O. et al. The influence of obesity on the quality of life in patients with gastro-esophageal reflux disease. In: *MedEspera: International Medical Congress for Students and Young Doctors*, Ed. 10th edition, 24-27 mai 2024, Chișinău. Chisinau, Republic of Moldova: 2024, 10, p. 144. ISBN 978-9975-3544-2-4.
13. YADLAPATI, R. et al. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022, vol. 20, no. 5, pp. 984–994.
14. KATZ, P.O., DUNBAR, K.B. et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. In: *The American Journal of Gastroenterology*. 2022, vol. 117, no. 1, pp. 27–56.
15. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Gastroesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Londra: NICE, octombrie 2019. (NICE Clinical Guidelines, nr. 184). [online]. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552570/> (accesat la 5 mai 2025).
16. ESTRUCH, R., ROS, E., SALAS-SALVADÓ, J. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. In: *New England Journal of Medicine*. 2013, vol. 368, no. 14, pp. 1279–1290.
17. U.S. NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE (NHLBI). Your Guide to Lowering Blood Pressure with DASH [online]. Disponibil la: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/dash-eating-plan> [accesat 10 martie 2025].
18. MONASH UNIVERSITY. The Monash University Low FODMAP Diet [online]. Disponibil la: <https://www.monashfodmap.com/about-fodmap-and-ibs/> [accesat 10 martie 2025].
19. TARIQ, H., MAKKER, J., AHMED, R., VAKDE, T., PATEL, H. Frequent sips of water for the management of gastroesophageal reflux induced refractory cough: a case report and review of the literature. In: *Case Reports in*

- Gastrointestinal Medicine*. 2019; Article ID 9205259.
20. PAN, J., CEN, L., CHEN, W., YU, C., LI, Y. et. al. Alcohol Consumption and the Risk of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Alcohol*. 2019, vol. 54, nr. 1, pp. 62-69.
 21. KAHRILAS, P.J. et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. In: *Gastroenterology*. 2017, vol. 153, nr. 3, pp. 766-777.
 22. OKAMOTO, T., ITO, A. The Association between Smoking Exposure and Reflux Esophagitis: A Cross-sectional Study among Men Conducted as a Part of Health Screening. In: *Internal Medicine*, 2023, vol. 62, nr. 24, pp. 3571-3577.
 23. NILSSON, M. et. al. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. In: *Gut*. 2004, vol. 53, nr. 12, pp. 1730-1735.
 24. MUNTEANU, E., SÂRBU, O., CHIHAI, J., MUNTEANU, A., STOICA, M., ISTRATI, V. Incidence of depression and anxiety in patients with GORD. In: *Збірник тез доповідей 85 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2025»*. 2025, vol. 18, nr. 1, p. 42. ISSN 2409-2932.
 25. HE, M., WANG, Q., YAO, D., LI, J., BAI, G. Association Between Psychosocial Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2022, vol. 28, nr. 2, pp. 212-221.
 26. JANG, S.H., RYU, H.S., CHOI, S.C., LEE, S.Y. Psychological factors influence the gastroesophageal reflux disease (GERD) and their effect on quality of life among firefighters in South Korea. In: *International Journal of Occupational and Environmental Health*. 2016, vol. 22, nr. 4, pp. 315-320.
 27. STOICA, M., CALIGA, E., SÂRBU, O., SASU, D., ISTRATI, V. et al. Sintropia – boala de reflux gastroesofagian și boala cardiacă ischemică – metodele de diagnostic și tactica de tratament. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2023, nr. 4(97_S), pp. 33-39.

Autor corespondent:

Mihaela Stoica, medic rezident,
Disciplina medicină internă-semiologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +37360449778,
e-mail: stoica.mihaela2296@gmail.com

DEREGLĂRILE METABOLICE LA PACIENȚII CU TRANSPLANT HEPATIC

Natalia TARAN, Iulianna LUPAȘCO,
Inna VENGHER, Tatiana GHELMICI

Laboratorul de cercetare Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).30](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).30)

Rezumat

Supraviețuirea globală în perioada post-transplant hepatic (TH) s-a îmbunătățit semnificativ în ultimele decenii ca urmare a selectării mai eficiente a regimurilor de imunosupresie, a tehnicilor operative îmbunătățite și a managementului perioperator. Morbiditatea și mortalitatea pe termen lung post-TH au rămas semnificative, atribuite incidenței crescute a complicațiilor metabolice și celor maligne. Scopul: sintetizarea datelor din literatura de specialitate referitoare la dereglările metabolice dezvoltate la pacienții cu transplant hepatic. A fost realizată o revizuire narativă a literaturii, utilizând baze de date precum PubMed, Scopus și Web of Science, relevante pentru dereglările metabolice la pacienții cu TH. Tulburările metabolice la primitorii de TH pot fi moștenite din condițiile pre-transplant sau se pot dezvolta ca o consecință sau exacerbare a regimurilor imunosupresoare convenționale (corticosteroizi, inhibitori ai calcineurinei și inhibitori m-TOR), agravate de un stil de viață inadecvat. Este necesară o abordare multidisciplinară a acestor pacienți, cu adaptarea unui mod sănătos de viață, printr-o reducere a riscului de creștere a masei grăsoase, printr-o dietă echilibrată și aport lipidic și proteic limitat. Tulburările metabolice la pacienții supuși TH reprezintă principala provocare datorită impactului asupra rezultatului pe termen lung. Respectarea și monitorizarea unei diete hipocalorice, programele de exerciții fizice structurate trebuie recomandate și implementate pentru toți primitorii de TH atât în prevenirea, cât și în tratamentul tulburărilor metabolice. O abordare personalizată în utilizarea medicamentelor imunosupresoare este un punct principal pentru evitarea riscului de rejeț și riscului metabolic.

Cuvinte-cheie: transplant hepatic, obezitate, dislipidemie, hipertensiune arterială, sindrom metabolic

Summary

Metabolic disorders in liver transplant patients

Overall survival after liver transplantation (LT) has improved significantly in recent decades due to more effective selection of immunosuppressive regimens, improved operative techniques, and perioperative management. Long-term morbidity and mortality after LT remain significant, attributed to the increased incidence of metabolic and malignant complications. Aim: to synthesize data from the specialized literature regarding metabolic disorders developed in patients with liver transplantation. A narrative review of the literature was performed, using databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science, relevant to metabolic disorders in LT patients. Metabolic disorders in LT recipients can be inherited from pre-transplant conditions or can develop as a consequence or exacerbation of conventional immunosuppressive regimens (corticosteroids, calcineurin inhibitors, and m-TOR inhibitors), aggravated by an inadequate lifestyle. A multidisciplinary approach to these patients is necessary, with the implementation of a healthy lifestyle, through a reduction in the risk of fat mass increase, balanced diets and limited lipid and protein intake. Metabolic

disorders in patients undergoing LT represent the main challenge due to the impact on the long-term outcome. Compliance and monitoring of a hypocaloric diet, structured physical exercise programs should be recommended and implemented for all LT recipients both for the prevention and treatment of metabolic disorders. A personalized approach in the use of immunosuppressive drugs is a key point for avoiding the risk of rejection and metabolic

Keywords: liver transplantation, obesity, dyslipidemia, hypertension, metabolic syndrome

Резюме

Метаболические нарушения у пациентов с трансплантацией печени

Общая выживаемость после трансплантации печени (ТП) значительно улучшилась за последние десятилетия благодаря более эффективному выбору иммуносупрессивных схем, улучшению оперативных методов и периоперационного ведения. Долгосрочная заболеваемость и смертность после ТП остаются значительными, что объясняется возросшей частотой метаболических и злокачественных осложнений. **Цель:** синтезировать данные из специализированной литературы относительно метаболических нарушений, развившихся у пациентов с трансплантацией печени. Был выполнен обзор литературы с использованием таких баз данных, как PubMed, Scopus и Web of Science, относящихся к метаболическим нарушениям у пациентов с ТП. Метаболические нарушения у реципиентов ТП могут быть унаследованы от предтрансплантационных состояний или могут развиваться как следствие или обострение обычных иммуносупрессивных схем (кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина и ингибиторы m-TOR), усугубленных неадекватным образом жизни. Необходим междисциплинарный подход к этим пациентам с внедрением здорового образа жизни за счет снижения риска увеличения жировой массы, сбалансированного питания и ограниченного потребления липидов и белков. Метаболические нарушения у пациентов, перенесших ТП, представляют собой основную проблему из-за влияния на долгосрочный результат. Соблюдение и мониторинг гипокалорийной диеты, структурированные программы физических упражнений должны быть рекомендованы и реализованы для всех реципиентов ТП как для профилактики, так и для лечения метаболических нарушений. Персонализированный подход к использованию иммунодепрессантов является ключевым моментом для избежания риска отторжения и метаболических нарушений.

Ключевые слова: трансплантация печени, ожирение, дислипидемия, гипертония, метаболический синдром

Introducere

Sindromul metabolic (SM) cuprinde un grup de stări patologice care predispun indivizii la un risc cardiovascular crescut, dezvoltarea DZ, debutul sindromului de apnee obstructivă în somn și dezvoltarea sau progresia BFSMA (boala ficatului steatotic metabolic asociată) [1, 4, 9, 24, 34]. Prevalența SM a crescut de-a lungul anilor atât la populația generală adultă [1, 9, 24, 40], cât și în subpopulații specifice, cum ar fi pacienții supuși TH. Aproximativ 1/2 dintre pacienții supuși TH dezvoltă SM în decurs de 3 ani post-TH [22, 24], iar rata mortalității la pacienții post-TH cu SM este de 4 ori mai mare versus cei fără SM. Dezvoltarea SM la acești pacienți este atribuită unor factori precum: IMC pre-TH, vârsta, DZ, nivelurile de trigliceride. Cu toate acestea, SM poate fi exacerbât prin utilizarea medicamentelor imunosupresoare [1, 4, 9, 14, 24]. Câțiva factori de risc preexistenți facilitează terenul pentru anomalii metabolice post-transplant, fiind exacerbate de imunosupresie. Obezitatea pre-TH și vârsta înaintată la momentul transplantului sunt factori de risc pentru SMPT. Virusul hepatitei C (VHC), BFSMA și MetALD, ca indicații primare pentru TH, sunt asociate cu o rezistență crescută la insulină [1, 4, 24]. DZ, obezitatea, dislipidemia și HTA sunt printre cele mai frecvente efecte adverse ale imunosupresiei, afectând mai mult de 50% dintre primitorii de TH din grupurile de organe. Prevalența obezității pre-transplant, în funcție de nozologie, este de 12%-30% printre primitorii de TH. Aproximativ 13% - 54% dintre candidații la transplant sunt deja cu diabet zaharat (DZ) în momentul transplantului. Dislipidemia, manifestată atât prin hipertrigliceridemie, cât și prin hipercolesterolemie, se dezvoltă în mod obișnuit la 50,0%-70,0% dintre primitorii de TH timp de 1-3 ani post-transplant [1, 24]. În post-TH, prevalența disfuncțiilor metabolice și severitatea lor cresc dramatic datorită inversării stării catabolice pre-transplant, a apetitului crescut, creșterii semnificative în greutate și efectelor metabolice ale medicamentelor imunosupresoare [1, 20, 24]. Această trecere de la catabolism la anabolism accelerează caracteristicile sindromului metabolic, în special la persoanele cu predispoziție genetică și care manifestă factori de risc tradiționali, cum ar fi antecedentele familiale de obezitate sau DZ [1, 4, 10, 24]. Mecanismele patogenetice includ modificări în compoziția grăsimii corporale, expresia adipokinelor și epigenetica. Adipozitatea viscerală este un marker al depunerilor de grăsime ectopică și contribuie la inflamația cronică ce induce rezistența crescută la insulină [1, 5, 7, 14; 24; 33]. Studii recente au demonstrat o asociere puternică între adipozitatea viscerală și dezvoltarea DZPT [1, 14, 15, 24, 39]. Sarcopenia este frecventă la populația pre-transplant (41% - 68% în pre-TH) [3; 6; 22; 24]. Restabilirea depozitelor proteice este lentă și

incompletă în post-TH, iar coexistența sarcopeniei și a obezității, denumită „obezitate sarcopenică”, se crede că exacerbează consecințele sarcopeniei, inclusiv rezistența la insulină [6, 22, 24, 40]. Un studiu pe 82 de primitori de TH, cu o urmărire medie de 24 de luni post-TH, a demonstrat că obezitatea sarcopenică diagnosticată prin impedanță bioelectrică este o constatare comună la această populație (88,0%), iar sindromul metabolic a fost mai frecvent la primitorii cu obezitate sarcopenică versus cei fără (57,0%) [24]. O metaanaliză recentă a demonstrat că obezitatea sarcopenică în pre-transplant a crescut ratele globale de mortalitate la 1 an și la 3 ani post-transplant [24]. Cea mai mare creștere în greutate a avut loc în primul an post-TH. Un studiu prospectiv pe 597 de primitori de TH a constatat că 15,5% dintre pacienții care nu erau obezi la momentul transplantului au devenit obezi la 1 an după, iar 31,0% dintre ei au devenit obezi în decurs de 3 ani de la efectuarea transplantului [24]. Obezitatea post-transplant, DZ, dislipidemia, HTA, imunosupresia pe bază de tacrolimus, steatoza grefei donatorului și boala alcoolică hepatică drept indicație pentru TH sunt cei mai semnificativi factori de risc pentru steatoza post-TH [1; 4; 7; 8; 9]. În concluzie, ratele de incidență la 1 an, 3 ani și peste 5 ani au fost de 59,0%, 57,0% și 82,0% pentru recurența BFSMA și 53,0%, 57,0% și, respectiv, 38,0% pentru recurența NASH [1; 4; 14].

Obezitatea. Factorii de risc pentru debutul obezității includ vârsta înaintată, sexul masculin, etiologia etanolică a bolii hepatice și carcinomul hepatocelular. Studiile anterioare au implicat fumatul, antecedente familiale de obezitate, DZ, dializa în pre-transplant, MELD-ul crescut pentru scorurile de boală hepatică terminală (MELD) [1; 4; 5; 7]. Contribuția polimorfismelor genetice de nucleotide (SNP – single nucleotide polymorphism) legate de obezitate nu a fost semnificativă. Patogenia obezității post-transplant nu este clar definită, dar este evident că o serie de factori socio-demografici, psihologici, comportamentali și biomedicali manifestă un rol semnificativ [1; 13; 24]. Există un șir de motive potențiale pentru aceasta, inclusiv: spitalizarea prelungită, infecția, rețetul de grefă, efectele secundare ale medicamentelor, capacitatea redusă la efort [5; 7; 24]. Obezitatea (IMC > 30 kg/m²) la 1 an post-TH a fost asociată cu un risc de mortalitate globală de 2 ori mai mare după o urmărire de 12,3 ani [1; 7].

Dislipidemia. Dislipidemia este frecventă la pacienții post-TH. Unii autori raportează că 40-71% dintre pacienții post-TH pot prezenta dislipidemie, impunând o sarcină suplimentară de risc cardiovascular [1, 24, 30]. Dezvoltarea dislipidemiei la pacienții post-TH este multifactorială și poate fi exacerbată prin utilizarea agenților imunosupresori, activitate fizică redusă și creștere ponderală. Afec-

area profilului lipidic se manifestă în primele 6 luni de la TH și corelează cu administrarea dozelor mari de medicamente imunosupresoare. Dezvoltarea hipercolesterolemiei a fost observată la 13-46% dintre pacienți în decurs de 2 ani post-transplant, iar hipertrigliceridemia a fost documentată la 15-50% dintre pacienți în același interval de timp [1, 9, 21, 24]. Managementul dislipidemiei se bazează pe stratificarea riscului cardiovascular al pacientului, menționat în ghidurile Societății Europene de Cardiologie (ESC). Medicamentele de prima linie recomandate sunt statinele, cu o indicație deosebită interacțiunilor potențiale cu medicamentele imunosupresoare. Statinele recomandate sunt fluvastatina, pravastatina, pitavastatina și rosuvastatina, fiind mai puțin afectate de potențialele interacțiuni cu medicamentele imunosupresoare [1, 24, 25]. Ezetimibul s-a dovedit a fi eficient ca monoterapie în reducerea nivelului de colesterol la pacienții cu TH [9, 14, 15, 24, 27].

Hipertensiunea arterială. Incidența HTA post-TH este remarcabilă, variind între 50%-80%. Prevalența hipertensiunii arteriale (HTA) crește semnificativ la primitorii de TH, variind la 21%-56%. [9, 12, 24]. HTA este parțial atribuită unei creșteri a rezistențelor periferice și reducerii unor substanțe vasodilatatoare în urma TH la pacienții cu ciroză hepatică. Utilizarea dozelor mari de diferite medicamente imunosupresoare pentru prevenirea rejetului acut de grefă contribuie la aceasta în continuare [11; 12; 24; 35]. Având în vedere riscul cardiovascular crescut la acești pacienți, ținta HTA este stabilită cu o limită sub 130/80 mmHg. Ca abordare terapeutică de primă linie, blocantele canalelor de calciu sunt recomandate pentru efectul lor vasodilatator asupra arterei hepatice. În calitate de tratament de linia II, sunt utilizați blocanți selectivi ai receptorilor beta, inhibitori ai enzimei de conversie al angiotensinei, blocanți ai receptorilor angiotensinei II și diuretice de ansă, cu o atenție deosebită a funcției renale [11, 12, 16, 24].

Diabetul zaharat DZPT este o complicație frecventă în post-TH, cu o prevalență generală raportată de 7,0% - 40,0%. DZPT se dezvoltă mai frecvent în primul an post-TH. Dincolo de factorii de risc preexistenți anterior (vârsta beneficiarului > 50 de ani, sexul masculin, rasa afro-americană, VHC, steatohepatita non-alcoolică [NASH], IMC al primitorului, glicemia alterată pre-transplant, antecedentele familiale de DZ), există factori de risc suplimentari pentru DZPT, cum ar fi infecțiile virale și creșterea în greutate. Incidența DZPT în post-TH este estimată la 10%-40% în primul an post-operator [2, 8, 19]. Incidența cumulativă la 5 ani a DZPT este estimată la 30%-40% pentru ficat [2, 8, 24]. Prevalența DZ tip II în pre-TH nu este clar definită. Unii autori raportează o prevalență cuprinsă între 10-30% la pacienții aflați pe lista de așteptare pentru TH, deși acest procent poate fi până la 53%

la pacienții cu NASH care așteaptă transplantul [5, 16, 18, 24]. La pacienții supuși TH, hiperglicemia este frecventă imediat post-TH din cauza stresului indus de volumul operator, a dozelor mari de steroizi și, în unele cazuri, a infecțiilor [19, 24]. În astfel de cazuri, terapia recomandată este infuzia de insulină [8, 24]. Singurul predictor independent al mortalității cardiovasculare a fost prezența DZ pre-TH, fiind asociat cu aproximativ 10% de mortalitate. Factorii de risc pentru dezvoltarea DZPT sunt asociați cu sexul masculin, etiologia TH, în special ciroza datorată NASH, VHC și MetALD, supraponderalitatea/obezitatea și imunosupresia [16, 18, 24, 37]. Leptina și adiponectina sunt adipokine care manifestă un rol important în echilibrul și metabolismul energetic, SNP-urile asociate genelor respective, de asemenea, fiind implicate în DZPT [21, 22, 29]. Un număr de gene proinflamatorii a fost implicat în DZPT, în special IL-1p, IL-2 și IL-4. Virusul hepatitei C (VHC) și citomegalovirusul pot conferi un risc mai mare pentru DZPT [24, 26, 31]. Nivelul-țintă al hemoglobinei glicate (HbA1c) trebuie menținut sub 7% (53 mmol/mol) la pacienții la care riscul de hipoglicemie poate fi evitat sau 8% (64 mmol/mol) la pacienții la care riscurile terapiei pot depăși beneficiile [19, 24, 29, 31, 32]. Metformina este medicamentul de primă linie, demonstrând un efect anticancerigen, dar trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență renală, deoarece poate declanșa acidoza lactică. Opțiunea terapeutică de ultimă linie este considerată insulina, fiind importantă o evaluare periodică pentru complicațiile micro- și macrovasculare ale diabetului [19, 24, 31].

Recurența BFSMA sau De novo. Dezvoltarea BFSMA de novo sau recurența de grefă steatozică este relativ frecventă la primitorii de TH [5; 9; 16; 18]. Recurența de steatoză a grefei la 5 ani post-TH, inclusiv NASH pot fi prezente la aproximativ 80% și, respectiv, 60% dintre pacienții cu transplant NASH cu evoluție în ciroză [5; 9; 16; 38]. Aceste afecțiuni sunt determinate de factori precum: obezitatea, DZ, sindromul metabolic [16; 32]. Prevalența NASH este de 29% la pacienții supuși TH, cel mai puternic factor de risc fiind prezența BFSMA pre-TH. Dintre medicamentele imunosupresoare, doar sirolimusul a fost asociat cu un risc crescut de steatoză hepatică post-TH [9; 16; 24; 38]. Recurența BFSMA pare a fi o formă mai severă și mai agresivă a bolii versus BFSMA de novo, ceea ce duce la o progresie mai rapidă a fibrozei în ciroză în decurs de 5 ani [15; 16]. În prezent, nu există o terapie specifică pentru aceste afecțiuni. Cu toate acestea, ar trebui urmate programe de exerciții fizice și o dietă adaptată de către medici nutriționiști, concomitent cu managementul factorilor predispozanți la sindromul metabolic [16; 18; 24].

Scopul: sintetizarea datelor din literatura de specialitate referitoare la dereglările metabolice dezvoltate la pacienții cu TH.

Materiale și metode

A fost realizată o revizuire narativă a literaturii, cu utilizarea bazelor de date precum PubMed, Scopus și Web of Science, relevante pentru dereglările metabolice la pacienții cu TH. Selecția s-a bazat pe titlu, rezumat și text integral, cu accent pe studii clinice, meta-analize și articole de sinteză.

Rezultate și discuții

Tulburările metabolice la primitorii de TH pot fi moștenite din condițiile pre-transplant sau se pot dezvolta ca o consecință sau exacerbare a regimurilor imunosupresoare convenționale (corticosteroizi, inhibitori ai calcineurinei și inhibitori m-TOR), agravate de un stil de viață inadecvat. Deși imunosupresoarele sunt vitale pentru evitarea respingerii grefei, expunerea pe termen lung la aceste medicamente implică tulburări metabolice post-TH. Supraviețuirea pe termen lung este afectată de o incidență ridicată a tulburărilor metabolice și a consecințelor acestora, inclusiv boli cardiovasculare (CVD) și afecțiuni maligne. Deficiențele metabolice pre-transplant, în special la cei cu BFSMA, sunt agravate de creșterea ponderală post-transplant, hipodinamie și inversarea stării catabolice la o stare anabolică. BCV, afecțiunile maligne și rejetul grefei au fost menționate drept complicații semnificative ale stărilor metabolice post-TH, care amenință atât supraviețuirea pacientului, cât și a grefei. Supraviețuirea globală în post-transplant (TH) s-a îmbunătățit în ultimele 3 decenii, ca urmare a selecției mai eficiente al regimurilor de imunosupresie, a tehnicilor operative performante și a managementului perioperator. Ratele de supraviețuire pe termen lung (la 1 an) nu au crescut în ultimele 3 decenii, însă morbiditatea și mortalitatea pe termen lung post-TH au rămas semnificative, atribuite incidenței crescute a complicațiilor metabolice și celor maligne. Acest mediu metabolic contribuie la o incidență crescută a bolilor cardiovasculare (CVD) în rândul primitorilor de TH și este asociat cu o rată a mortalității de 2-3 ori mai mare versus populația generală de aceeași vârstă și același sex [1, 4, 9, 11]. Un stil de viață sănătos este considerat elementul-cheie în prevenirea complicațiilor metabolice post-TH. Beneficiarii de TH necesită consultul unui dietetician pe termen scurt în post-TH pentru optimizarea regimului alimentar și evitarea creșterii în greutate. Scăderea ponderală este recomandată la primitorii cu factori de risc metabolic, cu excepția perioadei timpurii post-transplant, când epitelizarea rănilor poate fi întârziată prin pierderea în greutate. Exercițiile fizice ar putea îmbunătăți capacitatea aerobă și forța musculară la primitorii de TH compensați din punct de vedere clinic. Pentru reducerea complicațiilor metabolice și ale imunosupresiei, Consensul Internațional de Transplant de Ficat recomandă o combinație de modificări ale stilului de viață, concomitent cu minimizarea

imunosupresiei și eliminarea precoce a steroizilor. Modificările stilului de viață (diete cu aport scăzut de sodiu, renunțarea la fumat, evitarea consumului de alcool, pierderea în greutate) sunt recomandate. S-a demonstrat că fibroza hepatică la pacienții cu NASH este considerată cel mai robust predictor al mortalității, cuprinzând atât nozologiile hepatice, cât și cele extrahepatice. Bolile cardiovasculare fiind principala cauză a mortalității extrahepatice la acești pacienți, este esențial să se acorde o atenție deosebită sindromului metabolic și componentelor sale la primitorii de TH [1, 13, 15, 18, 23, 24, 26, 30, 32]. În prezent, nu există un consens unanim cu privire la tipul și volumul de activitate fizică adecvată pentru pacienții post-TH. Prin urmare, abordarea recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) de a se angaja (cel puțin 150 de minute pe săptămână) în activitate fizică moderată până la vigoasă, cuplată cu 15-20 de minute de exerciții de rezistență de 2 ori pe săptămână, ar putea fi rezonabilă. Un alt aspect important de luat în considerare la pacienții cu TH este rolul nutriției. În perioada post-TH, cerințele energetice și proteice ale organismului sunt crescute în primele 4 săptămâni. Starea hidroelectrolitică a pacientului trebuie monitorizată în mod constant, deoarece există riscul dezechilibrelor hidroelectrolitice, cu suprasolicitarea lichidelor induse atât de terapiile implementate, cât și de riscul de sindrom de realimentare. Este necesară o abordare multidisciplinară a acestor pacienți, cu implementarea unui mod sănătos de viață, printr-o reducere a riscului de creștere a masei grăsoase, începând cu educarea pacientului, diete echilibrate cu aport lipidic și proteic limitat, abordat de către nutriționist. Dieta mediteraneană este o abordare nutrițională capabilă să reducă riscul cardiovascular chiar și la primitorii de TH [11, 14, 24, 28]. Boala hepatică în stadiu terminal, timpul de așteptare a transplantului de ficat, intervenția chirurgicală de TH, evaluarea ulterioară post-TH cu riscul constant de rejet, infecțiile și complicațiile expun pacientul la diferite suferințe psihologice. Acest lucru poate afecta negativ calitatea vieții pacientului în toate fazele procesului de transplant [32, 33, 36]. Evaluările psihologice și psihiatrice ale candidaților pentru TH pot ajuta la identificarea precoce a pacienților cu risc crescut de mortalitate post-TH. Aceasta include pacienții care au reluat consumul de alcool [23, 34], cei care se confruntă cu depresie sau indivizii cu aderență scăzută la terapie. Prin urmare, este crucial să avem psihologi și psihiatri ca parte a echipei de TH pentru a ameliora calitatea vieții și perspectivele de supraviețuire pentru acești pacienți [17, 18, 22, 23]. Mai multe studii au demonstrat importanța sprijinului social în obținerea unor rezultate mai bune în supraviețuirea TH și aderarea la regimul terapeutic [17, 18, 26, 30, 36].

În concluzie, este esențial să cunoaștem următoarele:

1. Complicațiile metabolice după transplantul de organe solide includ DZ post-transplant, BFSMA, dislipidemia și obezitatea.

2. Factorii de risc care favorizează sindromul metabolic includ: vârsta, creșterea ponderală post-TH, absența exercițiilor fizice, etnia, factorii genetici, infecția virală cu hepatita C, citomegalovirusul.

3. Toate imunosupresoarele de menținere a grefei (glucocorticoizi, inhibitori de calcineurină, inhibitori de mTOR) cresc riscul de boli metabolice, prin diferite mecanisme.

4. Supraviețuirea pe termen lung post-transplant este afectată semnificativ de complicațiile metabolice, care se dezvoltă la majoritatea primitorilor de transplant.

5. Complicațiile metabolice influențează semnificativ atât supraviețuirea grefei, cât și a pacientului, în special cu risc crescut de mortalitate cardiovasculară și malignizare.

6. Exercițiul fizic în perioada post-TH este sigur, fiind recomandată o combinație de antrenament aerob plus rezistență la un nivel de intensitate moderat până la maximal, de 3-5 ori pe săptămână, conform Ghidurilor Societăților Europene de Transplant [1; 4; 9; 14; 15; 18; 20; 24; 34].

Concluzii

Tulburările metabolice la pacienții supuși TH (în special pentru cei cu BFSMA) reprezintă principala provocare pentru specialiștii în transplant datorită impactului asupra rezultatului pe termen lung. Respectarea și monitorizarea unei diete hipocalorice, recomandate de către nutriționiști, programele de exerciții fizice structurate ar trebui recomandate și implementate în cazul tuturor primitorilor de TH atât pentru prevenirea, cât și pentru tratamentul tulburărilor metabolice. O abordare personalizată în utilizarea medicamentelor imunosupresoare este un punct principal pentru a evita riscul de rejeț și riscurile metabolice. Adoptarea unui stil de viață corect și sprijinul psihosocial pot ajuta beneficiarii de TH să obțină o calitate mai bună a vieții, o morbiditate și mortalitate mai scăzută.

Declarația de finanțare

Lucrarea este publicată în cadrul Proiectului instituțional, Subproiectul „Interacțiuni metabolice, nutriționale și psihosociale în boala ficatului steatotic asociată disfuncției metabolice, rolul principiilor bioetice în managementul bolnavilor”.

Bibliografie

1. AMIRHOSSEIN, AZHIE, SHETH, PRIYA, HAMMAD, AHMED et al. Metabolic Complications in Liver Transplantation Recipients: How We Can Optimize Long-Term Survival. *Liver Transpl.* 2021 Oct;27(10):1468-1478.doi: 10.1002/lt.26219.
2. AHMED, S., H, BIDDLE, K., AUGUSTINE, T., AZMI, S. Post-transplantation diabetes mellitus. *Diabetes Ther.* 2020;11(4):779-801.
3. ANASTACIO, L. R., FERREIRA, L. G., RIBEIRO, H.S. et al. Sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity in liver transplantation: a body composition prospective study. *Arq Bras Cir Dig.* 2019 Apr 29;32(2):e1434. doi:10.1590/0102-672020190001e1434
4. ANASTACIO, L.R., LIMA, A. S., TOULSON DAVIS-SON., CORREIA, M.I. Metabolic syndrome and its components after liver transplantation: incidence, prevalence, risk factors, and implications. *Clin Nutr.* 2010;29(2):175-179.
5. ASRANI, S. K., SARACINO, G., O'LEARY, J.G., GONZALEZ, S., KIM, P.T. et al. Recipient characteristics and morbidity and mortality after liver transplantation. *J. Hepatol.* 2018 Jul;69(1):43-50. doi: 10.1016/j.jhep.2018.02.004.
6. BATSI, J.A., VILLAREAL, D.T. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Sep;14(9):513-537. doi:10.1038/s41574-018-0062-9.
7. BECKMANN, S., DENHAERYNCK, K., STAMPF, S. et al. New-onset obesity after liver transplantation-outcomes and risk factors: the Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Int.* 2018 Nov;31(11):1254-1267. doi: 10.1111/tri.13308.
8. BRODOSI, L., PETTA, S., PETRONI, M.L., MARCHESINI, G. et al. Management of Diabetes in Candidates for Liver Transplantation and in Transplant Recipients. *Transplantation.* 2022 Mar 1;106(3):462-478. doi: 10.1097/TP.0000000000003867.
9. DADLANI, A., LEE, T.-H. Management of metabolic syndrome after liver transplant. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2023 May 16;21(6):155-159. doi:10.1097/CLD.0000000000000040
10. DARENDELILER, F. IUGR: Genetic influences, metabolic problems, environmental associations/triggers, current and future management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jun;33(3):101260. doi: 10.1016/j.beem.2019.01.001.
11. DELGADO-LISTA, J., ALCALA-DIAZ, J.F., TORRES-PEÑA, J.D., QUINTANA-NAVARRO et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIO-PREV): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2022 May 14;399(10338):1876-1885. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00122-2.
12. DI STEFANO, C., VANNI, E., MIRABELLA, S. et al. Risk factors for hypertension after liver transplantation. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2018, 12, 220-229.[
13. DUNN, M.A., ROGAL, S.H. S., ROJO, A.D., et al. Physical Function, Physical Activity, and Quality of Life After Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 May;26(5):702-708. doi:10.1002/lt.25742
14. FILIPPO GABRIELLI, LUCIA GOLFIERI, FABIO NASCIMBENI, PIETRO ANDREONE et al. Metabolic Disorders in Liver Transplant Recipients: The State of the Art J.

- Clin. Med. 2024, 13, 1014. <https://doi.org/10.3390/jcm13041014> <https://www.mdpi.com/journal/jcm>
15. GITTO, S.; FALCINI, M., MARRA, F. MEDITRA Research Group. Metabolic Disorders After Liver Transplantation. *Metab Syndr Relat Disord*. 2021 Mar;19(2):65-69. doi: 10.1089/met.2020.0068.
 16. GITTO, S., MANNELLI, N., TASSI, A., GABRIELLI, F. et al. Liver transplantation and nonalcoholic steatohepatitis: the state of the art. *Metab Target Organ Damage* 2022;2:7 <https://dx.doi.org/10.20517/mtod.2022>.
 17. GOLFERI, L., GITTO, S., VUKOTIC, R., ANDREONE, P. et al. Impact of psychosocial status on liver transplant process. *Ann Hepatol*. 2019 Nov-Dec;18(6):804-809. doi: 10.1016/j.aohep.2019.06.011.
 18. HAN, MAT., OLIVO, R., CHOI, C.J., PYRSOPOULOS, N. De novo and recurrence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease after liver transplantation. *World J Hepatol*. 2021 Dec 27;13(12):1991-2004. doi: 10.4254/wjh.v13.i12.1991
 19. JENSSEN, T., HARTMANN, A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Mar;15(3):172-188. doi: 10.1038/s41574-018-0137-7.
 20. JIMÉNEZ-PÉREZ M., GONZÁLEZ-GRANDE, R., OMONTE GUZMÁN, E., AMO TRILLO V. et al. Metabolic complications in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul 28; 22(28):6416-6423. doi:10.3748/wjg.v22.i28.6416
 21. KHUSH, K. K., CHERIKH, W.S., CHAMBERS, D.C. et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(10):1056-1066.
 22. LAISH, I., BRAUN, M., MOR, E., SULKES, J. et al. Metabolic Syndrome in Liver Transplant Recipients: Prevalence, Risk Factors, and Association with Cardiovascular Events. *Liver Transplant*. *Liver Transpl*. 2011 Jan;17(1):15-22. doi: 10.1002/lt.22198.
 23. MAGISTRI, P., MARZI, L., GUERZONI, S., VANDELLI, M. et al. Impact of a Multidisciplinary Team on Alcohol Recidivism and Survival After Liver Transplant for Alcoholic Disease. *Transplant Proc*. 2019 Jan-Feb;51(1):187-189. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.212.
 24. MAMATHA, BHAT., SHIRINE, E., USMANI, AMIRHOSSEIN AZHIE. et al. Metabolic Consequences of Solid Organ Transplantation. *Endocr Rev*. 2021 Mar 15;42(2):171-197. doi: 10.1210/edrv/bnaa030.
 25. NAIR, S., VERMA, S., THULUVATH, P. J. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology*. 2002;35(1):105-109.
 26. ODENWALD, M.A., ROTH, H.F., RETICKER, A., SEGOVIA, M. et al. Evolving challenges with long-term care of liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 2023 Oct;37(10):e15085. doi: 10.1111/ctr.15085.
 27. RICHARDS, J., GUNSON, B., JOHNSON, J., NEUBERGER, J. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int*. 2005 Apr;18(4):461-466. doi: 10.1111/j.1432-2277.2004.00067
 28. ROCCARO, G.A., GOLDBERG, D.S., HWANG, W.-T., JUDY, R. et al. Sustained Posttransplantation Diabetes Is Associated With Long-Term Major Cardiovascular Events Following Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2018 Jan;18(1):207-215. doi: 10.1111/ajt.14401.
 29. ROMANOWSKI, M., DZIEDZIEJKO, V., MACIEJEWSKA-KARLOWSKA, A., et al. Adiponectin and leptin gene polymorphisms in patients with post-transplant diabetes mellitus. *Pharmacogenomics*. 2015;16(11):1243-51. doi: 10.2217/pgs.15.71.
 30. SAVIOL, G., SURBONE, S., GIOV, I. et al. Early development of metabolic syndrome in patients subjected to lung transplantation. *Clin Transplant*. 2013 May-Jun;27(3):E237-43. doi: 10.1111/ctr.12098
 31. SHIVASWAMY, V., BOERNER, B., LARSEN, J. Post-transplant diabetes mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes. *Endocr Rev*. 2016 Feb;37(1):37-61. doi: 10.1210/er.2015-1084.
 32. SILVA, A. C., NOGUEIRA, P., MACHADO, M.V. Hepatic steatosis after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl*. 2023 Apr 1;29(4):431-448. doi: 10.1097/LVT.000000000000060
 33. SMITH, U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest*. 2015 May 1;125(5):1790-1792. doi:10.1172/JCI81507
 34. SPIRITOS, Z., ABDELMALEK, M. F. Metabolic syndrome following liver transplantation in nonalcoholic steatohepatitis. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan 5;6:13. doi: 10.21037/tgh.2020.02.07
 35. TONG, M.-S., CHAI, H.-T., LIU, W.-H., CHEN, C.-L. et al. Prevalence of hypertension after living-donor liver transplantation: a prospective study. *Transplant Proc*. 2015 Mar;47(2):445-50. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.10.05
 36. VARSHNEY, M., DHINGRA, K., CHOUDHURY, A. Psychosocial Assessment and Management-related Issues Among Liver Transplant Recipients. *J Clin Exp Hepatol*. 2024 Jan-Feb;14(1):101261. doi: 10.1016/j.jceh.2023.07.414
 37. VAUGHN, V. M., CRON, D. C., TERJIMANIAN, M. N. et al. Analytic morphomics identifies predictors of new-onset diabetes after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2015 May;29(5):458-64. doi: 10.1111/ctr.12537.
 38. VILLERET, F., DHARANCY, S., ERARD, D., ABERGEL, A. et al. Inevitability of disease recurrence after liver transplantation for NAFLD cirrhosis. *JHEP Rep*. 2023 Jan 3;5(3):100668. doi:10.1016/j.jhepr.2022.100668.
 39. VON DÜRING, M. E., JENSSEN, T., BOLLERSLEV, J., ÅSBERG, O., et al. Visceral fat is strongly associated with post-transplant diabetes mellitus and glucose metabolism 1 year after kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2017 Jan;31(1). doi: 10.1111/ctr.12869
 40. YANG, C., JIA, X., WANG, Y., FAN, J. et al. Trends and influence factors in the prevalence, intervention, and control of metabolic syndrome among US adults, 1999-2018. *BMC Geriatr*. 2022 Dec 19;22(1):979. doi: 10.1186/s12877-022-03672-6.

Autor corespondent:

Natalia Taran, cercetător științific superior,
tel: +37379257616,
e-mail: natalia.taran@usmf.md

HAMARTOAMELE BILIARE CA FACTORI DE CONFUZIE ÎN EVALUAREA NON-INVAZIVĂ A FIBROZEI HEPATICE

CZU: [616.36-006.39+616.36-002.17]-07

Eugen TCACIUC¹, Elina BERLIBA¹,
Mariana OUȘ-CEBOTAR²,
Cătălina OLARU-STĂVILĂ¹, Nicoleta COSTIN¹,
Felicia SECRIERU¹

¹Disciplina de gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

²IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).31](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).31)

Rezumat

Hamartomele biliare reprezintă malformații hepatice benigne, dispersate în parenchim, care de obicei sunt asimptomatice. Totuși, dilemele diagnostice pe care le pot cauza argumentează necesitatea studierii aprofundate a acestora. Prezentul articol are scopul descrierii cazului clinic al unui bărbat de 55 de ani cu hamartome biliare diagnosticat inițial, în mod eronat, cu fibroză hepatică în baza elastografiei. În acest scop au fost utilizate dosarul medical al pacientului, analizele de laborator, investigațiile imagistice și histopatologice ale acestuia. Aceuzele ce l-au motivat să se adreseze după ajutor medical erau foarte nespecifice: disconfort abdominal, balonări și astenie generală, iar evaluările paraclinice rămăneau mult timp ambigue, sugerând o fibroză hepatică progresivă. În cadrul examenului histopatologic al țesutului hepatic prelevat de la pacient nu s-au depistat semne de fibroză, dar a fost pusă în evidență prezența hamartomelor biliare, care s-au dovedit a fi cauza supraestimării anterioare a fibrozei. Ulterior s-a efectuat colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică cu substanță de contrast pentru aprecierea dimensiunii hamartomelor (sub 4 mm) și diseminarea formațiunilor la nivel hepatic (segmentele VI și VIII). Rezultatele obținute ne permit să concluzionăm că hamartomele biliare sunt leziuni hepatice mici, care rareori afectează semnificativ starea de sănătate a pacientului, însă a căror identificare poate fi o provocare din cauza tabloului clinic nespecific și a prezentării imagistice echivoce. Odată stabilit, acest diagnostic impune vigilență maximă în managementul pacientului din cauza riscului de transformare malignă.

Cuvinte-cheie: hamartom biliar, boli cronice hepatice, fibroză hepatică

Summary

Biliary hamartomas as confounding factors in the non-invasive assessment of liver fibrosis

Biliary hamartomas are benign hepatic malformations scattered throughout the parenchyma, which are usually asymptomatic. However, the diagnostic dilemmas they may cause justify the need for their thorough investigation. The aim of this article is to present the clinical case of a 55-year-old man with biliary hamartomas who was initially misdiagnosed with hepatic fibrosis based on elastography findings. For this purpose we used patient's medical records, laboratory tests, imaging studies, and histopathological evaluations. The symptoms that led the patient to seek medical attention were very nonspecific: abdominal discomfort, bloating, and general fatigue. Paraclinical assessments remained inconclusive for a long time, suggesting progressive liver fibrosis. However, histopathological examination of hepatic tissue revealed no signs of fibrosis but confirmed the presence of biliary hamartomas,

which were found to be the cause of the previous overestimation of fibrosis. Subsequently, contrast-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography was performed to assess the size (less than 4 mm) and hepatic distribution (segments VI and VIII) of the hamartomas. These findings allow us to conclude that biliary hamartomas are small hepatic lesions that rarely have a significant impact on the patient's health, but their identification can be challenging due to the nonspecific clinical presentation and equivocal imaging features. Once diagnosed, careful monitoring is essential due to the potential risk of malignant transformation.

Keywords: biliary hamartoma, chronic liver disease, liver fibrosis

Резюме

Билиарные гамартомы как факторы, искажающие неинвазивную оценку фиброза печени

Билиарные гамартомы представляют собой доброкачественные мальформации развития печени, которые, как правило, протекают бессимптомно. Тем не менее, диагностические затруднения, которые они могут вызывать, оправдывают необходимость их тщательного изучения. Цель нашей статьи это описание клинического случая 55-летнего мужчины с билиарными гамартомами, которому первоначально ошибочно был поставлен диагноз печёночного фиброза на основании данных эластографии. Для этого были использованы данные медицинского обследования пациента, лабораторные анализы, результаты лучевой и гистопатологической диагностики. Жалобы, с которыми пациент обратился за медицинской помощью, были крайне неспецифическими: дискомфорт в животе, вздутие и общая слабость. Параклинические обследования в течение длительного времени оставались неоднозначными и указывали на прогрессирующий фиброз печени. Однако при гистопатологическом исследовании печёночной ткани признаки фиброза не были обнаружены, но были выявлены билиарные гамартомы, которые и послужили причиной избыточной оценки степени фиброза. Впоследствии была проведена магнитно-резонансная холангиопанкреатография с контрастированием для оценки размеров гамартом (менее 4 мм) и их распределения в печени (сегменты VI и VIII). Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что билиарные гамартомы это мелкие образования в печени, которые редко оказывают значительное влияние на здоровье пациента, однако их идентификация может представлять собой диагностическую задачу из-за неспецифичной клинической картины и неоднозначной визуализации. После поста-

новки диагноза необходима повышенная бдительность в ведении пациента в связи с риском злокачественной трансформации.

Ключевые слова: билиарные гамартомы, хроническое заболевание печени, фиброз печени

Introducere

Hamartomul reprezintă a masă de țesut dezorganizat, dar de natură benignă, care se poate forma practic la nivelul oricărui organ: splină, ficat, pancreas, plămâni, hipotalamus etc. [1]. Tipul biliar reprezintă o aglomerare haotică de ducturi biliare mici dilatate chistic, eventual îmbibate cu bilă, în cadrul unei strome fibroase. Macroscopic acestea reprezintă niște noduli albicioși sau cenușii, bine delimitați, fără capsule, dispersați în toți lobii hepatici [2]. Fiind asimptomatice, de regulă, obișnuiesc a fi depistate accidental în cadrul investigațiilor imagistice. De menționat, însă, faptul că în cazuri exclusive este posibilă transformarea malignă a acestora. Importanța diagnosticării corecte a hamartoamelor biliare ține și de diferențierea acestora în practica clinică de metastaze hepatice, microabcese, fibroză sau, foarte rar, unele boli polichistice hepatice [2].

Scopul lucrării a constat în prezentarea cazului clinic al unui pacient cu hamartoame biliare, diagnosticat inițial eronat cu fibroză hepatică avansată, pentru evidențierea importanței identificării acestor formațiuni și evitarea confuziilor legate de diagnosticul diferențial.

Materiale și metode

Au fost utilizate datele din dosarul medical al unui pacient de sex masculin în vârstă de 55 de ani, fără deprinderi nocive, internat în cadrul Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga” din Republica Moldova: analizele de laborator, investigațiile imagistice și histopatologice ale acestuia.

Suplimentar, aspectele tematicii analizate au fost puse în evidență prin metoda analitică, fiind studiate doar publicații științifice scrise în limba engleză în ultimii 15 ani. Articolele de interes au fost căutate în bazele de date PubMed și ResearchGate prin utilizarea cuvintelor-cheie: „hamartom biliar”, „boli cronice hepatice”, „fibroza hepatică”.

Rezultate

Este prezentat cazul clinic al unui bărbat în vârstă de 55 ani, fără deprinderi nocive, al cărui istoric medical nu a relevat intervenții chirurgicale sau alte maladii asociate. Obiectiv, pacientul era supraponderal, greutatea 82 kg, înălțimea 175 cm, având un indice al masei corporale (IMC) 26,78. Prezintă primele semne clinice ale patologiei gastrointesti-

nale începând cu decembrie 2019, acuzând senzație de disconfort în epigastriu și hipocondrul drept, astenie și balonare abdominală postprandială. Motivată de înrăutățirea stării de sănătate, se adresează primar la medicul gastroenterolog pentru o serie de investigații. La examinarea ultrasonografică se evidențiază hepatomegalie moderată (lobul drept 16.8 cm, lobul stâng 9.1 cm), fără date de patologie hepatică avansată. Splina și pancreasul prezintă dimensiuni și structură ecografică în limite normale.

Screeningul hepatitelor virale pune în evidență prezența anticorpilor sumari către antigenul nuclear al virusului B (Anti HBc sum), în timp ce testul cantitativ PCR pentru ADN-ul virusului hepatic B (PCR ADN VHB) relevă un nivel nedetectabil de încărcătură virală. Rigiditatea hepatică determinată prin elastografie tranzitorie (Fibroscan) a fost de 10.3 kPa, ceea ce corespunde gradului de fibroză F3, steatoză S0 după Metavir. Fiind ulterior internat în staționar pentru elucidarea etiologiei maladiei, continuă planul de investigații. În analiza biochimică a sângelui au fost prezente date de sindrom metabolic (dislipidemie mixtă) cu un colesterol total de 5.9 mmol/l (N 0-5.2 mmol/l), trigliceridele 3.1 mmol/l (N 0-1.7 mmol/l), gama glutamil transferaza (GGT) 105 U/l (N 9-64 U/l). La examenul biochimic al sângelui nu se decelează sindrom colestatic sau citolitic. Hemoleucograma – în limitele valorilor de referință.

Pentru a stabili diagnosticul clinic privind datele de fibroză hepatică avansată F3 stabilite la elastografie, s-a efectuat biopsia hepatică transcutanată. Examenul histopatologic a prezentat material biptic din ficat, în care se determină distrofia hidropică și lipidică macroveziculară a hepatocitelor și proliferarea țesutului conjunctiv în jurul centrelor lobulare. Se stabilește următorul diagnostic clinic: Boala ficatului steatozic asociat disfuncției metabolice, faza de steatoză hepatică. Infecție cronică cu hepatită virală B (faza V).

Dispare ulterior din observația medicului gastroenterolog până în anul 2024, când se adresează repetat după ajutor medical, având simptome similare celor din anul 2019, ce au reapărut după utilizarea antiinflamatoarelor nesteroidice, administrate din cauza durerilor la nivelul regiunii lombare a coloanei vertebrale. Periodic acuză disconfort în hipocondrul drept ce nu corelează cu efortul sau alimentația.

În cadrul analizei biochimice a sângelui este prezent sindromul metabolic cu un colesterol total de 6.2 mmol/l, lipoproteine cu densitate mică (LDL colesterol) 4.14 mmol/l (N 0 - 4.11 mmol/l), GGT ușor crescut la 62.8 U/l. Hemoleucograma și coagulograma sunt din nou în limitele valorilor de referință. La fel, se remarcă absența sindromului citolitic și

colestatic în analiza biochimică a sângelui. Markerii tumoralii sunt și ei în limitele valorilor de referință (fiind examinați: antigenul carbohidrat (CA19-9), antigenul carcinoembrionar (CEA) și antigenul specific prostatic (PSA)).

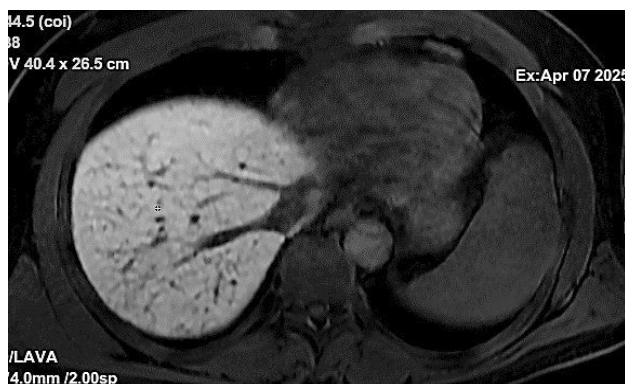
Ultrasonografia abdominală a relevat din nou doar o hepatomegalie moderată (lobul drept 15.9 cm, lobul stâng 8.4 cm). Nu s-au evidențiat leziuni sau schimbări vizibile în cadrul endoscopiei digestive superioare. În baza parametrilor investigați a fost indicat tratament hepatoprotector, gastroprotector, spasmolitic și cu enzime digestive.

În luna februarie 2025 pacientul a fost internat în mod repetat în secția Hepatologie cu acuze de disconfort abdominal în epigastriu cu iradiere în ambii hipocondri, mai accentuat în hipocondrul drept, eructații aeriene, balonări abdominale pronunțate, scădere ponderală (cca 10 kg în 6 luni) și fatigabilitate. Se decide investigarea în mod amplu a pacientului pentru elucidarea cauzei. La examenul ultrasonografic Doppler al sistemului venos portal au fost prezente dereglări hemodinamice minore spre moderate, fără date de hipertensiune portală. Rigiditatea hepatică determinată prin elastografie tranzitorie (Fibroscan) a fost de 11.9 kPa, ce corespunde gradului de fibroză F3, steatoza S0 după Metavir. Videocolonosopia a relevat mucoasa intestinală fără modificări sau leziuni vizibile. Analiza biochimică a sângelui, hemoleucograma, coagulograma, markerii tumoralii au fost din nou în limitele valorilor de referință. Au fost investigați o serie de markeri autoimuni: anticorpi anti-fibră musculară netedă (ASMA), anticorpi anti-mitochondriali M2 (AMA M2), anticorpi împotriva proteinei Sp100, anticorpi împotriva glicoproteinei 210, anticorpi anti-microsomiali ficat-rinichi de tip 1 (Ac antiLKM M1), anticorpi împotriva antigenului solubil hepatic/antigenului pancreatic (Ac antiSLA/LP), anticorpi antinucleari (ANA), anticorpi anti-hepatita

E IgG/IgM, toți înregistrând valori în limitele normei.

În contextul progresării fibrozei hepatice și scăderii în greutate fără o cauză stabilită, pentru precizarea diagnosticului clinic a fost recomandată biopsia hepatică transcutanată cu examinarea histopatologică a piesei. La examenul histopatologic a fost studiat un fragment biopsic alungit cu dimensiunea de 14 mm, descrierea fiind următoarea: leziune cu aspect unifocal de dimensiune mică, constituită din ducturi numeroase mici și medii, dilatate, tapetate de epiteliu aplatizat, delimitate de o stromă densă colagenică, inclusiv reacție ductulară. În parenchim se determină 3 tracturi portale, dintre care unul este incomplet, prezintă infiltrat inflamator limfocitar ușor crescut, difuz. Se determină steatoză macroveziculară <5%, multipli nuclei glicogenizați (reactiv), citoplasma granulară, eozinofilă. Concluzie: Tabloul histopatologic prezintă modificări histopatologice compatibile cu diagnosticul de Hamartom incidental al ductelor biliare / von Meyenburg complex, 0.2 cm, fără atipie, fără malignitate.

După cca o lună, pacientul a fost investigat imagistic, efectuând colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică cu substanță de contrast pentru aprecierea dimensiunii hamartoamelor, diseminarea formațiunilor la nivel hepatic și stabilirea diagnosticului diferențial cu formațiuni de etiologie malignă. Această investigație a evidențiat modificări indurativ-fibrotice cu aspect reticular difuz neuniform în tot parenchimul hepatic, fără delimitare certă de noduli regeneratori la momentul investigației (Figura 1 A, B); unice leziuni microchistice < 4 mm, în SVIII și SVI hepatic, fără semne de malignitate, sugestiv mici hamartoame biliare (Figurile 2, 3); steatoză hepatică de grad ușor; hepatosplenomegalie ușoară; ducturile biliare intra/extrahepatice nedilatate, cu excreția hepatobiliară în timp util, indicând funcția hepatică păstrată; degenerare lipidică moderat avan-



A.



B.

Figura 1. Aspectul parenchimului hepatic investigat prin rezonanță magnetică în regim colangiopancreatografic. **A, B** - modificări indurativ-fibrotice cu aspect reticular difuz neuniform în tot parenchimul hepatic, fără delimitare certă de noduli regeneratori.

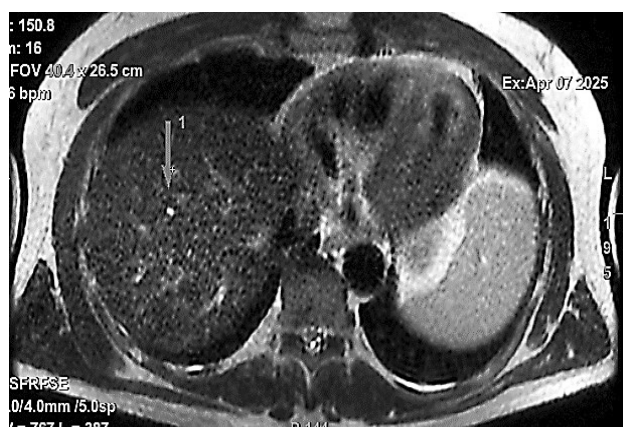


Figura 2. Hamartom biliar în segmentul VIII hepatic. Leziune microchistică < 4mm, în S VIII hepatic, circumscripă, fără restricție, cu accelerarea difuziei, fără intensificare post-contrast, fără semne de malignitate

sată a pancreasului, cu accent la nivel de corp/coadă; chisturi renale tip 1 Bosniak bilateral, < 18 mm pe dreapta, < 9 mm pe stânga. Diagnostic: rezultatele au fost compatibile cu un hamartom biliar în baza aspectului morfologic.

Discuții

Hamartoamele biliare, numite uneori și complexe Von Meyenburg, reprezintă niște leziuni de natură benignă ale ducturilor biliare [3]. Termenul „hamartom” se presupune a avea rădăcinile în limba greacă, fiind o combinație dintre „hamartia”, care semnifică greșeală, defect, și „oma” – tumoare [4]. Un studiu metaanalitic vast din 2022 remarcă o ușoară predominare a sexului masculin în rândul celor diagnosticați cu hamartoame biliare – 63,3%, deși alți autori sunt de părere că acestea afectează ambele sexe în egală măsură [5]. Se apreciază că, indiferent de rasă, vârsta medie a pacienților la momentul diagnosticului este cuprinsă între 40 și 70 de ani, pacientul descris în acest articol fiind un bărbat de 55 de ani, adică reprezentând un caz clasic din punct de vedere epidemiologic [1]. Este greu de apreciat incidența acestor leziuni în populația generală din cauza gradului înalt de subdiagnosticare drept rezultat atât al tabloului clinic șters și nespecific, cât și al prezentării imagistice, deseori, ambiguă. În cadrul autopsiilor, hamartoamele biliare se depistează în 0,6-2,8% din cazuri [6].

Ele fac parte din spectrul patologiilor hepatice fibropolichistice, cauza lor fiind evoluția greșită a ducturilor biliare embrionare [5, 7]. Formarea căilor biliare intrahepatice este inițiată în a 8-a săptămână de gestație, începând cu hilul hepatic spre periferie, alături de ramurile venei porte. Se cunosc doi factori de transcripție: factorul nuclear hepatocitar 6 (HNF6) și factorul nuclear hepatocitar 1 β (HNF1 β), ale

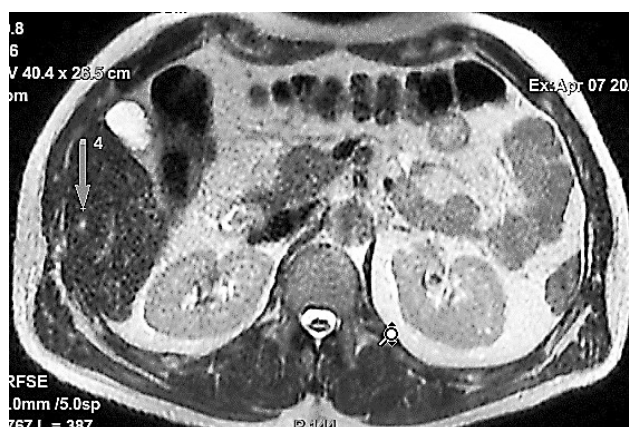


Figura 3. Hamartom biliar în segmentul VI hepatic. Leziune microchistică < 4mm, în S VI hepatic, circumscripă, fără restricție, cu accelerarea difuziei, fără intensificare post-contrast, fără semne de malignitate

căror mutații ar putea fi cauza erorilor maturizării căilor biliare mici, ei fiind implicați în procesele de diferențiere a hepatoblaștilor în celule biliare, polarizare apico-bazală a celor din urmă și ciliogeneză [8].

Dimensiunile hamartoamelor biliare sunt cuprinse între 1 și 15 mm, în 53,2% cazuri dimensiunile acestor leziuni fiind de 1 cm [6, 9]. Mărimile mici și caracterul benign al acestor formațiuni le fac deseori practic asimptomatice, rareori provocând durere abdominală, icter sclero-tegumentar sau febră (din cauza compresiei externe a căilor biliare sau a infectării hamartoamelor cu inflamație secundară), motivând pacienții să se adreseze după ajutor medical [9]. Aceste acuze s-au regăsit doar parțial la pacientul descris de noi, el prezentându-se mai degrabă cu disconfort decât dureri abdominale, însoțite de balonări și astenie generală.

În cadrul examenului biochimic al sângelui, în unele cazuri, hamartoamele biliare pot cauza o elevare modestă a transaminazelor hepatice alături de un sindrom colestatic ușor, hemoleucograma și coagulograma rămânând în limitele valorilor de referință [9]. La acest capitol, pacientul raportat la fel se încadrează doar parțial: atât în ambulator, cât și în staționar, acesta nu a prezentat modificări patologice în cadrul analizei generale de sânge și a profilului de coagulare. Markerii specifici citolizei și colestazei hepatice erau și ei normali, înregistrându-se doar ușoare elevări ale GGT și colesterolului total.

De menționat că identificarea hamartoamelor căilor biliare în cadrul investigațiilor imagistice are o rată de succes de doar 1,0% [2]. Ultrasonografia abdominală oferă date nespecifice – hamartoamele biliare au aspectul unor micronoduli hipoecogeni (50%), hiperecogeni (21,7%) sau de ecogenitate mixtă (28,3%), care adeseori creează artefacte în coada de cometă, fiind confundate cu calcificări intrahepatice

[8, 9]. În cazul pacientului nostru, ultrasonografiile abdominale repetate, în general, nu au evidențiat nicio formațiune hepatică. În cadrul tomografiei computerizate abdominale, hamartoamele sunt descrise drept niște leziuni rotunde, care nu captează substanța de contrast, rămânând hipodense în toate fazele [8]. Întrucât, de obicei, ele reprezintă niște leziuni mici diseminate în parenchimul ficatului, la etapa inițială acestea sunt deseori confundate cu metastazele hepatice [7]. Introducerea în practică a investigației prin rezonanță magnetică, datorită unei diferențieri net superioare a țesuturilor moi, a permis evitarea acestei confuzii: complexe de von Meyenburg au aspectul unor formațiuni hipointense în T1 și hiperintense în T2, cu contur net (acesta fiind un element-cheie: au intensitate mare de semnal, similară cu cea a lichidului cefalorahidian). Întrucât ele nu comunică direct cu căile biliare intrahepatice, aspectul căilor biliare intra- și extrahepatice e normal, iar administrarea substanței de contrast ce se excretă în bilă permite diagnosticul cert [8, 10]. În cazul pacientului prezentat în acest articol, colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică, cu administrare de substanță de contrast, a evidențiat aspectul normal al căilor biliare intrahepatice, alături de unice leziuni microchistice sub 4 mm, în S8 și S6 hepatic, fără semne de malignitate și fără intensificare post-contrast. Identificarea particularităților imagistice certe este uneori suficientă pentru diagnostic [12]. Mai des însă este necesară concluzia histopatologică.

În 1918, medicul elvețian Von Meyenburg a fost primul care a descris hamartoamele biliare din punct de vedere morfopatologic [7]. Acestea sunt formate din structuri biliare dilatate, cu aspect chistic, dezorganizate, dar fără semne de atipie, cu multiple anastomoze intercomunicante, susținute de o stromă fibroasă de collagen [3]. Deseori se observă și un infiltrat inflamator limfocitar perilezional [11]. Clasificarea histologică a hamartoamelor se bazează pe densitatea leziunii sau, în alte cuvinte, gradul de dilatare al ducturilor biliare din cadrul formațiunii: tip 1 – căi biliare înguste, hamartom predominant solid; tip 2 – intermediar; tip 3 – căi biliare cu grad de dilatare chistică înalt [2]. Probele de țesut hepatic prelevate de la pacientul prezentat s-au caracterizat prin identificarea unei leziuni cu aspect unifocal de dimensiune mică, constituită din ducturi numeroși mici și medii, dilatați, tapetați cu epiteliu aplatizat, delimitați de o stromă densă colagenică, aceste modificări histopatologice fiind compatibile cu diagnosticul de hamartom al ducturilor biliare.

Amintim că în cazul clinic raportat, motivul de îngrijorare îl reprezenta agravarea în timp a fibrozei hepatice apreciate elastografic (de la 10,3 kPa la 11,9 kPa), fără o cauză bine determinată. În același timp, însă,

specialiștii morfopatologi nu au observat semne de fibroză hepatică în cadrul pieselor histologice studiate, identificând hamartoame biliare. Actualmente, este demonstrat faptul că hemangioamele hepatice pot cauza deseori valori exagerate ale fibrozei hepatice apreciate elastografic [1]. În prezent nu există studii care ar demonstra direct influența hamartoamelor biliare asupra diagnosticelor fals-pozitive de fibroză hepatică apreciate prin metoda FibroScan. Totuși, putem presupune că densitatea diferită a acestor leziuni față de parenchimul hepatic înconjurător poate modifica proprietățile mecanice ale acestuia, similar hemangioamelor, afectând propagarea undei elastice și determinând astfel valori artificial crescute ale fibrozei. Astfel, recomandabil ar fi aprecierea ecogenității hepatice și gradului de fibroză în mai multe zone ale ficatului cu evidențierea unei valori medii [12].

Cât privește evoluția acestei patologii, rareori hamartoamele pot fi supuse transformării maligne, fapt observat odată cu creșterea în dimensiuni a leziunii și micșorarea densității acesteia [2, 9]. De aceea, pacienții la care au fost depistate hamartoame biliare trebuie reevaluați periodic pe termen lung. Menționăm că actualmente nu există protocoale standardizate de monitorizare a hamartoamelor biliare, managementul fiind strict individualizat [9].

Concluzii

Hamartoamele biliare sunt malformații benigne mici la nivel hepatic, care, de regulă, nu afectează starea generală de sănătate a pacientului. În cazul clinic prezentat, notabil este faptul că fibroza hepatică apreciată elastografic era eronat supraestimată din cauza prezenței hamartoamelor biliare care alterează propagarea undelor elastice în parenchim. Astfel, subliniem faptul că stabilirea diagnosticului implică o colaborare strânsă între specialiștii din domeniul gastroenterologiei, imagisticii medicale și morfopatologiei. Odată diagnosticați, acești pacienți trebuie reevaluați periodic din cauza riscului de malignizare a hamartoamelor biliare.

Lista abrevierilor utilizate

Ac antiHBc sum – anticorpi sumari către antigenul nuclear al virusului hepatitei B;
Ac anti-LKM M1 – anticorpi anti-microsomiali ficat-rinichi de tip 1;
Ac antiSLA/LP – anticorpi împotriva antigenului solubil tic/antigenului pancreatic;
AMA M2 – anticorpi anti-mitocondriali;
ANA – anticorpi antinucleari;
CA 19-9 – antigen carbohidrat;
CEA – antigen carcinoembrionar;
GGT – gama glutamil transferaza;

Ig G – imunoglobulina G;
 Ig M – imunoglobulina M;
 IMC – indice al masei corporale;
 HBsAg – antigenul de suprafață al virusului hepatitei B;
 HNF1 β – factor nuclear hepatocitar 1 beta;
 HNF6 – factor nuclear hepatocitar 6;
 LDL – lipoproteine cu densitate mică;
 PCR – reacție de polimerizare în lanț;
 PCR ADN VHB – test cantitativ PCR al acidului dezoxiribonucleic al virusului hepatitei B

Declarație de conflict de interese

Autorii declară că nu există conflicte de interese cu privire la scrierea și publicarea acestui articol.

Bibliografie

1. ALI, S.A., MULITA, F. Hamartoma. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023, Mar. PMID: 32965969.
2. TENG, S., SHIN, J., HUANG, J. An unusual polynodular liver disease: Multiple biliary hamartoma. In: *Advances in Digestive Medicine*. 2014, Vol. 2, pp. 37-40. doi:10.1016/j.aidm.2014.03.008.
3. TORBESON, M. S. Hamartomas and malformations of the liver. In: *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2019, vol. 36, pp: 39-47, doi: 10.1053/j.semmp.2018.11.005.
4. LUNDEEN, K.S. et al. Pulmonary Hamartoma. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024, Aug. PMID: 30969628.
5. SINGH, Y. et al. Rare liver tumor: symptomatic giant von Meyenburg complex. In: *Journal of Surgical Case Reports*. Vol. 2016(11): rjw195. doi: 10.1093/jscr/rjw195. PMID: 28068648; PMCID: PMC5221604.
6. ANASS, H., NASSIRA, K., ASMAE, A., et al. Biliary hamartoma: a report of two cases. In: *Pan African Medical Journal*. 2022, 42(57). doi: 10.11604/pamj.2022.42.57.29748.
7. MARTIN, D.R., KALB, B., SARMIENTO, J.M. et al. Giant and complicated variants of cystic bile duct hamartomas of the liver: MRI findings and pathological correlations. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010 Apr, nr. 31(4), pp.903-911. doi: 10.1002/jmri.22113. PMID: 20373435.
8. PECH, L., FAVELIER, S., FALCOZ, M.T. et al. Imaging of Von Meyenburg complexes. In: *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2016 Aprilie, nr. 97(4), pp. 401-409. PMID: 26522945. doi: 10.1016/j.diii.2015.05.012.
9. SHEIKH, A.E. et al. Biliary Duct Hamartomas: A Systematic Review. In: *Cureus*. 2022, nr. 14(5): e25361. doi: 10.7759/cureus.25361.
10. LEITER HERRAN, F. et al. Hamartomas from head to toe: an imaging overview. In: *British Journal of Radiology*. 2017 Mar, Vol. 90 (1071): 20160607. doi: 10.1259/bjr.20160607. PMID: 27936889; PMCID: PMC5601532.
11. BARBOI, O.B., GHEORGHE-MOISIL, L., ALBU-SODA, A. et al. Biliary Hamartoma. In: *Clujul Medical Journal*. 2013, nr. 86(4), pp. 383-384. PMID: 26527984; PMCID: PMC4462460.
12. AALAEI-ANDABILI, S.H., MEHRNOUSH, L., SALIMI, S. et al. Liver Hemangioma Might Lead to overestimation of Liver Fibrosis by Fibroscan; A Missed Issue in Two Cases. In: *Hepatitis Monthly*. 2012, nr. 12(6), pp. 408-410. PMID: 22879831. PMCID: PMC3412558.

Autor corespondent:

Nicoleta Costin, medic rezident,
 Disciplina de gastroenterologie,
 IP USMF Nicolae Testemițanu,
 tel.: +373068095705,
 e-mail: nnnvnnv99@gmail.com

VOCEA TĂCUTĂ A FICATULUI ÎNTR-O BOALĂ SISTEMICĂ. STUDIUL DE CAZ ÎN SARCOIDOZA HEPATICĂ

Eugen TCACIUC¹, Elina BERLIBA¹,
Cătălina OLARU-STĂVILĂ¹,
Mariana OUȘ-CEBOTAR², Ana Maria BĂDĂRĂU¹,
Iulia BREGA¹

¹Disciplina de gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).32](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).32)

Rezumat

Sarcoidoza este o patologie inflamatorie sistemică, de etiologie idiopatică, care în cazuri atipice poate afecta ficatul. Manifestările clinice și paraclinice șterse, variate deseori îi derutează pe clinicieni în stabilirea corectă a diagnosticului. Standardul de aur este biopsia hepatică cu histologie, având un rol crucial în diagnostic. Este raportat cazul unei paciente în vârstă de 43 de ani internată în secția hepatologie cu dureri persistente în hipocondrul drept, fatigabilitate. Biochimic s-a depistat sindromul citolitic, colestatic, iar în hemoleucogramă sindromul anemic și trombocitoză. Markerii hepatici virali, tumorali și autoimuni au fost în limitele valorilor de referință. Ecografic și la Tomografia Computerizată (CT) a abdomenului s-a obiectivat hepatomegalie. Au fost excluse date de hemoblastoză. Diagnosticul de sarcoidoză hepatică a fost stabilit la examenul histologic. S-a efectuat Tomografia Computerizată a toracelui, având în vedere asocierea frecventă cu sarcoidoza pulmonară, decelându-se imagistic limfadenopatia mediastinală. Ulterior, managementul pacientei a fost preluat de echipa de pneumologi, cu inițierea tratamentului imunosupresor, cu dinamică pozitivă. Cazul raportat este un exemplu de manifestări clinice și paraclinice hepatice inexplicabile. Este importantă prezența unei echipe multidisciplinare pentru a stabili cu exactitate diagnosticul și a începe cât mai rapid tratamentul patogenetic.

Cuvinte-cheie: sarcoidoză hepatică, citoliză, coleastăz, granulom hepatic

Summary

The silent voice of the liver in a systemic disease. Case study of hepatic sarcoidosis

Sarcoidosis is a systemic inflammatory disease of unknown etiology that may, in atypical cases, involve the liver. Hepatic manifestations are often subtle, heterogeneous, and nonspecific, which can mislead clinicians and delay an accurate diagnosis. Liver biopsy with histological examination remains the gold standard for diagnosis, playing a critical role in confirming hepatic sarcoidosis. We report the case of a 43-year-old female patient admitted to the hepatology department with persistent right upper quadrant pain and fatigue. Biochemical analysis revealed a cytolytic and cholestatic pattern, while complete blood count showed anemia and thrombocytosis. Viral, tumor, and autoimmune liver markers were within reference ranges. Abdominal ultrasound and computed tomography (CT) revealed hepatomegaly. Hematologic malignancies were ruled out. The diagnosis of hepatic sarcoidosis was established by histopathological examination of a liver biopsy. Considering the frequent association with pulmonary sarcoidosis, a thoracic CT scan was performed,

which revealed mediastinal lymphadenopathy. The patient was subsequently referred to the pulmonology team, where immunosuppressive therapy was initiated, with favorable clinical and laboratory evolution. This case highlights an unusual presentation of hepatic involvement in systemic sarcoidosis. It underscores the importance of a multidisciplinary approach to achieve timely diagnosis and initiate appropriate pathogenetic treatment, particularly in the presence of unexplained hepatic abnormalities.

Keywords: hepatic sarcoidosis, cytolysis, cholestasis, hepatic granuloma

Резюме

Тихий голос печени при системном заболевании. Клинический случай печёночного саркоидоза

Саркоидоз представляет собой системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, которое в ряде атипичных случаев может затрагивать печень. Клинические и параклинические проявления при печёночном поражении, как правило, неспецифичны, мало выражены и переменны, что затрудняет своевременную постановку диагноза. «Золотым стандартом» остаётся гистологическое исследование печени, играющее ключевую роль в верификации диагноза. В статье представлен случай пациентки 43 лет, госпитализированной в отделение гепатологии с жалобами на длительные боли в правом подреберье и общую слабость. Биохимическое исследование выявило синдром цитолиза и холестаза, а общий анализ крови — анемию и тромбоцитоз. Вирусные маркеры, онкомаркеры и аутоиммунные печёночные антитела находились в пределах нормы. УЗИ и КТ органов брюшной полости выявили гепатомегалию. Гематологическая патология была исключена. Диагноз саркоидоза печени был установлен на основании данных гистологического исследования. С учётом частого сочетания с лёгочным саркоидозом, пациентке была выполнена КТ грудной клетки, на которой визуализировалась медиастинальная лимфаденопатия. Далее ведение больной было передано пульмонологам, которые инициировали иммуносупрессивную терапию с положительной клинико-лабораторной динамикой. Данный клинический случай иллюстрирует редкую и атипичную форму печёночного поражения при системном саркоидозе. Диагностика подобных форм требует комплексного подхода и участия мультидисциплинарной команды специалистов, что позволяет обеспечить своевременное начало патогенетической терапии.

Ключевые слова: саркоидоз печени, цитолитический синдром, холестаз, печёночная гранулёма

Introducere

Sarcoidoza este o patologie inflamatorie sistemică, de etiologie idiopatică, caracterizată printr-o leziune anatomopatologică de tip granulom epitelioid noncazeos. Poate afecta mai multe țesuturi și organe, cel mai des fiind implicat țesutul pulmonar și sistemul limfoid [5]. Localizarea hepatică a bolii, prin prezența granuloamelor, este constatată la circa 50-65% dintre pacienții cu sarcoidoză sistemică [3].

Manifestările clinice apar la doar 5-15% dintre pacienți, majoritatea bolnavilor având un tablou clinic șters, precum febră, sindrom algic abdominal, fatigabilitate sau prurit cutanat, majoritatea totuși fiind asimptomatici [9; 11]. În cazurile severe, boala se poate manifesta prin colestază cronică, prin stricturi ale ductelor biliare, care mimează colangita sclerozantă, icter mecanic prin compresii date de adenopatii în regiunea hilului hepatic sau tromboze ale venelor hepatice. În circa 3-18% dintre cazuri se poate dezvolta hipertensiunea portală (HTP) și ciroza hepatică (CH) [11].

Histopatologic, granuloamele se dispun în spațiul portal sau periportal, însă fără a afecta arhitectura hepatică. Acestea sunt leziuni bine conturate, de 2 tipuri: izolate și confluențe. La bolnavii cu forma severă de evoluție a sarcoidozei hepatice, granuloamele sunt confluențe, ceea ce cauzează fibroza țesutului și HTP. Astfel, HTP apare în urma obstrucției presinusoidale sau a trombozei de venă portă/hepatică, drept consecință a localizării granuloamelor portale [11].

În ceea ce privește afectarea hepatică în sarcoidoză, nu au fost elaborate criterii bine definite pentru stabilirea diagnosticului clinic, ceea ce îngreunează identificarea precoce a cazurilor. La examenul biochimic se constată elevarea enzimelor de colestază, în special gama-glutamil transferazei (GGT) și a fosfatazei alcaline (FA). Creșterea transaminazelor este constatată mai rar. La investigațiile radioimagingice se reliefează hepatomegalie cu formațiuni nodulare hipodense de la 0.5 cm până la 0.8 cm, iar limfadenopatia abdominală, în special cea periportală, a fost observată în 5% dintre cazuri [1; 5]. La Imagistica prin Rezonanță Magnetică (IRM), leziunile nodulare se prezintă prin hiposemnal în T1 și hipersemnal în T2 [6].

Examenul histopatologic reprezintă metoda de referință pentru confirmarea diagnosticului, cu evidențierea granuloamelor epitelioid noncazeoase [1]. Având în vedere că sarcoidoza hepatică izolată este o entitate rară, este necesar de a evalua pacientul și pentru manifestările extrahepatice (pulmonare, ganglionii limfatici intratoracici), inter-

pretând biopsia hepatică în corelație cu un context clinic și paraclinic sugestiv.

Scopul acestui articol este de a sublinia importanța unei abordări multidisciplinare și a unui diagnostic diferențial meticulos în fața unui tablou hepatic nespecific, în contextul unor afecțiuni sistemice, precum sarcoidoza.

Materiale și metode

În continuare examinăm un caz rar pentru Republica Moldova, al unei paciente cu Sarcoidoză hepatică, care s-a prezentat la Clinica de gastroenterologie din cadrul Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, secția Hepatologie, cu un sindrom colestatic sever și simptomatică nespecifică.

Rezultate

Pacienta în vârstă de 43 de ani, internată la Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, secția Hepatologie cu acuze la dureri periodice cu caracter de apăsare în hipocondrul drept, pierdere ponderală de circa 20 kg într-un an, fatigabilitate. La examenul biochimic s-a identificat sindrom citolitic, colestatic, anemic și trombocitoză.

Pacienta fără antecedente patologice personale semnificative până în luna februarie 2024, moment marcat de decesul soțului, a fost evaluată inițial în contextul unui sindrom anxios sever, pentru care urma tratament periodic cu anxiolitice. Având în vedere sindromul anxios marcat, în martie 2025, s-a adresat la medic, cu decelarea unui sindrom citolitic manifestat prin creșterea Aspartataminotransferazei (ASAT) 157 U/L (norma 0-45 U/L), Alanin-aminotransferazei (ALAT) 52.7 U/L (norma 0-35 U/L); elevarea Gama-glutamiltransferazei (GGT) 646 U/L (norma 9-39 U/L); sindrom anemic cu Hemoglobina (Hb) 10.5 g/dl (norma 12-16 g/dl), eritrocite 3.9 uL (norma 3.7-5.0 x10⁶ uL) și trombocitoză – trombocite 655 uL (norma 150-400 x10³ uL). S-a stabilit diagnosticul de Hepatită medicamentoasă, fiind recomandat tratament hepatoprotector, însă fără regresia în dinamică a sindromului citolitic și colestatic. Având în vedere trombocitoza și sindromul anemic grad I, s-a efectuat testarea genetică a JAK2, fiind negativă, astfel, s-a exclus hemoblastoza. Pentru precizarea etiologiei sindromului anemic s-a efectuat endoscopia digestivă superioară (EDS), care a relevat varice esofagiene grad I, iar examinarea colonoscopică a evidențiat prezența hemoroizilor cronici.

Examenul clinic a obiectivat tegumente pale fără stigmathe hepatice, edeme gambiere absente, stabilitate hemodinamică și respiratorie. Abdomenul moale, indolor la palpare. Palpator se aprecia hepatomegalie moderată.

Examenul de laborator a relevat sindrom anemic cu Hb 9.0 g/dl, eritrocite 3.6×10^6 u/L, HCT 29.4%; trombocitoză – trombocite 477×10^3 u/L; sindrom citolitic pe seama ASAT 98.2 U/L; sindrom colestatic cu elevarea Fosfatazei alcaline (FA) 210 U/L (norma 30-120 U/L), GGT 609 U/L, bilirubina și colesterolul fiind în limitele normale. Markerii virali – AgHBS, AntiHBcor sumar, AntiHCV – negativi, iar markerii autoimuni – Anticorpilor Anti ADNdc; Anticorpi Anti Mitocondriali (AMA-M2); Anticorpi Anti Nucleari; Anticorpi Anti PR3 (ANCA), Anti-fosfolipide și markerii tumorali – Alfa-fetoproteina (AFP), antigenul carbohidrat CA 125, antigenul carbohidrat CA 19.9, antigenul carcino-embriionar (CEA) au fost în limitele valorilor de referință.

Examenul ecografic abdominal a relevat hepatomegalie moderată. Având în vedere colestaza persistentă, s-a efectuat Rezonanța Magnetică în regim colangio-pancreatografic (MRCP), care a confirmat sludge-ul biliar. Tomografia computerizată cu contrast a abdomenului efectuată ambulator a pus în evidență hepatomegalie cu semne de steatoză hepatică.

Luând în considerare datele clinico-paraclinice neconcludente, s-a efectuat laparoscopia cu biopsie hepatică. La examenul macroscopic ficatul era mărit pe seama ambilor lobi, marginile rotunjite, aspect steatozic [fig.1].



Figura 1. Examenul macroscopic al ficatului efectuat intraoperator

Examenul histologic a evidențiat multiple granuloame, constituite din necroză centrală, infiltrat limfoplasmocitar abundent și celule gigante multinucleate. Parenchimul adiacent a prezentat modificări distrofice proteice și lipidice. Tabloul histopatologic a fost sugestiv pentru proces infecțios specific sau sarcoidoză.

Pentru a exclude un proces pulmonar s-a efectuat tomografia computerizată a toracelui, care a obiectivat limfadenopatie mediastinală până la 3–4 cm (limfom vs sarcoidoză). S-a solicitat consultația

medicului ftiziopneumolog, care a confirmat diagnosticul de sarcoidoză hepatică, cu recomandarea de a determina nivelul angiotensin convertazei (ACE), care a evidențiat o valoare crescută, de 115 U/L (12–68 U/L).

În evoluție, pacienta a fost internată la Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” cu inițierea tratamentului imunosupresor, cu dinamică pozitivă.

Discuții

Sarcoidoza hepatică, deși raportată în literatură în diverse forme, rămâne o entitate subdiagnosticată în practică, iar prezentarea sa clinică nespecifică poate întârzia stabilirea diagnosticului corect. Cazul prezentat evidențiază o formă rară de manifestare a sarcoidozei sistemice – afectarea hepatică simptomatică, cu sindrom colestatic sever, în absența unei expresii pulmonare evidente la debut.

Deși în trecut sarcoidoza era considerată predominant o boală a tinerilor adulți, cercetările recente au demonstrat că incidența și prevalența acesteia sunt mai ridicate în rândul persoanelor cu vârste cuprinse între 45 și 65 de ani [8]. Această observație corespunde cazului prezentat, în care pacienta de 43 de ani dezvoltă modificări biochimice semnificative ale sarcoidozei hepatice, subliniind necesitatea atenției clinice sporite în această categorie de vârstă. Un studiu retrospectiv, cu durată medie de monitorizare de 49 de luni, care a inclus 286 de pacienți cu sarcoidoză hepatică, 78% dintre care au fost femei, a evidențiat o prevalență mai ridicată a bolii în rândul sexului feminin [7]. În cazul clinic abordat, distribuția pe sexe este similară datelor prezentate în studiile internaționale.

În datele din literatura medicală, ficatul în sarcoidoza sistemică este implicat în circa 50-80% dintre cazuri [10], în care doar 5-15% din pacienți au manifestări clinice. Pacienții de obicei se prezintă la instituțiile medicale cu acuze nespecifice la dureri abdominale, prurit cutanat, hepatosplenomegalie, febră, transpirații nocturne sau scădere în greutate [1]. În cazul prezentat, pacienta a manifestat un tablou clinic discret, caracterizat prin dureri intermitente, cu senzație de apăsare în hipocondrul drept, asociate cu fatigabilitate. Anterior, bolnava a semnalat și o scădere ponderală, care, însă, a fost corelată cu starea de anxietate, în legătură cu evenimentele personale trăite. Febra și icterul au fost raportate la mai puțin de 5% dintre cazuri, manifestări care, de altfel, au fost absente și în cazul pacientei noastre, evidențiind caracterul lor rar în cadrul acestei afecțiuni [11].

Într-un studiu efectuat de Fauter și alții, care au analizat 12 cazuri de sarcoidoză hepatică simptomatică cu HTP, 9 dintre pacienți (75%) au prezentat concomitent și afectare mediastino-pulmonară, con-

firmând caracterul multisistemic al bolii și tendința predominantă spre implicarea tractului respirator superior și a ganglionilor hilari și mediastinali [2]. În cazul analizat, determinarea adenopatiilor mediastinale până la 3–4 cm și hilare bilaterale prin CT toracic a reprezentat un indiciu esențial în orientarea diagnosticului etiologic, sugerând o sarcoidoză sistemică. Astfel, prezența leziunilor pulmonare a completat tabloul hepatic și a oferit un argument suplimentar în susținerea diagnosticului.

În studiul lui Graf, majoritatea pacienților cu sarcoidoză hepatică au prezentat un sindrom colestatic, cu creșteri marcate ale FA și GGT (66,1% și respectiv 82,3% dintre cazuri), în timp ce transaminazele au fost doar ușor crescute [3]. În cazul nostru, patternul biochimic a fost similar, cu valori crescute ale GGT și FA (de circa 15 ori și respectiv de 2 ori față de valorile de referință) și creșteri moderate ale transaminazelor (de 2–3 ori față de valorile de referință), fără semne de hepatită activă. Aceste date susțin ipoteza unei afectări hepatice sarcoidotice de tip colestatic, corelată cu infiltratul granulomatos, în absența manifestărilor clinice severe precum icterul.

Hepatomegalia reprezintă cel mai comun semn clinic al implicării hepatice în sarcoidoză, fiind raportată în peste 50% dintre cazuri [14]. Aceasta reflectă extinderea granulomatozei și inflamația hepatică, chiar dacă mulți pacienți pot fi asimptomatici sau pot prezenta doar manifestări subclinice. Atât la examenul obiectiv, la care s-a efectuat palparea și percuția ficatului, cât și prin tehnicile imagistice, precum ecografia sau CT, s-a identificat hepatomegalia în aproximativ 40% din cazuri [13]. În cazul nostru, prezența hepatomegaliei susține diagnosticul de afectare hepatică, subliniind importanța examenului clinic și imagistic în evaluarea pacienților cu sarcoidoză. Totuși, din cauza că nu s-au vizualizat nodulii hepatici, iar examenul radioimagic a fost unul ambiguu, care nu a exclus alte patologii manifestate prin hepatosplenomegalie, diagnosticul a rămas incert.

În același studiu al lui Fauter, menționat mai sus, s-au determinat 4 cazuri de HTP fără semne histologice de ciroză, ceea ce denotă infiltrarea granuloamelor în spațiul periportal, cu inducerea HTP prin mecanisme non-cirotice. La 66,6% dintre pacienți s-a decelat la EDS varice esofagiene de diferit grad [2]. Pacienta internată în clinica noastră a prezentat varice esofagiene de gradul I, ceea ce susține ideea de afectare a sistemului portal, cu prezența HTP, dar fără date de ciroză.

Odată ce s-au exclus alte boli cu pattern colestatic, precum Colangita biliara primară (CBP) sau Colangita sclerozantă primitivă (CSP), Hepatitele medicamentoase cu manifestare colestatică și citolitică, este indicată efectuarea biopsiei hepatice. Unii autori

indică efectuarea acesteia dacă transaminazele sunt crescute de cel puțin două ori peste limita superioară a normalului. Examenul histopatologic rămâne metoda definitivă de diagnostic. Granuloamele din sarcoidoză sunt de obicei numeroase și bine formate în regiunile periportale și portale, necazeoase și epitelioide, însoțite de infiltrat limfocitar redus. Uneori, pot fi observate necroza fibrinoidă, fibroza marcată și celule gigante multinucleate [10].

Literatura de specialitate menționează că la pacienții simptomatici, valorile serice ale enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) pot fi crescute, însă aproximativ 25% dintre pacienții netratați pot prezenta niveluri normale. În cazul de față, determinarea ambulatorie a ACE a relevat o valoare crescută (115 U/L), susținând activitatea bolii și diagnosticul de sarcoidoză hepatică [4; 12].

Concluzii

Particularitatea acestui caz constă în debutul hepatic izolat și simptomatologia nespecifică, în absența unei afectări pulmonare evidente, ceea ce a impus un diagnostic diferențial complex și o abordare multidisciplinară. Cazul reconfirmă rolul biopsiei hepatice ca instrument de diagnostic fundamental în sarcoidoză hepatică. Totodată, evaluarea manifestărilor extrahepatice, precum adenopatiile mediastinale, rămâne esențială pentru susținerea etiologiei sarcoidotice. Managementul optim al acestei patologii necesită o colaborare strânsă între gastroenterologi, pneumologi și specialiști în boli sistemice, pentru monitorizarea evoluției și ajustarea terapiei imunosupresoare, cu scopul prevenirii complicațiilor hepatice severe, cum ar fi hipertensiunea portală și ciroza.

Bibliografie

1. DASANI, Divya B. et. al. The varying histology of hepatic sarcoidosis and the relation of bile duct damage and loss to the presence of portal hypertension and cirrhosis. *Gastro Hep Advances*, 2025, vol. 4, nr. 2, art. 100561.
2. FAUTER, Maxime et. al. Hepatic sarcoidosis with symptomatic portal hypertension: a report of 12 cases with review of the literature. *Frontiers in Medicine*, 2022, vol. 9.
3. GRAF, Christiana et. al. Hepatic sarcoidosis: clinical characteristics and outcome. *JHEP Reports*, 2021, vol. 3, nr. 6, art. 100360. ISSN 2589-5559.
4. IBRAHIM, Abdisamad M. et al. Hepatic involvement in systemic sarcoidosis. *The American Journal of Case Reports*, 2018, vol. 19, p. 1212–1215.
5. KARAGIANNIDIS, Alexandras, KARAVLAKI, Maria, KOULAUZIDIS, Anastasios. Hepatic sarcoidosis. *Annals of Hepatology*, 2005, vol. 5, nr. 4, p. 251–256.
6. PALMUCCI, Stefano et al. Clinical and radiological features of extra-pulmonary sarcoidosis: a pictorial essay. *Insights Imaging* 7, 571–587 (2016)

7. SEDKI, Mai et al. Hepatic sarcoidosis: natural history and management implications. *Frontiers in Medicine*, 2019, vol. 6.
8. SHAH, Neil, MITRA, Arnab. Gastrointestinal and hepatic sarcoidosis: a review article. *Clinical Liver Disease (Hoboken)*, 2021, vol. 17, nr. 4, p. 301–307.
9. SYED, Umer et. al. Hepatic sarcoidosis: pathogenesis, clinical context, and treatment options. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2016, vol. 51, nr. 9, p. 1025–1030.
10. TADROS, Micheal, FOROUHAR, Faripour, WU, George Yu. Hepatic sarcoidosis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2013, vol. 1, nr. 2, p. 87–93.
11. TRIFAN, Anca et.al. *Gastroenterologie și hepatologie clinică*. București: Editura Medicală, 2023.
12. UEHARA, Kenrei et. al. Liver biopsy as a useful diagnostic tool for hepatic sarcoidosis: a case report. *Medicine International*, 2024, vol. 4, nr. 4, art. 38.
13. ZAHER, Eli A., EBRAHIM, Mohamed A.; PATEL, Parth. Hepatic sarcoidosis: a case report and literature review. *Cureus*, 2024, vol. 16, nr. 10, art. e71873.
14. ÖZGÜVEN, Banu Yilmaz. et. al. Sarcoidosis with hepatic involvement: a case report. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 2018, vol. 52, nr. 1, p. 54–56.

Autor corespondent:

Ana Maria Bădărău,

medic rezident gastroenterolog,

IMSP SCR *Timofei Moșneaga*,

Tel.: +37379178100

e-mail: badarauana98@gmail.co

ETIOLOGIA CARCINOMULUI
HEPATOCELULAR: ANALIZA
RETROSPECTIVĂ DIN CADRUL
SPITALULUI CLINIC REPUBLICAN
„TIMOFEI MOȘNEAGA”

Eugen TCACIUC, Diana RUSNAC,
Cătălin CONDREA, Cătălina OLARU-STĂVILĂ,
Kalina BUGOR, Liudmila TOFAN-SCUTARU

Disciplina de gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).33](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).33)

Rezumat

Carcinomul hepatocelular (CHC) reprezintă principala formă de cancer hepatic primar și o cauză importantă de mortalitate la nivel global. Studiul își propune analiza factorilor etiologici ai CHC din cadrul Spitalului Clinic Republican (SCR) „Timofei Moșneaga” din Republica Moldova, în raport cu tendințele evidențiate în literatura internațională. A fost realizat un studiu observațional, retrospectiv cu analiza pacienților din cadrul SCR „Timofei Moșneaga”. Studiul a inclus 299 de pacienți internați în perioada 2017–2025, cu diagnostic confirmat de CHC. Datele au fost colectate din sistemul informațional SIAAM. Criteriile de selecție au inclus vârsta, sexul, etiologia, stadiul bolii hepatice. Rezultatele au fost comparate cu studiile internaționale, cu utilizarea motorului de căutare Google Academic și PubMed. Factorii etiologici predominanți au fost infecțiile virale: virusul hepatitei C (VHC) – 29,8%, virusul hepatitei B (VHB) – 17,4% și coinfecția/suprainfecția cu virusul hepatitei D (VHD) – 17%. Factorii non-virali, precum alcoolul și boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice (MASLD) au fost responsabili de 10,37% din cazuri. MASLD a fost identificată în 1,67% dintre cazuri, iar consumul de alcool în 8,7%. Aproximativ 89% dintre pacienți prezentau ciroză hepatică avansată clasele Child-Pugh B și C. Principala cauză a CHC în Republica Moldova continuă a fi etiologia virală, deși în țările occidentale se atestă o ușoară tranziție spre cea metabolică. Prevalența cirozei hepatice la momentul diagnosticului CHC reflectă nevoia stringentă de elaborare și implementare a unor programe eficiente de screening și detecție precoce.

Cuvinte-cheie: carcinom hepatocelular, hepatită virală, boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice, ciroză hepatică

Summary

Etiology of hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis from the „Timofei Moșneaga” Republican Clinical Hospital

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common form of primary liver cancer and a significant cause of global mortality. This study aims to analyze the etiological factors of HCC at the “Timofei Moșneaga” Republican Clinical Hospital (RCH) in the Republic of Moldova, in relation to trends observed in international literature. A retrospective observational study was conducted by analyzing the cases of patients admitted to the RCH “Timofei Moșneaga.” The study included 299 patients hospitalized between 2017 and 2025 with a confirmed diagnosis of HCC. Data were collected from the SIAAM information system. Selection criteria included age, sex, etiology, and stage of liver disease. The results were compared with international

studies using Google Scholar and PubMed. The predominant etiological factors were viral infections: hepatitis C virus (HCV) – 29.8%, hepatitis B virus (HBV) – 17.4%, and hepatitis D virus (HDV) co-/superinfection – 17%. Non-viral factors, such as alcohol use and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), accounted for 10.37% of cases. MASLD was identified in 1.67% of cases and alcohol use in 8.7%. Approximately 89% of patients had advanced hepatic cirrhosis (Child-Pugh classes B and C). The primary cause of HCC in the Republic of Moldova remains viral etiology, although a gradual shift toward metabolic etiology is being observed in Western countries. The high prevalence of hepatic cirrhosis at HCC diagnosis highlights the urgent need for effective screening and early detection programs.

Keywords: hepatocellular carcinoma, viral hepatitis, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, hepatic cirrhosis

Резюме

Этиология гепатоцеллюлярной карциномы: ретроспективный анализ в республиканской клинической больнице имени Тимофея Мошняги

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является основной формой первичного рака печени и одной из ведущих причин смертности в мире. Целью данного исследования является анализ этиологических факторов ГЦК в Республиканской клинической больнице (РКБ) имени Тимофея Мошняги в Республике Молдова, в сравнении с тенденциями, описанными в международной литературе. Было проведено ретроспективное наблюдательное исследование пациентов, госпитализированных в РКБ имени Тимофея Мошняги. В исследование вошли 299 пациентов, госпитализированных в период с 2017 по 2025 год с подтвержденным диагнозом ГЦК. Данные были собраны из информационной системы SIAAM. Критерии отбора включали возраст, пол, этиологию и стадию заболевания печени. Результаты сравнивались с международными исследованиями с использованием поисковых систем Google Scholar и PubMed. Преобладающими этиологическими факторами были вирусные инфекции: вирус гепатита C (ВГС) – 29,8%, вирус гепатита B (ВГВ) – 17,4% и ко-/суперинфекция вирусом гепатита D (ВГД) – 17%. Невирусные факторы, такие как алкоголь и стеатоз печени, ассоциированный с метаболической дисфункцией (MASLD), составили 10,37% случаев. MASLD был выявлен в 1,67% случаев, а употребление алкоголя – в 8,7%. Около 89% пациентов имели выраженный цирроз печени классов B и C по Чайлд-Пью.

Основной причиной ГЦК в Республике Молдова остаётся вирусная этиология, несмотря на тенденцию к увеличению метаболической этиологии в западных странах. Высокая распространенность цирроза печени на момент постановки диагноза ГЦК подчёркивает острую необходимость разработки и внедрения эффективных программ скрининга и раннего выявления.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, вирусный гепатит, стеатоз печени, ассоциированный с метаболической дисфункцией, цирроз печени

Introducere

Carcinomul hepatocelular (CHC) este cel mai frecvent tip de cancer hepatic primar, reprezentând 80–90% din totalul neoplaziilor hepatice și constituie o importantă cauză de mortalitate prin cancer la nivel global [25]. Acesta ocupă al treilea loc dintre cauzele de deces prin cancer în lume, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 18% [20]. Tendințele recente în epidemiologia CHC relevă o tranziție ușoară în direcția etiologiei non-virale, motivată fiind de implementarea programelor globale de vaccinare împotriva virusului hepatitei B (VHB), tratamentelor antivirale eficiente și eforturilor de eliminare a hepatitelor virale. Pe când creșterea consumului de alcool, a obezității și a diabetului zaharat tip 2 la nivel mondial au dus la o incidență sporită a bolii hepatice asociată consumului de alcool (BHACA) și a bolii ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice (MASLD) [9].

Principalele etiologii ale CHC sunt hepatitele virale, consumul de alcool, MASLD și alți factori etiologici regionali.

Infecțiile cronice cu virusurile hepatitei B și C rămân, în ansamblu, cei mai importanți factori cauzali ai CHC. Împreună, hepatitele cronice virale B și C sunt responsabile pentru aproximativ 70–80% din totalul cazurilor de CHC la nivel mondial [29]. De exemplu, în 2018 se estimau circa 360.000 de cazuri noi de CHC atribuite infecției cronice cu virusul hepatitei B (VHB), echivalentul a 55% din totalul global al cazurilor, în timp ce infecția cu virusul hepatitei C (VHC) era responsabilă pentru aproximativ 160.000 de cazuri, ceea ce constituie circa 24% [2]. Persistența infecției cu VHB sau VHC este raportată la peste 80% din pacienții cu CHC la nivel global, evidențiind rolul central al hepatitelor virale cronice în carcinogeneza hepatică [8].

Mecanismul principal prin care VHB și VHC duc la CHC este dezvoltarea cirozei hepatice (CH) pe termen lung. Într-adevăr, CH – indiferent de cauză este prezentă în 80–90% dintre cazurile de CHC [30].

Consumul cronic și excesiv de alcool constituie o cauză majoră de hepatită alcoolică și CH asociată consumului de alcool, patologii care pot progresa către CHC. La nivel global se estimează că approxi-

mativ 13–20% din cazurile de CHC pot fi atribuite consumului cronic de alcool [7]. Proporția variază însă regional, în Europa și unele regiuni din America de Nord, alcoolul face concurență hepatitelor virale pe post de etiologie principală. Studii efectuate în Italia și Statele Unite ale Americii (SUA) sugerează că etiologia alcoolică ar putea fi responsabilă de 30–45% din cazurile de CHC la aceste populații, depășind alte cauze în zonele respective. De altfel, la nivel mondial, aproximativ o treime din cazurile de ciroză hepatică, principalul precursor al CHC sunt asociate consumului de alcool, ponderea fiind cea mai ridicată în Europa [15, 28]. Astfel, controlul consumului nociv de alcool reprezintă o componentă esențială în strategia de prevenire a CHC.

O evoluție epidemiologică remarcabilă în ultimele decenii este creșterea incidenței CHC de etiologie MASLD, asociată cu alte manifestări ale disfuncției metabolice precum obezitatea și diabetul zaharat de tip 2. La nivel global, ponderea cazurilor de CHC asociate MASLD este încă relativ modestă și a constituit aproximativ 5–6% din totalul de cazuri în 2019, însă este în continuă creștere [26]. În țările occidentale înalt dezvoltate, MASLD a devenit una dintre cauzele cu cel mai rapid spor printre etiologiile CHC [24]. De exemplu, în SUA MASLD și astăzi reprezintă cea mai importantă indicație pentru transplantul hepatic la pacienții cu CHC, tendință similară observându-se în Europa și anumite țări asiatice [9, 27].

Profilul pacienților cu CHC cauzat de MASLD prezintă un șir de particularități comparativ cu cei de etiologie virală: tind să fie mai vârstnici, cu indice de masă corporală mai mare, cu rate mai crescute de diabet zaharat tip 2, hipertensiune și dislipidemie [23]. Un aspect notabil este că spre deosebire de CH de etiologie virală sau BHACA, CHC asociat MASLD poate surveni chiar și în absența cirozei constituite, deși, în majoritatea cazurilor este prezentă cel puțin fibroză avansată, ceea ce complică strategia de supraviețuire a acestor pacienți [9, 22].

În anumite regiuni, factorii de mediu și genetici contribuie suplimentar la carcinogeneza hepatică. Expunerea alimentară cronică la aflatoxină – o toxină produsă de fungii *Aspergillus* în cereale și oleaginoase depozitate inadecvat reprezintă un factor cauzal important pentru CHC în mod special în zonele din Africa Subsahariană și Asia de Sud-Est [6]. La nivel global se estimează că aflatoxina ar putea fi responsabilă de un procent semnificativ de cazuri de CHC, corespunzător 5–28%, în funcție de nivelul expunerii regionale. Cele mai multe cazuri atribuite acestui agent fiind înregistrate în regiunile cu prevalență ridicată atât a infecției VHB, cât și a contaminării alimentelor cu aflatoxine [13].

Dintre cauzele mai rare de CHC se remarcă cirozele asociate unor boli ereditare sau autoimune, precum hemocromatoza ereditară. Aceasta determină CH și conferă un risc foarte înalt de CHC. 20–45% dintre pacienții cu hemocromatoză și CH dezvoltă CHC [14].

Identificarea și înțelegerea distribuției acestor etiologii ale carcinomului hepatocelular atât la nivel global, cât și regional sunt esențiale pentru implementarea unor strategii eficiente de prevenție, depistare precoce și tratament adaptate contextului epidemiologic specific fiecărei populații.

Scopul acestui studiu este realizarea unei analize retrospective a pacienților diagnosticați cu CHC în cadrul Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, în vederea identificării principalilor factori etiologici și comparării acestor date cu cele raportate în literatura internațională de specialitate.

Materiale si metode

S-a efectuat un studiu observațional, retrospectiv cu analiza pacienților din cadrul Spitalului Clinic Republican (SCR) „Timofei Moșneaga”, externăți cu diagnosticul de CHC (Cod CIM C22.0) în perioada 07.2017 – 05.2025.

În urma analizei au fost identificați 299 de pacienți cu acest diagnostic, acesta din urmă fiind criteriul principal de includere în studiu. Selecția pacienților a fost realizată cu ajutorul programului de operare al SCR „Timofei Moșneaga” – SIAAM. Distribuția pe secții: 232 de pacienți au fost din secția Hepatologie, 5 din secția Gastroenterologie, 49 pacienți din secția Chirurgie Hepatobiliopancreatică, 2 pacienți din Chirurgie generală, 3 pacienți din Chirurgie Viscerală, Abdominală și Endocrină, 1 pacient din Chirurgie Colorectală, 2 pacienți din Chirurgie Septică, 1 pacient din secția Nefrologie, 3 pacienți din secția Terapie generală cu alergologie și un pacient din secția Reumatologie. Datele colectate au fost introduse în programul Microsoft Excel, fiind cercetați parametrii: vârsta, sexul, etiologia, stadiul bolii (hepatită sau CH clasele Child-Pugh).

Concomitent, din aceeași perioadă 2017-2025 a fost cercetată literatura de specialitate internațională și locală, utilizând motorul de căutare Google Scholar, baza de date PubMed. După o analiză minuțioasă a articolelor au fost incluse 30 referințe bibliografice.

Rezultate

Principalii factori de risc raportați pentru cei 299 pacienți incluși în studiu au fost: infecția cu VHC – 29,77% (89) din cazuri, infecția cu VHB – 17,39% (52), coinfecția VHB + VHD – 17,06% (51), alcoolică – 8,7% (26), infecția virală mixtă VHB + VCH – 7,69%

(23), virală mixtă VHB + VHD + VHC – 2,01% (6) și 1,67% (5) pacienți cu MASLD. Alte 15,71% (47) cazuri au implicat combinații multiple de factori etiologici incluzând consumul cronic de alcool și infecția virală: VHB, VHC, VHD.

Vârsta pacienților incluși în studiu a variat într-un interval larg, cu o vârstă medie de 62,05 ani. Distribuția pe grupe de vârstă a evidențiat o predominanță a pacienților vârstnici, cei peste 61 de ani reprezentând 56,52% (169). Următoarea categorie ca frecvență a fost grupa de vârstă 51–60 ani, cu 34,45% (103), în timp ce doar 9,03% (27) dintre pacienți au avut vârste cuprinse între 30 și 50 de ani.

Din totalul pacienților incluși în studiu, majoritatea au fost de sex masculin, reprezentând 76,25% (228) din eșantion, în timp ce pacienții de sex feminin au constituit 23,75% (71).

Repartiția conform stadiilor evolutive Child-Pugh indică majoritar boli hepatice avansate: clasa C – 42,14% (126) din pacienți, clasa B – 33,11% (99), clasa A – 13,71% (41). La 11,04% (33) pacienți, CHC s-a dezvoltat pe fundalul hepatitei cronice, fără ciroză.

Discuții

Profilul etiologic al CHC diferă substanțial între regiuni și se află într-o perioadă de tranziție epidemiologică.

Infecția cu VHB rămâne principala cauză de CHC la nivel global datorită endemicității în Asia și Africa. Se estimează că peste 50% din cazurile de CHC mondial sunt atribuite infecției cronice cu VHB [5]. Studii efectuate în China arată că infecția cu VHB este implicată în 84% din cazurile de CHC [12]. În contrast, în Europa și America de Nord prevalența infecției VHB este mult mai mică în rândul pacienților cu CHC, datorită vaccinării și tratamentelor antivirale. În cadrul unei cercetări recente din Spania infecția cu VHB a fost responsabilă doar pentru 4,5% din cazurile de CHC [19]. Deopotrivă în SUA infecția VHB contribuie la 5–15% dintre cazurile de CHC anual [11]. Coinfecția/suprainfecția cu VHD este raportată rareori în calitate de entitate aparte în marile cohorte occidentale, deoarece apare doar la o fracțiune a purtătorilor de VHB. Pe când în studiul efectuat, coinfecția/suprainfecția cu HDV a constituit 17% și sugerează o particularitate regională. Istoric anumite zone din Europa de Est, Orientul Mijlociu și bazinul mediteranean au avut în trecut rate mai mari de infecție cu VHD.

Infecția cu VHC a fost un factor major de risc pentru CHC în ultimele decenii, mai ales în Europa și America de Nord. Cronologic, în jurul anului 2010 VHC era responsabil de o proporție importantă de CHC în Occident, constituind 30–50% din cazuri în

SUA [1]. În cercetarea realizată circa 30% din pacienții cu CHC au avut drept etiologie infecția cu VHC, ceea ce corespunde valorilor din literatură pentru Europa de Est din ultimele decenii. Cu toate acestea, studiile epidemiologice curente arată un declin al ponderii VHC datorită succesului terapiei antivirale cu acțiune directă (DAA) utilizate după anul 2015. Un studiu efectuat în Spania în anul 2022 arată regresia cazurilor de CHC legate exclusiv de VHC scăzând la 17,3% [19].

VHC este în retragere ca factor de risc dominant în multe regiuni datorită tratamentului antiviral, ce a scăzut substanțial rata CHC apărut de novo, deși nu eliminat-o complet. Pe lângă aceasta, rămâne un contributor semnificativ de dezvoltare al cancerului hepatic chiar și după obținerea răspunsului virologic susținut [16]. Vaccinarea în masă și tratamentele antivirale reduc treptat incidența CHC cu pași mai rapizi în rândul populațiilor unde aceste programe au acoperire mare, comparativ cu țările care nu dispun de resursele corespunzătoare [10].

Alcoolul este un carcinogen hepatic independent, cât și acționând sinergic cu alți factori virali sau metabolici. În Europa, acesta a devenit în ultimii ani cauza principală de patologie hepatică ce duce la CHC, fiind responsabil de dezvoltarea a jumătate din neoplaziile hepatice. Un studiu din anul 2022 efectuat în Spania indică alcoolul implicat în 55% din cazurile de CHC, fie ca etiologie unică 29,9%, sau în combinație cu alți factori – 25% cazuri [19]. În studiul efectuat, consumul cronic de alcool ca factor de risc individual reprezintă 8,7% și 15,71% din cazuri au implicat combinații multiple de factori, incluzând consumul cronic de alcool și etiologia virală, ceea ce reprezintă o valoare mai mică comparativ cu studiile europene. Acest fenomen fiind explicat prin incidența relativ mai crescută a infecțiilor virale în Republica Moldova față de țările occidentale.

MASLD face parte din noua generație de factori cauzali ai CHC, cu predilecție în țările dezvoltate în care prevalența obezității și diabetului zaharat este în continuă creștere. Un studiu monoinstituțional japonez a raportat că proporția de CHC non-viral a crescut de la 26% în 2009 la 46% în 2018 [16]. Cel mai spectaculos exemplu vine din America Latină. În 2017, virusurile, în mod special VHC erau cauza principală a CHC în America de Sud, constituind 48%, VHB – 14%, consumul de alcool – 22% și MASLD doar 9% [3]. Pe când datele colectate în 2019–2021 din 6 țări sud-americane arată predominarea MASLD în calitate de cauză principală a CHC- 37%, depășind atât VHC – 21%, VHB – 12% și consumul de alcool – 17% [4]. Această tranziție a ponderii CHC spre etiologia metabolică reflectă o tendință epidemio-

logică globală îngrijorătoare. Pe măsură ce infecțiile virale sunt controlate, povara obezității, diabetului și bolii ficatului gras generează tot mai multe cancere hepatice [21].

Stadiul evolutiv al bolii cronice hepatice la momentul diagnosticării CHC diferă în funcție de eficiența programelor de supraveghere și de resursele medicale. În țările cu programe de screening bine organizate, precum Japonia, Europa de Vest, majoritatea pacienților sunt depistați în clasa Child-Pugh A a CH. Situația este similară în cohorte vestice sau asiatice cu supraveghere activă, unde circa jumătate dintre pacienți sunt diagnosticați cu boala hepatică cronică avansată compensată (cACLD) [18]. În regiunile fără screening eficient, pacienții ajung la momentul diagnosticului CHC în stadii depășite ale CH. Un studiu din Madagascar a constatat că 100% dintre pacienți aveau CH la momentul diagnosticării CHC, distribuția fiind cu stadiul evolutiv Child-Pugh A- 9,5%, clasa Child-Pugh B- 54,8% și clasa Child-Pugh C- 35,7% [17].

Concluzii

În cohorta cercetată, ce a inclus 299 de pacienți cu CHC, profilul etiologic este dominat de factorii virali în 64% cazuri. Acest rezultat este similar situației epidemiologice din Europa de Est și Asia Centrală de acum un deceniu, unde povara infecției cu VHC a fost mai mare, iar coinfectia/suprainfecția cu VHD constituia o raritate. Deopotrivă, ponderea factorilor non-virali, precum consumul de alcool și MASLD ce a reprezentat în cadrul studiului nostru doar 10,37% de cazuri este mai mică comparativ cu tendințele vestice actuale, unde poate depăși 50%. Rezultatele evidențiază faptul că Republica Moldova se află încă într-o etapă epidemiologică în care hepatitele virale reprezintă principala cauză a CHC. Totuși, având în vedere impactul tratamentelor antivirale asupra reducerii prevalenței VHC este de așteptat ca în anii următori MASLD și consumul excesiv de alcool să capete un rol tot mai important în structura etiologică a bolii, însă ritmul acestei tranziții diferă regional.

Ce ține de stadiul bolii în care au fost diagnosticați pacienții cu CHC, distribuția din cadrul studiului efectuat indică aproximativ 89% pacienți în stadiul de ciroză hepatică decompensată, fiind cu funcția hepatică sever alterată. Este o situație mai apropiată de realitatea țărilor fără un program sistematic de supraveghere al pacienților cu CH. Identificarea a aproximativ 11% de cazuri de CHC în stadiu de hepatită este totuși remarcabil, având în vedere că CHC în majoritatea cazurilor apare pe ficat cirotic.

Bibliografie

- AXLEY, P., AHMED, Z., RAVI, S. et al. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma: a narrative review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2018, vol. 6, nr. 1, pp. 79–84. ISSN 2225-0719. DOI: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00067>.
- DE MARTEL, C., GEORGES, D., BRAY, F. et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health*, 2020, vol. 8, nr. 2, pp. e180–e190. ISSN 2214-109X. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7).
- DEBES, J. D., CHAN, A. J., BALDERRAMO, D. et al. Hepatocellular carcinoma in South America: evaluation of risk factors, demographics and therapy. *Liver International*, 2018, vol. 38, nr. 1, pp. 136–143. ISSN 1478-3231. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.13502>.
- FARAH, M., ANUGWOM, C., FERRER, J. D. et al. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in South America: A report from the South American liver research network. *Annals of Hepatology*, 2023, vol. 28, nr. 2, art. 100876. ISSN 1665-2681. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2022.100876>.
- GARRIDO, D., BLOCK, P., LIN, S. et al. Survival disparity between antiviral-treated and antiviral-naïve patients who develop their first HBV-associated hepatocellular carcinoma. *Archives of Gastroenterology Research*, 2021, 2, pp. 86–94. ISSN 2692-5427. <https://doi.org/10.33696/Gastroenterology.2.033>
- GHEORGHE, L., IACOB, S., IACOB, D. G. et al. The Romanian national programme for the surveillance and control of viral hepatitis: a call to action. *Frontiers in Public Health*, 2021, vol. 9, art. 683719. ISSN 2296-2565. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.683719>.
- HUANG, D. Q., SINGAL, A. G., KONO, Y. et al. Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: NASH is the fastest growing cause of liver cancer. *Cell Metabolism*, 2022, vol. 34, nr. 7, pp. 969–977. e2. ISSN 1550-4131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.05.015>.
- ISMAIL, B.E.S., CABRERA, R. Management of liver cirrhosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Chinese Clinical Oncology*, 2013, 2, pp. 34. ISSN 2304-3873. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3873.2013.09.03>
- KIM, D.Y. Changing etiology and epidemiology of hepatocellular carcinoma: Asia and worldwide. *Journal of Liver Cancer*, 2024, 24, pp. 62–70. ISSN 2288-8128. <https://doi.org/10.17998/jlc.2024.03.13>
- KOBAYASHI, M., SUZUKI, F., FUJIYAMA, S. et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *Journal of Medical Virology*, 2017, vol. 89, nr. 3, pp. 476–483. ISSN 0146-6615. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.24647>.
- LEE, D., YANG, J.D., CHAITEERAKIJ, R. et al. Hepatitis viruses: Hepatocellular carcinoma. *Viral Infections of Humans*. New York: Springer, 2023, pp. 1–36.
- LIN, J., ZHANG, H., YU, H. et al. Epidemiological characteristics of primary liver cancer in mainland China from 2003 to 2020: A representative multicenter study. *Frontiers in Oncology*, 2022, 12. ISSN 2234-943X. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.906778>
- LIU, Y., WU, F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: A risk assessment. *Environmental Health Perspectives*, 2010, 118, pp. 818–824. ISSN 0091-6765. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901388>
- LLOVET, J.M., KELLEY, R.K., VILLANUEVA, A. et al. Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 2021, 7, pp. 1–28. ISSN 2056-676X. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
- MORGAN, T.R., MANDAYAM, S., JAMAL, M.M. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004, 127, pp. S87–S96. ISSN 0016-5085. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.020>
- NAGAOKI, Y., HYOGO, H., ANDO, Y. et al. Increasing incidence of non-HBV- and non-HCV-related hepatocellular carcinoma: Single-institution 20-year study. *BMC Gastroenterology*, 2021, 21, p. 306. ISSN 1471-230X. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01884-5>
- RAKOTOZAFINDRABE, A.L.R., RAZAFINDRAZOTO, C.I., LAINGONIRINA, D.H.H. et al. Demographic, clinical and aetiological characteristics of patients with hepatocellular carcinoma followed between 2012 and 2017 at University Hospital Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo, Madagascar. *Ecancer-medicalscience*, 2022, 16. ISSN 1754-6605. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2022.1466>
- RICH, N.E., MURPHY, C.C., YOPP, A.C. et al. Sex disparities in presentation and prognosis of 1110 patients with hepatocellular carcinoma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2020, 52, pp. 701–709. ISSN 1365-2036. <https://doi.org/10.1111/apt.15917>
- SALA, M., PASCUAL, S., ROTA ROCA, M.R. et al. Evolving epidemiology of HCC in Spain. *JHEP Reports*, 2025, 7, p. 101336. ISSN 2589-5559. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2025.101336>
- SIEGEL, R. L., MILLER, K. D., FUCHS, H. E. et al. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2022, vol. 72, nr. 1, pp. 7–33. ISSN 0007-9235. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21708>.
- SINGH, S.P., MADKE, T., CHAND, P. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2025, 15, p. 102446. ISSN 0973-6883. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2024.102446>
- STINE, J. G., WENTWORTH, B. J., ZIMMET, A. et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2018, vol. 48, nr. 7, pp. 696–703. ISSN 0269-2813. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.14941>.
- TAN, D. J. H., NG, C. H., LIN, S. Y. et al. Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*, 2022, vol. 23, nr. 4, pp. 521–530. ISSN 1470-2045. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00672-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00672-6).
- TOH, M. R., WONG, E. Y. T., WONG, S. H. et al. Global epidemiology and genetics of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2023, vol. 164, nr. 4, pp. 766–782. ISSN 0016-5085. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.11.022>.
- VILLANUEVA, A., et al. Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 2019, vol. 380, nr.

- 15, pp. 1450–1462. ISSN 0028-4793. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1713263>.
26. YANG, J., PAN, G., GUAN, L. et al. The burden of primary liver cancer caused by specific etiologies from 1990 to 2019 at the global, regional, and national levels. *Cancer Medicine*, 2022, vol. 11, nr. 6, pp. 1357–1370. ISSN 2045-7634. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.4525>.
27. YOUNOSSI, Z., STEPANOVA, M., ONG, J. P. et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2019, vol. 17, nr. 4, pp. 748–755.e3. ISSN 1542-3565. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.057>.
28. ZENG, R.W., ONG, C.E.Y., ONG, E.Y.H. et al. Global prevalence, clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of alcohol-associated hepatocellular carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2024, 22, pp. 2394–2402. ISSN 1542-3565. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.06.026>
29. ZHANG, X., GUAN, L., TIAN, H. et al. Risk factors and prevention of viral hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11. ISSN 2234-943X. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.686962>
30. ZHOU, D.-Q., LIU, J.-Y., ZHAO, F. et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A comprehensive analysis from a decade-long study. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2024, 16, pp. 4625–4635. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v16.i12.4625>

Autor corespondent:

Cătălin Condrea, medic rezident anul III,
Disciplina de gastroenterologie,
IP USMF *Nicolae Testemițanu*,
tel.: +37369 917 389
e-mail: condrea.catalin.ivan@gmail.com

Eugen TCACIUC, Cătălina OLARU-STĂVILĂ,
Pranjal AGGARWAL

Gastroenterology Discipline,
Nicolae Testemitanu State University of Medicine
and Pharmacy, Chișinău

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).34](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).34)

THE DUAL ASSOCIATION BETWEEN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Summary

Gastroesophageal reflux disease (GERD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are among the most prevalent chronic conditions globally. This study aims to synthesise recent findings on the pathophysiological association between GERD and T2DM, with an emphasis on the potential for integrated therapeutic approaches. A narrative literature review was conducted using sources from PubMed, Scopus, and EMBASE. Data were extracted on epidemiology, pathophysiology, gut microbiota, inflammatory markers, diagnostic challenges, and therapeutic implications. Recent evidence highlights a bidirectional interaction between GERD and T2DM, contributing to mutual disease exacerbation and suboptimal patient outcomes. T2DM predisposes to GERD via autonomic neuropathy, delayed gastric emptying, and altered oesophageal motility. Conversely, GERD impairs glycaemic control through disrupted sleep, poor medication adherence, and increased counter-regulatory hormone levels. Obesity, dysbiosis, and proinflammatory adipokines, such as leptin, tumour necrosis factor- α (TNF- α), further link both diseases. Despite consensus guidelines, screening for GERD in diabetics and vice versa remains underutilised. Emphasis should be placed on early screening using validated tools, targeted weight management, and dual-purpose therapies. Innovative pharmacologic agents such as GLP-1 receptor agonists and microbiota-directed therapies hold promise for management in both diseases. The GERD-T2DM connection reflects a shared metabolic-inflammatory pathophysiology requiring an important shift toward integrated care models. Collaboration between gastroenterologists, endocrinologists, and family physicians is essential.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, Type 2 diabetes mellitus

Rezumat

Asocierea bidirecțională dintre boala de reflux gastroesofagian și diabetul zaharat de tip 2

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) și diabetul zaharat de tip 2 (DZT2) se numără printre cele mai răspândite afecțiuni cronice la nivel global. Acest studiu își propune să sintetizeze descoperirile recente privind asocierea dintre BRGE și DZT2, cu accent pe potențialul abordărilor terapeutice integrate. A fost efectuată o analiză narativă utilizând literatura de specialitate națională și internațională publicată, cu aplicarea motorului de căutare din PubMed, Scopus și EMBASE. Studiile recente evidențiază o interacțiune bidirecțională între BRGE și DZT2, ceea ce contribuie la exacerbarea reciprocă a acestor patologii și rezultate suboptimale la tratament. DZT2 predispune la BRGE prin neuropatie autonomă, golire gastrică întârziată și motilitate esofagiană alterată. În schimb, BRGE afectează glicemia prin aderență slabă la tratament, motivată fiind de simptomele chinuitoare nocturne. Obezitatea, dimicrobismul intestinal și adipokinele proinflamatorii leagă în continuare ambele patologii. În ciuda recomandărilor ample stipulate de ghiduri, screeningul pentru BRGE la diabetici și viceversa nu

este standardizat și efectuat sporadic. Atenția specialiștilor ar trebui îndreptată spre diagnosticul precoce folosind instrumente validate și intervenții terapeutice comune precum gestionarea ținută a greutății și terapii cu dublă utilizare. Agenții farmacologici inovatori, cum ar fi agonistii receptorilor GLP-1 și terapiile direcționate către microbiotă, sunt promițători pentru gestionarea ambelor boli. Legătura bidirecțională dintre BRGE și DZT2 reflectă mecanisme fiziopatologice comune, care necesită o schimbare importantă către modele de îngrijire integrată. Colaborarea dintre gastroenterologi, endocrinologi și medicii de familie este esențială.

Cuvinte-cheie: boala de reflux gastroesofagian, diabet zaharat de tip 2

Резюме

Двунаправленная ассоциация между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и сахарным диабетом 2 типа

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и сахарный диабет 2 типа (СД2) являются одними из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире. Целью данного исследования является синтез последних результатов патофизиологической связи между ГЭРБ и СД2 с акцентом на потенциале комплексных терапевтических подходов. Описательный обзор был проведен с использованием литературы полученной из PubMed, Scopus и EMBASE. Последние данные подчеркивают двунаправленное взаимодействие между ГЭРБ и СД2, что способствует взаимному обострению заболевания и неблагоприятным результатам лечения. СД2 предрасполагает к ГЭРБ через автономную нейропатию, замедленное опорожнение желудка и измененную моторику пищевода. С другой стороны, ГЭРБ ухудшает гликемию через нарушенный сон, плохое соблюдение приема лекарств и повышенные уровни контррегуляторных гормонов. Ожирение, дисбактериоз и провоспалительные адипокины, такие как лептин, фактор некроза опухоли- α еще больше связывают оба заболевания. Несмотря на консенсусные рекомендации, скрининг ГЭРБ у диабетиков и наоборот остается недостаточно используемым. Следует уделять больше внимания раннему скринингу, целенаправленному контролю веса и терапии двойного назначения. Инновационные фармакологические агенты, такие как агонисты рецепторов ГПП-1 и направленная на микробиоту терапия, обещают быть эффективными для лечения обоих заболеваний. Связь ГЭРБ-СД2 отражает общую патофизиологию требующую важного сдвига в сторону интегрированных моделей лечения. Сотрудничество между гастроэнтерологами, эндокринологами и семейными врачами имеет важное значение.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сахарный диабет 2 типа

Introduction

With each impacting more than 10% of the adult population, gastroesophageal reflux disease (GERD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are among the most frequent chronic conditions worldwide [43,42]. Consistent epidemiological evidence has shown that patients with diabetes have GERD more often and a more severe type. A 2015 study by Wang et al. showed symptomatic GERD incidence of 40–50% in individuals with T2DM as opposed to 18–20% in the general population [43]. Endoscopic studies have also shown higher rates of erosive esophagitis and Barrett's oesophagus in T2DM patients. Furthermore, GERD symptom intensity and treatment resistance are positively correlated with the severity and duration of diabetes as well as with inadequate glycaemic control ($\text{HbA1c} > 8\%$) [42].

Although the individual pathophysiological mechanisms of each disease are well established, increasing evidence suggests their frequent co-occurrence and exhibits a complex, bidirectional interaction that is often under-recognised in both clinical and academic environments. The implications of this connection affect treatment effectiveness, quality of life, and healthcare costs as well as symptom burden and disease progression [25].

A growing body of evidence highlights the prevalence and clinical impact of gastrointestinal (GI) complications in individuals with T2DM. Notably, studies indicate that a substantial proportion of individuals with T2DM, ranging from 40% to 50%, experience symptoms consistent with GERD. This high prevalence underscores the importance of considering and actively screening for GI symptoms in the management of T2DM [11].

The underlying mechanisms contributing to these GI complications in T2DM are multifaceted and may involve factors such as autonomic neuropathy affecting the nerves that control GI motility, alterations in gut hormones, and the impact of hyperglycaemia on smooth muscle function within the digestive tract [25].

In individuals with T2DM, diabetic autonomic neuropathy is a key factor in the development of GERD. This neuropathy leads to impaired vagal function, resulting in altered gastric motility and delayed gastric emptying. Consequently, intra-abdominal pressure (IAP) increases, promoting reflux. Furthermore, hyperglycaemia worsens GERD symptoms by reducing lower oesophageal sphincter (LES) tone [25, 11]. Concomitantly, GERD may reciprocally impact glycaemic control in diabetic individuals. Heartburn and regurgitation, two reflux-related symptoms, might interfere with oral consumption

and drug adherence, therefore exacerbating glycaemic variability [29].

Obesity is found to be a common denominator in the pathophysiological pathways of GERD as well as T2DM, according to many studies conducted. A major cause of GERD development, central obesity raises IAP and encourages momentary LES relaxations [10]. Simultaneously, visceral adiposity releases inflammatory adipokines, such as leptin and resistin, thus aggravating insulin resistance and pancreatic β -cell stress [2].

The part of the gut microbiota is yet another field of study developing. Changes in microbial diversity and composition have been associated with both metabolic syndrome and functional GI diseases. Dysbiosis could further aggravate the clinical course of patients with coexisting GERD and T2DM by influencing mucosal integrity, immune responses, and gut-brain axis signalling [2].

These findings help to validate the theory that, via several processes, GERD and T2DM are pathophysiologically linked with each other rather than just comorbid conditions. Developing integrated diagnostic, preventative, and therapeutic approaches depends on their bidirectional interrelationship. Given the growing worldwide burden of both diseases and their effect on patient's quality of life, a multidisciplinary approach including gastroenterology, endocrinology, nutrition, and behavioural medicine is required. This article highlights the significance of integrated management for patients with both GERD and T2DM to improve patient outcomes.

Aim of the study

This study aims to explore and synthesise current evidence regarding the interrelationship between GERD and T2DM, with an emphasis on shared risk factors, underlying mechanisms, and clinical implications.

Materials and methods

A comprehensive literature review of publications from 2000 to 2025 was conducted using a thorough search through PubMed, Scopus, and EMBASE. We used Medical Subject Headings (MeSH) and free-text keywords, particularly "GERD AND diabetes", "gastroparesis AND diabetes", and "LES dysfunction AND hyperglycemia" combined. From every suitable article, we gathered information on prevalence rates, underlying pathophysiological mechanisms, patient quality-of-life indices, and reported therapeutic interventions.

Finally, original publications, narrative articles, and meta-analysis studies, which presented relevance and innovation on this subject, were selected.

When necessary, other sources of information were consulted to explain and clarify certain concepts. After a thorough analysis of the articles, 50 bibliographic references were included in the literature review.

Results

Epidemiologically, several big cohort studies and meta-analyses have shown that the prevalence of GERD among patients with T2DM varies from 25% to 50%, substantially larger than the 10% to 20% prevalence seen in the general population [42]. Wang et al. in 2015, discovered that 43% out of 3,000 diabetic patients in a population-based investigation demonstrated classic GERD symptoms including heartburn and regurgitation, while 18% had endoscopically confirmed erosive esophagitis [43]. This disparity was even more pronounced among patients with poorly controlled diabetes, longer course of disease duration, and those with coexisting diabetic complications such as neuropathy, nephropathy, and obesity [4, 43].

One of the most critical mechanisms underlying GERD in T2DM patients is autonomic neuropathy. Chronic hyperglycemia damages the vagus nerve (CN-X), disrupting its regulation and influencing gastrointestinal motility. This results in delayed gastric emptying- gastroparesis, characterised by the slowed transit of food from the stomach to the small intestine.[48,26] Impaired GI motility also leads to an increase in IAP, and a higher frequency of transient lower oesophageal sphincter relaxations (TLESRs), all of which promote the retrograde movement of gastric acid into the oesophagus[27,31]. High-resolution manometry studies have shown significantly lower baseline LES pressure and prolonged oesophageal acid exposure in diabetic patients, particularly in those with confirmed autonomic dysfunction [49].

Hyperglycemia adversely affects oesophageal motility, aggravating underlying diseases via a complicated set of processes. Notably, abrupt blood glucose level changes have been shown to directly impair the activity of smooth muscle inside the oesophagus and help to lower LES tone. At least in part, perturbations in nitric oxide production and alterations in intracellular calcium signalling pathways mediate this impairment [9]. A randomised crossover experiment run by Zhang, Q. in 2004 showed a notable negative connection between LES pressure and postprandial glucose spikes, therefore increasing reflux event vulnerability [43]. Furthermore, chronic hyperglycemia causes systemic inflammation, with increased cytokine levels including tumour necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and C-reactive

protein (CRP), all of which are known to impair tissue repair and disrupt insulin signalling [33, 15].

Also, reciprocally impacting glycaemic control and diabetes management is GERD. Chronic reflux symptoms like heartburn, oesophageal pain, and regurgitation can cause erratic eating habits and food avoidance, therefore leading to unstable blood glucose levels [23]. Nocturnal GERD attacks contribute to sleep fragmentation and increased cortisol and catecholamine levels, both of which promote hepatic gluconeogenesis and aggravate insulin resistance [45, 47]. Poor sleep has been consistently related to elevated HbA1c levels and diminished adherence to antidiabetic plans [35]. In a recent study, T2DM patients with untreated GERD had a 0.5% higher HbA1c over six months than individuals receiving efficient GERD treatment [24]. Furthermore, chronic oesophageal inflammation also leads to increased systemic cytokines like TNF- α and IL-6, which are known to exacerbate insulin resistance and glucose metabolism [27, 33].

Obesity serves as a central mediating factor in the GERD-T2DM axis. Central adiposity raises intra-abdominal pressure, promoting reflux by mechanically compromising the LES [21,6]. Additionally, adipose tissue functions as an active endocrine organ, releasing adipokines such as leptin, resistin, and adiponectin. Leptin has been shown to promote nitric oxide-mediated smooth muscle relaxation in the LES by modulating its synthesis in oesophageal tissues, reducing its tone and predisposing to GERD symptoms [32,13]. Low levels of adiponectin, which have anti-inflammatory and insulin-sensitising effects, are commonly observed in both obese and diabetic individuals and are correlated with increased GERD symptom severity and mucosal inflammation [13, 32].

Recent studies also implicate gut microbiota as a shared pathological substrate in GERD and T2DM. Dysbiosis is defined as an imbalance in microbial populations and is known to alter bile acid metabolism, impair mucosal integrity, and affect gastrointestinal motility [50,3]. Patients with T2DM often display reduced microbial diversity and an increased Firmicutes-to-Bacteroidetes ratio, which has been associated with insulin resistance and mucosal inflammation [22, 34]. Secondary bile acids produced by dysbiotic bacteria can activate TGR5 receptors on smooth muscle cells, further lowering LES tone and contributing to reflux [20]. Dysbiosis-derived bile acids can modulate LES tone and worsen reflux episodes, while decreased levels of advantageous SCFAs, such as butyrate, could impair mucosal healing and increase oesophageal sensitivity to acid exposure [36].

Screening practices remain suboptimal despite the clear epidemiological and pathophysiological overlap. A survey-based study found that very few endocrinologists routinely assessed GERD symptoms in their diabetic patients, and only some employed validated symptom questionnaires such as the GERD Questionnaire (GERDQ). The result is underdiagnosis and undertreatment of GERD in diabetic populations, particularly among those with atypical or extra-oesophageal symptoms such as chronic cough, hoarseness, or asthma. Conversely, gastroenterologists rarely screen GERD patients for T2DM, even though acid suppression therapy may mask classic diabetic symptoms like polyuria and polydipsia [25, 46].

The diagnostic overlap between GERD and T2DM is further complicated by atypical presentations, particularly in elderly patients, pregnant women with gestational diabetes, and individuals with type 1 diabetes mellitus (T1DM). These subpopulations present unique challenges in clinical identification and therapeutic intervention, often resulting in delayed diagnosis and suboptimal outcomes. Additionally, cultural, socioeconomic, and behavioural determinants play a pivotal role in disease manifestation and healthcare access, necessitating context-sensitive strategies for diagnosis and management [14, 40, 44].

Discussion

By combining the existing material, GERD and T2DM do have a greater degree of coexistence and interdependence. Many epidemiological, clinical, and mechanistic investigations have investigated this bidirectional link, and all results repeatedly show a mutual worsening of symptoms, illness burden, and treatment complexity. Here, the results presented combine findings from several populations and clinical cohorts which investigated the prevalence, risk factors, mechanisms, and clinical consequences of this interrelationship.

One of the key themes in understanding the GERD–T2DM relationship is the emerging recognition of metabolic and immunological convergence between the two conditions. Both diseases are characterised by chronic low-grade inflammation, which contributes to disease pathogenesis and progression. Several studies have demonstrated that the inflammatory markers elevated in T2DM, such as interleukin-1 β , tumour necrosis factor- α (TNF- α), and C-reactive protein (CRP), are also associated with increased GERD symptom severity [25, 33, 15].

Moreover, oxidative stress has been increasingly implicated in the pathophysiology of both GERD and T2DM. Hyperglycemia promotes mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species (ROS) production, which impairs neuronal and

vascular function [44]. Similarly, oxidative stress in the oesophageal epithelium has been shown to contribute to mucosal damage and impaired healing responses in GERD [7, 12].

Another evolving concept is the potential role of neuroendocrine signalling pathways in bridging GERD and T2DM. The gut-brain axis, encompassing the vagus nerve, enteric nervous system, and neurohormonal pathways, is disrupted in diabetes through autonomic neuropathy [1]. This disruption not only alters gastric motility and LES tone but also affects central processing of satiety and discomfort, potentially modifying symptom perception in GERD. Additionally, hormones such as ghrelin, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), and cholecystokinin-integral to glucose metabolism and gastrointestinal function, may serve dual roles in regulating both glycaemic status and reflux activity [19]. Therapeutic agents targeting these hormones, including GLP-1 receptor agonists, are now being evaluated for their potential to address both metabolic and gastrointestinal symptoms in T2DM patients [37].

The clinical impact of GERD on quality of life and diabetes outcomes is significant but often underestimated. Reflux-related sleep disturbances, for example, are common in GERD and have downstream consequences for glycaemic control, as poor sleep is associated with increased cortisol, reduced insulin sensitivity, and appetite dysregulation [45,41]. Several studies have suggested that treatment of GERD, whether through pharmacologic or lifestyle means can improve sleep quality and, by extension, metabolic outcomes. Nevertheless, there is a paucity of prospective interventional studies evaluating whether aggressive reflux control leads to sustained improvements in glycaemic indices in T2DM patients [25, 29].

Polypharmacy is another issue that complicates the management of coexisting GERD and T2DM. Patients with both conditions often require multiple medications, including insulin, metformin, SGLT2 inhibitors, and proton pump inhibitors (PPIs). Drug-drug interactions altered absorption due to changes in gastric pH, and overlapping adverse effect profiles can complicate therapeutic planning. For instance, chronic PPI use has been associated with hypomagnesaemia, altered gut microbiota, and even increased risk of enteric infections, all of which could worsen diabetic outcomes [18]. Conversely, metformin may exacerbate gastrointestinal symptoms, including bloating and abdominal discomfort, which can be misattributed to GERD or even exacerbate true reflux episodes [16, 30].

Another underexplored but potentially important area is the role of genetic predisposition in the

GERD-T2DM axis. Genome-wide association studies (GWAS) have identified several loci associated with both conditions, including polymorphisms near the FTO and TCF7L2 genes, which are known to influence both metabolic regulation and gastrointestinal motility [8, 39].

Despite the wealth of emerging evidence, current clinical practices continue to treat GERD and T2DM as siloed entities. This fragmented approach ignores the intricate web of interactions that sustain and exacerbate these diseases. The present findings argue for a paradigm shift toward integrated care models, wherein endocrinologists, gastroenterologists, nutritionists, and behavioural therapists collaborate to develop comprehensive treatment strategies. Consensus guidelines recommending routine screening for GERD symptoms in individuals with long-standing diabetes, implementation remains low [25, 40]. Similarly, patients presenting with refractory GERD symptoms or atypical manifestations such as chronic cough or hoarseness are rarely evaluated for glycaemic abnormalities unless obvious risk factors are present.

Sociodemographic factors further modulate the GERD-T2DM relationship. Socioeconomic status, race, and education level influence access to healthcare, dietary habits, medication adherence, and risk perception. Lower-income groups tend to have higher rates of both GERD and T2DM yet are less likely to receive guideline-concordant care [38, 40].

Additionally, dietary patterns have been identified as shared contributors to both GERD and T2DM pathogenesis. Diets rich in processed carbohydrates, saturated fats, and low in fibre promote insulin resistance while also increasing the risk of reflux through delayed gastric emptying and increased gastric acid production [25]. On the other hand, Mediterranean-style diets have been associated with reduced GERD symptoms and better glycaemic control.

Emerging research has also suggested that circadian rhythm disturbances may play a role in the GERD-T2DM axis. Disruption of the sleep-wake cycle has been linked to both metabolic dysregulation and increased GERD symptoms [35, 47].

Moreover, data on non-Western populations remain sparse. Considering that both GERD and T2DM are increasing rapidly in Asia, Africa, and Latin America, region-specific studies are crucial to understanding cultural, genetic, and environmental influences on disease interplay [28].

From a therapeutic perspective, future research should prioritise trials evaluating combined pharmacological strategies that target both conditions, such as GLP-1 receptor agonists or microbiota-directed therapies like faecal transplantation [19]. Future

therapeutic research for GERD should focus on clinical trials assessing combined pharmacological approaches that simultaneously address both the gastrointestinal and extraesophageal manifestations of the disease. This is particularly relevant given the growing understanding of overlapping pathophysiological mechanisms and the frequent comorbidity with conditions like obesity and metabolic syndrome.

Promising avenues include the investigation of GLP-1 receptor agonists, which have shown efficacy in weight management and may also exert beneficial effects on oesophageal motility and inflammation. Another critical area for exploration is microbiota-directed therapies, such as faecal microbiota transplantation (FMT), prebiotics, and probiotics. Evidence suggests a link between gut dysbiosis and GERD symptoms, and manipulating the gut microbiome could offer a novel therapeutic strategy.

Rigorous, well-designed trials are needed to evaluate the safety and efficacy of these combined and microbiota-focused interventions in diverse GERD patient populations, considering factors such as disease severity, presence of comorbidities, and long-term outcomes. Further research into the underlying mechanisms of action will also be crucial for optimising these therapeutic approaches.

Advancements in digital medicine offer additional avenues for innovation. Telemedicine platforms can facilitate early diagnosis and continuous management of GERD and T2DM, especially in underserved regions. Wearable glucose monitors, reflux detection patches, and AI-assisted dietary logging systems can empower patients to manage their conditions more effectively while providing clinicians with real-time data for decision-making.

Conclusion

The evidence reviewed in this study strongly supports a bidirectional and multifactorial relationship between GERD and T2DM, highlighting the urgent need for integrated, cross-disciplinary clinical and research approaches.

From an epidemiological standpoint, diabetic individuals exhibit a significantly elevated risk of GERD symptoms and complications, such as erosive esophagitis and Barrett's oesophagus. Conversely, GERD, particularly when persistent and nocturnal, can disrupt metabolic control by impairing sleep quality and exacerbating stress hormone levels, thereby increasing insulin resistance.

Both conditions, among the most prevalent chronic disorders globally, share a constellation of pathophysiological mechanisms, including autonomic

dysfunction, hormonal dysregulation, chronic inflammation, oxidative stress, and gut microbiota dysbiosis, that fuel a vicious cycle of mutual exacerbation.

For the diagnosis, implementation of routine GERD symptom screening in diabetic patients and vice versa, particularly through validated instruments like the GERDQ and routine HbA1c screening in reflux patients, is imperative.

In terms of therapeutics, several dual-targeted strategies show promise. Weight loss through lifestyle intervention, bariatric surgery, and dietary modification significantly benefits both conditions. Pharmacologic agents such as GLP-1 receptor agonists, which modulate gastric emptying and improve insulin sensitivity, hold potential for simultaneous treatment. Moreover, modulation of gut microbiota via tailored probiotic formulations and microbiota transplants could revolutionise the management of metabolic-GI comorbidities. However, to fully validate these approaches, robust, longitudinal studies are needed.

GERD and T2DM are no longer separable comorbidities but must be recognised as interwoven conditions requiring comprehensive, patient-centred care. Recognising their mutual influence is critical to preventing disease progression, reducing complications, and improving overall quality of life. By aligning research priorities and clinical guidelines toward an integrative model, the healthcare system can more effectively address the needs of a growing global population burdened by these chronic conditions.

Bibliography

1. ABDALLA, Mona Mohamed Ibrahim. Enteric neuropathy in diabetes: Implications for gastrointestinal function. In: *World Journal of Gastroenterology*, 2024, nr. 30 (22), p. 2852.
2. ADEWUYI, Emmanuel O., et al. Genome-wide cross-disease analyses highlight causality and shared biological pathways of type 2 diabetes with gastrointestinal disorders. In: *Communications Biology*, 2024, nr. 7 (1), p. 643.
3. AL BATAINEH, Mohammad Tahseen, et al. Uncovering the relationship between gut microbial dysbiosis, metabolomics, and dietary intake in type 2 diabetes mellitus and in healthy volunteers: a multi-omics analysis. In: *Scientific Reports*. 2023, nr. 13 (1), p. 17943.
4. ALTASSAN, Fatimah M., et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in diabetic patients at a tertiary hospital in Central Saudi Arabia. In: *Saudi medical journal*. 2020, nr. 41 (2), p. 151.
5. ALZOUBI, Abdallah, et al. The bidirectional relationship between diabetes and depression: a literature review. *Korean journal of family medicine*. 2018, nr. 39 (3), p. 137.
6. ANAND, Girish; KATZ, Philip O. Gastroesophageal reflux disease and obesity. In: *Gastroenterology Clinics*. 2010, nr. 39 (1), pp. 39-46.
7. ANUSRUTI, Ankita, et al. Factors associated with high ox ABDALLA, Mona Mohamed Ibrahim. Enteric neuropathy in diabetes: Implications for gastrointestinal function. In: *World Journal of Gastroenterology*. 2024, nr. 30 (22), p. 2852.
8. BANIK, Sujan; GHOSH, Antara. The association of oxidative stress biomarkers with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. In: *Health science reports*. 2021, nr. 4 (4): e389.
9. BASILE, Kevin J., et al. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: follow-up of findings from genome-wide association studies. In: *International journal of endocrinology*. 2014, vol. 2014 (1), ID769671, pp. 1-13.
10. BOER, Sijbrand Y. DE, et al. Effect of acute hyperglycemia on esophageal motility and lower esophageal sphincter pressure in humans. In: *Gastroenterology*, 1992, nr. 103 (3), pp. 775-780.
11. BOULTON, Katie HA; DETTMAR, Peter W. A narrative review of the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD). In: *Annals of Esophagus*, 2022, nr. 5.
12. CAREYVA, Beth; STELLO, Brian. Diabetes mellitus: management of gastrointestinal complications. In: *American family physician*, 2016, nr. 94 (12), pp. 980-986.
13. DAWI, John, et al. Oxidative Stress, Glutathione Insufficiency, and Inflammatory Pathways in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications for Therapeutic Interventions. In: *Biomedicine*, 2024, nr. 13 (1) pp. 18.
14. DE GORDEJUELA, Amador García Ruiz, et al. Obesity related pathophysiological aspects favouring Gastroesophageal Reflux Disease. *Cirugía Española (English Edition)*, 2023, nr. 101, pp S3-S7.
15. DÍAZ, MA Valdovinos, et al. Good clinical practice recommendations for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. An expert review from the Asociación Mexicana de Gastroenterología. In: *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*, 2024.
16. DONATH, Marc Y.; SHOELSON, Steven E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. In: *Nature reviews immunology*, 2011, nr. 11 (2), pp. 98-107.
17. FREEDBERG, Daniel E., et al. Proton pump inhibitors alter specific taxa in the human gastrointestinal microbiome: a crossover trial. In: *Gastroenterology*, 2015, nr. 149 (4), pp. 883-885.
18. HOTAMISLIGIL, Gökhan S. Inflammation and metabolic disorders. In: *Nature*, 2006, 444.7121: 860-867.
19. IBRAHIM, Ibrahim A.; KANG, Eunjeong; DANSKY, Kathryn H. Polypharmacy and possible drug-drug interactions among diabetic patients receiving home health care services. In: *Home health care services quarterly*, 2005, nr. 24 (1-2), pp. 87-99.
20. JALLEH, Ryan J., et al. Gastrointestinal effects of GLP-1 receptor agonists: mechanisms, management, and future directions. In: *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2024, nr. 9 (10), pp. 957-964.
21. JOYCE, Susan A.; GAHAN, Cormac GM. Bile acid modifications at the microbe-host interface: potential for nutraceutical and pharmaceutical interventions in host health. In: *Annual review of food science and technology*, 2016, nr. 7 (1), pp. 313-333.
22. KALTENBACH, Tonya; CROCKETT, Seth; GERSON, Lauren B. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease?: an evidence-based

- approach. In: Archives of internal medicine, 2006, nr. 166 (9), pp. 965-971.
23. KARLSSON, Fredrik H., et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. In: Nature, 2013, ID498.7452, pp. 99-103.
 24. KATZ, Philip O.; GERSON, Lauren B.; VELA, Marcelo F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. In: Official journal of the American College of Gastroenterology, 2013, 108.3: 308-328.
 25. KULIG, M., et al. Quality of life in relation to symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease—an analysis based on the ProGERD initiative. In: Alimentary pharmacology & therapeutics, 2003, 18.8: 767-776.
 26. KUMAR, Kishor, et al. Interactions Between Gastroesophageal Reflux Disease and Diabetes Mellitus: A Systematic Review of Pathophysiological Insights and Clinical Management Strategies. Cureus, 2024, 16.8.
 27. KUZEMKO, Dorota, et al. Diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract-etio-pathogenesis, diagnosis, treatment and complications. In: Journal of Pre-Clinical and Clinical Research, 2017, 11.1.
 28. LEE, Sehe Dong, et al. Gastroesophageal reflux disease in type II diabetes mellitus with or without peripheral neuropathy. In: Journal of neurogastroenterology and motility, 2011, 17.3: 274.
 29. LI, Na, et al. Burden of gastroesophageal reflux disease in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of disease study 2019. In: BMC Public Health, 2023, 23.1: 582.
 30. LIN, Hsiu-Chen, et al. The use of proton pump inhibitors decreases the risk of diabetes mellitus in patients with upper gastrointestinal disease: a population-based retrospective cohort study. In: Medicine, 2016, 95.28: e4195.
 31. MCCREIGHT, Laura J.; BAILEY, Clifford J.; PEARSON, Ewan R. Metformin and the gastrointestinal tract. Diabetologia, 2016, 59.3: 426-435.
 32. MELDGAARD, Theresa, et al. Pathophysiology and management of diabetic gastroenteropathy. In: Therapeutic advances in gastroenterology, 2019, 12: 1756284819852047.
 33. PARIS, Shere, et al. Obesity and its effects on the esophageal mucosal barrier. In: American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2021, 321.3: G335-G343.
 34. PICKUP, John C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. In: Diabetes care, 2004, 27.3: 813-823.
 35. QIN, Junjie, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. In: Nature, 2012, 490.7418: 55-60.
 36. REUTRAKUL, Sirimon; VAN CAUTER, Eve. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. In: Metabolism, 2018, 84: 56-66.
 37. RÍOS-COVIÁN, David, et al. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. In: Frontiers in microbiology, 2016, 7: 185.
 38. ROSS, Stuart A.; BALLANTINE, Jane. Early use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) in type 2 diabetes. In: Current medical research and opinion, 2013, 29.12: 1617-1626.
 39. SASANKAN, Priya; THOTA, Prashanthi N. of gastroesophageal reflux disease: A brief look at the updated guidelines. In: Cleveland Clinic journal of medicine, 2022, 89.12: 701.
 40. SCOTT, Robert A., et al. Large-scale association analyses identify new loci influencing glycemic traits and provide insight into the underlying biological pathways. In: Nature genetics, 2012, 44.9: 991-1005.
 41. SILVA, Sachin, et al. Impact of socioeconomic determinants on outcomes of eight select conditions for which self-care is a modality for prevention and treatment: a scoping review. In: Current Medical Research and Opinion, 2024, 40.11: 1921-1933.
 42. SOUZA, Jorge Fernando Tavares, et al. Sleep Debt and Insulin Resistance: What's Worse, Sleep Deprivation or Sleep Restriction?. In: Sleep Science, 2024, 17.03: e272-e280.
 43. SUN, Huihui, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in type II diabetes mellitus. In: Gastroenterology research and practice, 2014, 2014.1: 601571.
 44. SUN, Xiao-Meng, et al. Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. In: World Journal of Gastroenterology: WJG, 2015, 21.10: 3085.
 45. TANGVARASITTICHAI, Surapon. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. In: World journal of diabetes, 2015, 6.3: 456.
 46. TASALI, Esra; IP, Mary SM. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. In: Proceedings of the American Thoracic Society, 2008, 5.2: 207-217.
 47. VALDOVINOS-DÍAZ, M. A., et al. Good clinical practice recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. A Latin American expert review. In: Revista de Gastroenterología de México (English Edition), 2025.
 48. VGONTZAS, Alexandros N.; BIXLER, Edward O.; CHROUSOS, George P. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. In: Sleep medicine reviews, 2005, 9.3: 211-224.
 49. WENG, Jianping; POZZILLI, Paolo. Diabetes metabolism: research and reviews—Chinese diabetes society special issue: a small but encouraging step toward the successful control of diabetes in China. In: Diabetes/metabolism research and reviews, 2014, 30.6: 445-446.
 50. WICKRAMASINGHE, Nilanka; DEVANARAYANA, Niranjana Manjuri. Insight into global burden of gastroesophageal reflux disease: Understanding its reach and impact. In: World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics, 2025, 16.1: 97918.

Autor corespondent:

Cătălina Olaru-Stăvilă, asistent universitar,
Disciplina de gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +37369485474
e-mail: catalina.olaru@usmf.md

PARTICULARITĂȚILE MANIFESTĂRILOR NEUROLOGICE ALE DEFICITULUI DE VITAMINA B12 LA PACIENȚII VÂRSTNICI: STUDIU DE CAZ

Galina TOPCIU¹, Maria MIHALACHI-ANGHEL²,
Ianoș COREȚCHI², Vladimir TOPCIU²

¹Direcția Medico-Sanitară a Serviciului
de Informații și Securitate,

²Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu din Republica Moldova

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).35](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).35)

Rezumat

Deficitul vitaminei B12 este o cauză frecvent neglijată a anemiei megaloblastice și a afecțiunilor neurologice, în special în rândul populației în etate. Manifestările clinice pot varia de la simptome hematologice ușoare până la tulburări neuropsihiatrice severe. Sunt prezentate două cazuri clinice cu anemie severă mixtă și manifestări neurologice. Diagnosticul a fost confirmat clinic și paraclinic, necesitând implicare multidisciplinară. Ambii pacienți au prezentat nivele scăzute ale vitaminei B12 și manifestări compatibile cu mieloza funiculară: parestezii, tulburări de mers, instabilitate posturală, slăbiciune musculară și afectare cognitivă. S-a inițiat tratamentul parenteral cu vitamina B12, preparate de fier și acid folic, care au dus la ameliorarea parametrilor hematologici cu recuperare neurologică parțială. Deficitul de vitamina B12 la pacienții vârstnici poate determina sindroame neurologice severe chiar în absența modificărilor hematologice tipice. Diagnosticul precoce și tratamentul adecvat sunt esențiale pentru prevenirea complicațiilor ireversibile. Se recomandă screeningul anual la persoanele în etate și monitorizarea atentă a cazurilor cu factori de risc pentru malabsorbție.

Cuvinte-cheie: vitamina B12, anemie megaloblastică, mieloza funiculară, vârstnici, tulburări neurologice

Summary

Neurological manifestations of vitamin B12 deficiency in elderly patients: case report

Vitamin B12 deficiency is a frequently underestimated cause of megaloblastic anemia and neurological disorders, especially among the elderly. Clinical manifestations range from mild hematological changes to severe neuropsychiatric symptoms. Two clinical cases with severe mixed anemia and neurological manifestations are presented. The diagnosis was confirmed based on clinical and paraclinical investigations, requiring interdisciplinary involvement. Both patients had low serum vitamin B12 levels and clinical signs of funicular myelosis: paresthesia, gait disturbances, postural instability, muscle weakness, and cognitive impairment. Parenteral treatment with vitamin B12 was initiated, combined with iron and folic acid supplements, which led to improved hematological parameters and partial neurological recovery. Vitamin B12 deficiency in elderly patients can cause severe neurological syndromes, even in the absence of typical hematological changes. Early diagnosis and appropriate treatment are essential to prevent irreversible complications. Annual screening of elderly people and careful monitoring of patients with risk factors for malabsorption are recommended.

Keywords: vitamin B12, megaloblastic anemia, funicular myelosis, elderly, neurological disorders

Резюме

Неврологические проявления дефицита витамина B12 у пожилых пациентов: клинический случай

Дефицит витамина B12 часто является недооценённой причиной мегалобластной анемии и неврологических нарушений, особенно у пожилых людей. Клинические проявления варьируют от лёгких гематологических симптомов до тяжёлых нейropsychиатрических расстройств. Представлены два клинических случая пациентов в возрасте с выраженной анемией смешанного генеза и неврологическими нарушениями, обследованных в терапевтическом отделении. Диагноз устанавливался на основе клинической оценки, гематологических и биохимических исследований, и междисциплинарных консультаций. У обоих пациентов выявлены низкие уровни витамина B12 и клинические признаки фуникулярного миелоза: парестезии, нарушения походки, постуральная неустойчивость, мышечная слабость и когнитивные расстройства. Парентеральное введение витамина B12 в сочетании с препаратами железа и фолиевой кислоты привело к улучшению гематологических показателей и частичному восстановлению неврологических функций. Дефицит витамина B12 у пожилых пациентов может вызывать тяжёлые неврологические синдромы даже при отсутствии типичных гематологических изменений. Ранняя диагностика и соответствующее лечение являются ключевыми для предотвращения необратимых осложнений. Рекомендуется ежегодный скрининг лиц пожилого возраста и тщательное наблюдение за пациентами с факторами риска мальабсорбции.

Ключевые слова: витамин B12, мегалобластная анемия, фуникулярный миелоз, пожилые, неврологические расстройства

Introducere

Tulburările hematopoietice și neurologice au o importanță clinică deosebită în practica medicală și pot fi asociate cu boli potențial letale. Riscul dezvoltării patologiilor hematologice și neurologice în rândul populației tinde să crească odată cu vârsta, ducând adesea la invaliditate și în unele cazuri chiar la deces. Unii autori susțin că numărul de afecțiuni neurologice la vârstnici se apropie de cel al bolilor cardiovasculare și oncologice, iar anemia prin deficit de B12 este o variantă patogenetică frecventă a sindromului anemic la pacienții vârstnici și senili, mai ales în asociere cu diabetul zaharat și bolile glandei tiroide. Există o corelație între incidența anemiei

B12 deficitară și vârstă. Anemia prin deficit de B12 este de 0,1% în populația generală, iar la pacienții vârstnici ajunge la 1%. De exemplu, după vârsta de 60 de ani, acest deficit se înregistrează la una din 50 de persoane, iar după 70 de ani această cifră crește de 3 ori. Prin urmare, în unele țări, este introdus screeningul anual al anemiei B12 deficitare la persoanele în etate [4, 24].

Vitamina B12 joacă rolul unei coenzime implicate în multe reacții celulare, participând la procesul de diviziune celulară, care este responsabil pentru procesele de hematopoieză și regenerare celulară. De asemenea, cobalamina este extrem de importantă pentru funcționarea sistemului nervos. Deficitul de vitamina B12 duce la afectarea sintezei timidinei și a metabolismului acizilor grași, ceea ce contribuie la acumularea de acid metilmalonic, un metabolit toxic pentru celulele nervoase și la scăderea conținutului de mielină din fibrele nervoase. Manifestările clinice ale deficitului de vitamina B12 sunt tulburări ale sistemelor hematopoietic, nervos și endocrin, atrofia mucoaselor tractului gastrointestinal și dezvoltarea clinicii caracteristice mielozii funculare [2].

Mieloza funculară (*myelosis funicularis*; anat. *funiculus canaliculus*; syn. *scleroză combinată*) este o boală subacută sau cronică a măduvei spinării cu leziuni moderate sau pronunțate ale canalelor posterioare și laterale ale măduvei spinării, caracterizată prin demielinizarea fibrelor nervoase și distrugerea cilindrilor axiali. Boala se manifestă prin ataxie senzorială, semne de leziuni piramidale și mers spastic-atactic. Se observă în anemia pernicioasă și în alte boli hematopoietice, uneori în avitaminoze și intoxicații [26].

Structuri implicate în procesul de demielinizare:

I. Creierul: În cazul deficitului de vitamina B12 are loc distrugerea mielinei din substanța albă a creierului. Aceasta se manifestă clinic printr-o varietate de forme de encefalopatie. În multe cazuri, deficitul de vitamina B12 debutează prin tulburări psihoemoționale – oboeală, depresie, labilitate emoțională, tulburări ale sferei psihice – halucinații vizuale și auditive, episoade psihotice acute. Leziunile focale în lobii frontali și parietali ai creierului, precum și în corpul calos, pot duce la tulburări de memorie și la afectarea funcțiilor cognitive superioare, până la dezvoltarea demenței [1, 27, 29]. Tulburările cognitive care ating nivelul demenței se înregistrează la 4–16% dintre pacienții cu anemie pernicioasă [19, 29]. Demența asociată deficitului de vitamina B12 nu are manifestări clinice specifice. Deseori se observă o progresie rapidă a tulburărilor cognitive, însoțită de episoade de confuzie. Demența este însoțită de tulburări emoționale, în principal

depresie. Mai rar, sunt înregistrate tulburări de trunchi cerebral și cerebeloase [5, 12, 22, 27].

În prezent, deficitul de vitamina B12 este considerat un factor de risc important în dezvoltarea patologiilor cerebrovasculare și cardiovasculare acute de tip aterotrombotic. Metabolismul vitaminei B12 este strâns legat de cel al aminoacidului homocisteină [1]. Deficitul de vitamina B12 și de acid folic este un factor de risc major pentru dezvoltarea hiperhomocisteiniei dobândite. Numeroase studii efectuate în ultimii ani au confirmat că hiperhomocisteinemia reprezintă un factor de risc independent în dezvoltarea trombozei venoase și este asociată cu o progresie mult mai accelerată a afectării aterosclerotice a arterelor mari, crescând astfel riscul de accident vascular cerebral ischemic [9, 14].

II. Degenerescenta combinată subacută a măduvei spinării (mieloza funculară): Deficitul de vitamina B12 duce la afectarea substanței măduvei spinării, cu dezvoltarea tabloului clinic caracteristic mielozii funculare. Distrugerea mielinei este cauzată de acțiunea toxică a acidului metilmalonic, produs în urma degradării acizilor grași și a unor aminoacizi [20].

În cazul deficitului de vitamina B12, este perturbată funcția enzimei metilmalonil-CoA mutază, care distruge acidul metilmalonic, ceea ce duce la acumularea acestuia, se dezvoltă acidoza cu deteriorarea ulterioară a tecii de mielină și axonopatie secundară, în mod special fibrele nervoase ale cordoanelor posterioare (fasciculul gracilis sau fasciculul lui Goll și fasciculul cuneat (Burdach), inclusiv fibrele sensibilității profunde și superficiale) și laterale (tractul piramidal, rubrospinal, tectospinal, care asigură implementarea mișcărilor voluntare, menținerea tonusului mușchilor scheletici, postura și echilibrul corpului) ai măduvei spinării. În plus, demielinizarea poate fi condiționată de o sinteză defectuoasă a colinei, lecitinei și sfingomielinei din cauza lipsei de metionină în deficitul de vitamina B12, încorporarea acizilor grași anormali în teaca de mielină [2, 10, 20]. Pacienții pot prezenta parestezii la nivelul extremităților sub forma unei senzații de târâre, furnicături, arsuri, mai pronunțate la nivelul degetelor de la picioare, apoi tulburări motorii (slăbiciune la nivelul picioarelor) și ataxie senzorială. Tulburările senzoriale și motorii sunt adesea însoțite de disfuncții ale organelor pelvine (dorință imperioasă de urinare sau retenție urinară) [19].

III. Afectarea sistemului nervos periferic: Deficitul de vitamina B12 este frecvent asociat cu afectarea sistemului nervos periferic, manifestându-se de regulă ca polineuropatie senzorială distală. Polineuropatia are un caracter mixt (axonopatie și mielinopatie), tabloul clinic fiind nespecific: prin-

tre primele simptome se numără paresteziile la nivelul membrelor (în special la nivelul membrelor inferioare), urmate de tulburări ale sensibilității dureroase și termice de tip „mănuși și șosete”, diminuarea sensibilității vibratorii, abolirea reflexelor ahiliene, instabilitate la mers [16, 19].

Aproximativ în 5% din cazuri de deficit de vitamina B12 se înregistrează atrofia nervilor optici cu apariția scotoamelor centrale și scăderea acuității vizuale. Ocazional, sunt raportate tulburări ale gustului și mirosului. În unele cazuri este afectat sistemul nervos vegetativ – hipotensiune ortostatică și sincopă, impotență, incontinență fecală și urinară, micțiuni frecvente [10, 15, 18, 29].

Cauzele deficienței de vitamina B12 pot varia:

1. Alimentară (aport alimentar insuficient de vitamina B12, abuz de alcool, vegetarienii, persoanele în vârstă).

2. Dereglarea absorbției și asimilării vitaminei B12:

– gastrită atrofică, gastrectomie, aciditate gastrică redusă, utilizarea pe termen lung a remediilor antisecretoarei – inhibitori ai pompei de protoni, H2-blocante

– interacțiuni medicamentoase, care includ: medicamente antituberculoase (izoniazidă), medicamente imunosupresoare (metotrexat), antibiotice (kanamicină, neomicină), medicamente antigutoase (colchicină), anticonvulsivante (fenitoină), medicamente antiparkinsoniene care conțin levodopa, neuroleptice (clorpromazină), antidiabetice orale (metformină)

– toxicitatea cronică a protoxidului de azot.

3. Boli intestinale:

– rezecție intestinală, sprue tropical, boala Crohn, sindromul Zollinger-Ellison, bypass intestinal, sindromul Imerslund-Grasbeck;

4. Defecte congenitale ale metabolismului vitaminei B12 [6, 8, 13, 15, 30].

Vitamina B12 este o moleculă complexă și poate fi prezentată ca cianocobalamină, hidroxicobalamină, deoxiadenosilcobalamină și metilcobalamină. În timp ce primii doi compuși sunt stabili și utilizați în practica clinică ca medicamente, ceilalți doi sunt instabili și sunt identificați în țesuturi și ser, acționând ca coenzime pentru procese biochimice vitale. Metilcobalamina este implicată în sinteza metioninei, a cărei deficiență blochează metabolismul folatului, ducând la afectarea sintezei ADN și la apariția anemiei megaloblastice [23]. Cu toate acestea, pe lângă anemie, apar tulburări neurologice, care sunt cauzate de demielinizarea parțială a substanței cenușii din creier, măduva spinării și nervii periferici. Probabil, procesul de demielinizare este cauzat de sinteza

deficitară a colinei și a fosfolipidelor care conțin colină - lecitină și sfinгомielină. Deoxiadenosilcobalamina asigură transformarea acidului metilmalon, care se formează în timpul descompunerii acizilor grași și a unor aminoacizi în acid succinic, necesar pentru metabolizarea optimă a mielinei în țesuturile nervoase. În caz de deficit de coenzimă, se produce o acumulare a produsului toxic cu afectarea tecii de mielină și axonopatie secundară, în special a cordoanelor posterioare și laterale ale măduvei spinării [7, 23].

Deficitul de vitamina B12 la pacienții vârstnici și senili rămâne adesea nerecunoscut, deoarece manifestările clinice sunt foarte variabile și nespecifice, nu cauzează îngrijorare pentru o perioadă lungă de timp și sunt considerate drept îmbătrânire naturală. Cu toate acestea, deficitul de vitamina B12 pe termen lung cu diagnostic tardiv duce la consecințe grave. La persoanele în vârstă, manifestarea neuropsihiatrică a deficitului de vitamina B12 este tipică sub formă de parestezii, slăbiciune musculară, tulburări de mers și echilibru, sindrom algic, tulburări cognitive și comportamentale în absența anomaliilor hematologice.

Scopul cercetării a fost de a evidenția particularitățile clinice, paraclinice și evolutive ale manifestărilor neurologice asociate deficitului de vitamina B12 la pacienții vârstnici, prin analiza detaliată a două cazuri clinice, în vederea sublinierii importanței diagnosticului precoce și a inițierii rapide a tratamentului specific.

Materiale și metode

Lucrarea este un studiu clinic observațional de tip studiu de caz – 2 pacienți vârstnici cu simptomatologie neurologică variabilă pe fundal de anemie severă. Evaluarea pacienților a inclus anamneza completă, examenul clinic și statutul neurologic, investigații hematologice, biochimice și consulturi interdisciplinare (neurolog, hematolog, terapeut). Diagnosticul de deficit de vitamina B12 a fost confirmat prin dozarea serică a vitaminei și excluderea altor cauze de simptomatologie similară. Evoluția pacienților a fost urmărită pe durata spitalizării și în perioada imediat următoare tratamentului.

Rezultate

Prezentare cazuri clinice

Caz clinic nr. 1

Pacient, sex feminin, anul nașterii – 1962, internat în mod urgent în secția terapie DMS SIS.

Acuze: inapetență, astenie marcată cu slăbiciune generalizată pronunțată, somnolență, dispnee la efort fizic minim însoțită de palpitații, subicter al sclerelor și al mucoaselor, paloarea tegumentelor, xerodermie, xerostomie, dificultăți la deglutiția ali-

mentelor solide, echimoze periodice, predominant la nivelul membrelor, micțiuni frecvente.

Anamneza bolii. În decembrie 2012, pacienta a fost supusă unei gastrectomii totale pentru o tumoră gastrică a micii curburi (T4M0N0, schwannom gastric). Ulterior, în ianuarie 2013, s-a constatat periodic hemoglobina 110 g/l, fiind administrate preparate cu fier în mod repetat.

În iunie 2019: Hemoglobina – 99 g/l; Eritrocite – $2,81 \times 10^{12}/l$; Indice de culoare – 1,05; Hematocrit – 28,7%; Leucocite – $4,8 \times 10^9/l$; tratament nu a administrat.

În ultimele săptămâni, starea generală s-a agravat, cu apariția acuzelor menționate anterior.

La internare: Hemoglobina – 53 g/l; Eritrocite – $1,33 \times 10^{12}/l$; Indice de culoare – 1,19; Hematocrit – 15,5%.

Diagnosticul complet: Anemie de origine mixtă (deficit de vitamina B12, fierodeficientă), gradul III. Stare post-gastrectomie totală (schwannom gastric, 2012). Deficit de vitamina B12. Mieloză funiculară cu tulburări senzoriale. Hipertensiune arterială esențială, gradul II, risc cardiovascular foarte înalt. Cardiopatie hipertensivă. Fibrilație atrială (în antecedente). Insuficiență cardiacă clasa II NYHA. Dislipidemie.

Rezultatele investigațiilor

Analize biochimice ale sângelui: Glucoză – 5,2 mmol/l; Fosfatază alcalină – 135,3 U/l; Calciu – 2,5 mmol/l; Coagulogramă: INR – 1,15, protrombină – 88%, fibrinogen – 1,5 g/l; PCR – negativ; MRS – negativ

Metabolismul fierului: ora 8:00 – fier: 0,1 $\mu\text{mol}/l$; ora 8:30 – administrare Sorbifer; ora 13:00 – fier: 4,61 $\mu\text{mol}/l$. Feritină: 61 pmol/l (valori normale: 61,6–803 pmol/l); Acid folic: 22,3 pmol/l (valori normale: 6–39 pmol/l); Vitamina B12: 111 pmol/l (valori normale: 140–725 pmol/l)

Analiza generală a sângelui:

Parametru	La internare in spiral	Peste 4 zile de la internare
Hemoglobina, g/l	79	89
Eritrocite $\times 10^{12}/l$	2.21	2.56
Indice de culoare	1.07	1.04
Hematocrite, %	22.1	26
Trumbocite $\times 10^9/l$	176	217
Leuc, $\times 10^9/l$	3,15	8,01
Neut.nesegm., %	3	3
Neut. segm, %	48	77
Eoz., %	-	1
Retic, ‰	2	20
VSH, mm/h	14	16

Markeri hepatici – negativ.

Frotiul sângelui periferic: hiper +++, anizocitoză +++ (prezența macrocitelor)

Test de sânge ocult în materiile fecale: Negativ

Consultații specializate: hematolog: Anemie de origine mixtă (deficit de B12, feriprivă), grad III; neurolog: Deficit de vitamina B12. Mieloză funiculară cu tulburări senzoriale

Tratament instituit: Transfuzie de concentrat eritrocitar (2 doze); sol. Ferum lek 5% – 2 ml – i.m.; sol. Vitamina B12 0.05% – 1 ml – i.m.; sol. Vitamina C – 5% – 2 ml - i.v.; comprimate acid folic 0.01 pe zi – per os.

Caz clinic nr. 2.

Pacient: sex masculin, anul nașterii – 1929. A fost internat în mod urgent în secția terapie DMS SIS.

Acuze la internare: inapetență, intoleranță la carnea de pui, disconfort periodic în regiunea epigastrică, slăbiciune marcată în membrele inferioare cu instabilitate la mers (se deplasează cu baston), dispnee la efort fizic minim, palpitații, paloare a tegumentelor, țiuț bilateral în urechi, fatigabilitate, amețeli, xerodermie, păr fragil, a cărui cădere este accentuată, xerostomie predominant pe timp de noapte, prurit în regiunea spatelui (ameliorat după administrarea de antihistaminice), disfagie pentru alimentele solide, constipații cronice (ultimele săptămâni – scaun posibil doar cu microclisme), căderi ocazionale din cauza instabilității ortostatice.

Anamneza bolii: din anul 2016 – diagnostic de anemie feriprivă gradul I, tratată episodic cu comprimate Sorbifer. În ultimele săptămâni – agravarea stării generale cu apariția simptomelor menționate. Internat de urgență cu hemoglobina de 61,8 g/l.

Diagnosticul complet: Hemoragie digestivă inferioară. Anemie de origine mixtă (feriprivă, deficit de vitamină B12, posthemoragică cronică), gradul III. Deficit de vitamină B12. Mieloză funiculară. Poli-neuropatie periferică distală. Parapareză inferioară moderată. Hipertensiune arterială esențială gradul II, risc cardiovascular adițional foarte înalt. Insuficiență cardiacă cronică clasa II NYHA. Boală cardiacă ischemică. Encefalopatie discirculatorie de origine mixtă (hipertensivă și aterosclerotică), gradul III, cu sindrom vestibulo-ataxic moderat exprimat. Gastrită antrală.

Frotiul sângelui periferic: anizocitoză +, hipo +++, microcitoză ++.

Analiza biochimică a sângelui: Proteine totale – 66,13 g/l, albumine – 34,4 g/l, uree – 11,2 mmol/l, creatinină – 124,81 $\mu\text{mol}/l$, glucoză – 5,4 mmol/l, AlAt – 6,7 U/l, AsAt – 12,2 U/l, fosfatază alcalină – 98,8 U/l, colesterol – 3,41 mmol/l, trigliceride – 1,08 mmol/l, HDL – 1,05 mmol/l, LDL – 1,74 mmol/l, potasiu – 4,25 mmol/l, sodiu – 134,6 mmol/l, fosfor – 5,56 mmol/l, fier – 19,31 $\mu\text{mol}/l$, magneziu – 1,84 mmol/l, clor – 102,8 mmol/l, calciu – 2,23 mmol/l

Analiza generală a sângelui:

Parametru	La internare în spiral	Peste 2 zile de la internare	Peste 4 zile de la internare
Hemoglobina, g/l	54	68	98
Eritrocite $\times 10^{12}/l$	3,14	3.83	4.44
Indice de culoare	0,51	0.53	0.60
Hematocrite, %	23,4	28.9	34.4
Trumbocite $\times 10^9/l$	425	417	437
Leuc, $\times 10^9/l$	9,09	8.54	8,81
VSH, mm/h	45	33	29

Indici de coagulare: INR – 1,03, protrombină – 97,4%, fibrinogen – 5,6 g/l

Feritină: 28,8 pmol/l (valori normale: 61,6–803 pmol/l); Acid ascorbic: 27 pmol/l (valori normale: 6–39 pmol/l); Vitamina B12: 111 pmol/l (valori normale: 140–725 pmol/l)

Markeri tumorali (AFP, CEA, CA 15-3, CA 19-9, PSA) – fără devieri patologice.

Test pentru hemoragii oculte în materiile fecale: pozitiv

Discuții

Stabilirea diagnosticului de mieloză funiculară nu este, de obicei, dificil în prezența unei anemii pernicioase bine documentate. Totuși, dacă deficitul de vitamina B12 rămâne nerecunoscut, identificarea tulburărilor neurologice devine adesea dificilă. În timp ce modificările hematopoietice sunt specifice și ușor de recunoscut, tulburările neurologice prezintă o gamă mai largă de variații clinice și sunt rareori considerate, în practica medicală, ca fiind consecințe ale deficitului de vitamina B12 [21]. Tulburările neurologice reprezintă, în majoritatea cazurilor, cele mai precoce și, uneori, singurele manifestări clinice ale deficitului funcțional de vitamina B12. Cele mai importante simptome neurologice includ parestezii sau amorțeli ale membrelor, mersul instabil și tulburările de coordonare, care pot progresa până la paralizie. Aceste manifestări apar ca urmare a degenerării cordoanelor laterale și posterioare ale măduvei spinării, cauzată de afectarea tecilor de mielină [3].

Tulburările neurologice se pot manifesta concomitent cu modificările hematologice sau independent de acestea. Se estimează că aproximativ 60% dintre pacienții cu anemie pernicioasă prezintă simptome de mieloză funiculară. Au fost descrise, de asemenea, cazuri de mieloză funiculară în prezența unor niveluri serice normale de vitamina B12, dar asociate cu un deficit metabolic al acesteia [25]. La aproximativ 25% dintre pacienții cu deficit confirmat de vitamina B12 tulburările neurologice

pot apărea în absența modificărilor hematologice [28]. Prezintă un interes deosebit faptul că există o corelație inversă între severitatea tulburărilor hematologice și cea a manifestărilor neurologice – cu cât simptomele neurologice sunt mai severe, cu atât modificările hematologice sunt mai puțin pronunțate și invers.

Simptomele neurologice sunt, de regulă, simetrice și mai pronunțate la nivelul membrelor inferioare decât la nivelul brațelor, prezentându-se, în majoritatea cazurilor, sub forma unei polineuropatii periferice senzorio-motorii, însă pot apărea și mononeuropatii (de exemplu, optice sau olfactive), neuropatii autonome (impotență, incontinență) sau forme combinate (mielopatie și neuropatie) [11, 20, 30]. În absența unui tratament adecvat, pot surveni paraplegia, leziuni ale căilor nervoase centrale, precum și tulburări cerebrale care se manifestă prin simptome psihiatrice.

Simptomele tulburărilor cerebrale pot include confuzie, stupoare, apatie, depresie, tulburări de memorie și de rațiune, uneori chiar psihoză [15]. Aceste manifestări sunt mult mai rare decât simptomele periferice și adesea subestimate în practica medicală.

Debutul bolii este, de obicei, marcat de acuze nespecifice, precum: slăbiciune generală, amețeli, tinitus, tulburări de memorie, somnolență diurnă și insomnie nocturnă, oboseală, iritabilitate, scăderea apetitului, parestezii la nivelul extremităților, descrise ca senzații de furnicături, arsuri sau târâre de insecte, predominante la nivelul membrelor inferioare [6, 15].

Din cauza utilizării pe scară largă și adesea necontrolată a diverselor suplimente alimentare și complexe vitaminice, mieloza funiculară evoluează frecvent într-o manieră atipică. Dacă deficitul de vitamina B12 nu este identificat, diagnosticul de mieloză funiculară poate deveni dificil, întrucât complicațiile neurologice pot include dureri nespecifice de tip zona zoster, slăbiciune musculară și chiar atrofie musculară [17].

În cazurile cu evoluție lentă a bolii, severitatea anemiei evidențiată paraclinic poate fi mai pronunțată decât ar sugera tabloul clinic. Totuși, având în vedere că deficitul de vitamina B12 poate determina simultan un sindrom anemic și demielinizarea dismetabolică a funiculilor posteriori și laterali ai măduvei spinării, simptomele neurologice pot preceda modificările hematologice [31].

Diagnosticul deficitului de vitamina B12 este dificil de suspectat la pacienții vârstnici și senili, deoarece manifestările clinice pot fi nespecifice și sunt adesea interpretate ca semne ale îmbătrânirii fiziologice. Cu toate acestea, dacă diagnosticul este stabilit la timp, odată cu apariția primelor simptome

neurologice, și se inițiază tratamentul adecvat, recuperarea completă este posibilă.

În cazul în care anemia prin deficit de vitamina B12 rămâne nediagnosticată pe o perioadă lungă, de câteva luni sau mai mult, manifestările mielozei funiculare pot evolua către tulburări neurologice persistente.

În cazurile clinice descrise anterior, mieloza funiculară s-a manifestat printr-un complex de tulburări neurologice, precum parestezii, slăbiciune musculară, tulburări de mers și de coordonare, pareze spastice sau flasce, care pot fi considerate severe, deoarece pacienții prezentau dificultăți în deplasare și necesitau îngrijire medicală specializată.

Dificultăți în diagnosticul diferențial pot apărea dacă pacienții au fost deja tratați pentru alte comorbidități și au primit complexe vitaminice ce conțin vitamina B12. În astfel de situații, tabloul hematologic poate fi neclar, iar tulburările neurologice pot fi diagnosticate greșit sau tardiv.

Concluzii

Deficitul de vitamina B12 la pacienții vârstnici și senili este frecvent nerecunoscut din cauza manifestărilor clinice nespecifice și variabile, adesea atribuite procesului fiziologic de îmbătrânire. Simptomele neuropsihiatrice precum paresteziile, slăbiciunea musculară, tulburările de mers și echilibru, sindromul algic și afectarea cognitiv-comportamentală pot apărea chiar în absența modificărilor hematologice tipice, ceea ce întârzie stabilirea diagnosticului. Această întârziere crește riscul apariției unor complicații neurologice severe și ireversibile, subliniind necesitatea evaluării clinice riguroase și a screeningului sistematic al persoanelor în etate.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară absența conflictelor de interese.

Bibliografie

1. ALGHAMDI, A. Structural and functional brain changes associated with vitamin B12 deficiency using magnetic resonance imaging: A systematic review and meta-analysis. In: *Current Medical Imaging*, 2023. vol. 19, nr. 4, pp.312–326. <https://doi.org/10.2174/1573405618666220516113758>
2. AZZINI, E., RAGUZZINI, A., POLITO, A. A brief review on vitamin B12 deficiency looking at some case study reports in adults. In: *International Journal of Molecular Sciences*, 2021. 22(18), p.9694. <https://doi.org/10.3390/ijms22189694>
3. BALASUBRAMANIAN, S., J. et al. Neurological manifestations of vitamin B12 deficiency. In: *International Journal of Neurology and Neurosurgery*, 2019. <https://doi.org/10.21088/ijnns.0975.0223.11119.3>
4. ESPOSITO, G. et al. *Pernicious anemia: The hematological presentation of a multifaceted disorder caused by cobalamin deficiency*. In: *Nutrients*, 2022. 14(8), p.1672. <https://doi.org/10.3390/nu14081672>
5. GAO, Y., ZHANG, Y., WANG, L. The association of vitamin deficiency with depression risk in late-life depression: a review. In: *Frontiers in Nutrition*, 2025. vol. 12, 1551375. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1551375>
6. GREEN, R., MILLER, J.W. 2022. *Vitamin B12 deficiency*. LITWACK, G. (ed.). *Vitamins and Hormones*, vol. 119. Amsterdam: Academic Press, pp.405–439. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2022.02.003>
7. GRÖBER, U., KISTERS, K., SCHMIDT, J. Neuroenhancement with vitamin B12—underestimated neurological significance. In: *Nutrients*, 2013. vol. 5, nr. 12, pp.5031–5045. <https://doi.org/10.3390/nu5125031>
8. GUÉANT, J.L. et al. Causes and consequences of impaired methionine synthase activity in acquired and inherited disorders of vitamin B12 metabolism. In: *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 2021. 57(2), pp.133–155. <https://doi.org/10.1080/10409238.2021.1979459>
9. GUIEU, R., RUF, J., MOTTOLA, G. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases. In: *Annales de Biologie Clinique (Paris)*, 2022. vol. 80, nr. 1, pp.7–14. <https://doi.org/10.1684/abc.2021.1694>
10. GWATHMEY, K.G., GROGAN, J. Nutritional neuropathies. In: *Muscle & Nerve*, 2020. vol. 62, pp.13–29. <https://doi.org/10.1002/mus.26783>
11. HEALTON, E.B., SAVAGE, D.G. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. In: *Medicine (Baltimore)*, 1991. vol. 70, pp.229–245.
12. JATOI, S. et al. Low vitamin B12 levels: an underestimated cause of minimal cognitive impairment and dementia. In: *Cureus*, 2020. vol. 12, nr. 2, e6976. <https://doi.org/10.7759/cureus.6976>
13. KAYALI, S., GÖKCEBAY, D.G. Influence of vitamin B12 deficiency on autonomic nervous system activity in children. In: *Iranian Journal of Pediatrics*, 2019. 29(5).
14. LEVY, J. et al. Cardiovascular manifestations of intermediate and major hyperhomocysteinemia due to vitamin B12 and folate deficiency and/or inherited disorders of one-carbon metabolism: a 3.5-year retrospective cross-sectional study of consecutive patients. In: *American Journal of Clinical Nutrition*, 2021. vol. 113, nr. 5, pp.1157–1167. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa432>
15. MATHEW, A.R. et al. Vitamin B12 deficiency and the nervous system: Beyond metabolic decompensation - Comparing biological models and gaining new insights into molecular and cellular mechanisms. In: *International Journal of Molecular Sciences*, 2024. 25(1), p.590. <https://doi.org/10.3390/ijms25010590>
16. MCCOMBE, P.A., McLEOD, J.G. The peripheral neuropathy of vitamin B12 deficiency. In: *Journal of the Neurological Sciences*, 1984. vol. 66, nr. 1, pp.117–126. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(84\)90147-3](https://doi.org/10.1016/0022-510x(84)90147-3)
17. NOGAI, L., LUNGU, S., BATIN, T. Dificultăți de diagnostic diferențial între mieloza funiculară cu evoluție atipică și mielita idiopatică. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2019. nr. 2(62), pp.93–95. ISSN 1857-0011
18. SCALAIS, E. et al. Would early versus late hydroxocobalamin dose intensification treatment prevent cognitive decline, macular degeneration and ocu-

- lar disease in 5 patients with early-onset cbLC deficiency? In: *Molecular Genetics and Metabolism*, 2023. vol. 140, nr. 3, 107681. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107681>
19. SEAGE, C.H. et al. A systematic review of symptoms of pernicious anemia. In: *Food and Nutrition Bulletin*, 2024. 45(1_suppl), S34–S39. <https://doi.org/10.1177/03795721241227016>
 20. SETHI, N.K., ROBILOTTI, E., SADAN, Y. Neurological manifestations of vitamin B12 deficiency. In: *Internet Journal of Nutrition and Wellness*, 2005. vol. 2, pp.1–12.
 21. STĂNESCU, A. et al. Problematika diagnosticării deficitului de vitamina B12. In: *Romanian Medical Journal*, 2019. vol. 66, pp.327–330. <https://doi.org/10.37897/RMJ.2019.4.6>
 22. UENO, A. et al. Influences of vitamin B12 supplementation on cognition and homocysteine in patients with vitamin B12 deficiency and cognitive impairment. In: *Nutrients*, 2022. 14, 1494. <https://doi.org/10.3390/nu14071494>
 23. UMEKAR, M. et al. Vitamin B12 deficiency and cognitive impairment: A comprehensive review of neurological impact. In: *Brain Disorders*, 2025. vol. 18, 100220. <https://doi.org/10.1016/j.dscb.2025.100220>
 24. ZHOU, L. et al. 2024. Characterizing vitamin B12 deficiency in neurology outpatients: A retrospective observational study. In: *Clinical Neuropharmacology*. 2025. 47(3), pp.87–96. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000593>
 25. ZYRINA, G.V. Neurological manifestation of vitamin B₁₂-deficiency anemia. In: *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2014., vol. 8, nr. 1, pp.17–21. <https://doi.org/10.17816/psaic196>
 26. Большой медицинский словарь. 2000.
 27. ДЕНИСОВА, А.О., РОМАНОВСКАЯ, С.Н. Неврологические проявления дефицита витамина B12. In: *E-Scio*, 2023. № 8(83). <https://cyberleninka.ru/article/n/nevrologicheskie-proyavleniya-defitsita-vitamina-v12>
 28. ЕКУШЕВА, Е.В. и др. Проблема дефицита витамина B12: актуальность, диагностика и таргетная терапия (по материалам междисциплинарного совета экспертов с международным участием). В: *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2021. т. 121, № 11, с.17–25.
 29. ИНОВЬЕВА, О.Е. и др. Неврологические проявления дефицита витамина B12. В: *Эффективная фармакотерапия*, 2021. т. 17, № 6, с.22–28. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-6-22-28>
 30. СУПОНЕВА, Н.А. и др. Дефицит витамина B12 в контексте неврологических нарушений. В: *Эффективная фармакотерапия*, 2025. т. 21, № 17, с.22–26. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2025-21-17-22-26> Клинико-лабораторная характеристика фуникулярного миелоза.
 31. ШАТОХИН, Ю.В. и др. В: *Медицинский вестник Юга России*, 2010. № 2, с.87–89.
 32. ШАТОХИН, Ю.В. и др. В: *Медицинский вестник Юга России*, 2010. № 2, с.87–89.

Autor corespondent:

Vladimir Topciu, asistent universitar,
Catedra de farmacologie
și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.:+37360161515,
e-mail: vladimir.topciu@usmf.md

REMODELAREA COMPORTAMENTULUI ALIMENTAR CA STRATEGIE INTEGRATIVĂ ÎN CONTROLUL OBEZITĂȚII ȘI AL FICATULUI STEATOZIC ASOCIAT DISFUNȚIEI METABOLICE

Inna VENGHER, Iulianna LUPAȘCO,
Elena BEREZOVSICAIA, Ludmila GOLOVATIUC,
Natalia TARAN, Ion BANARI

Laboratorul de Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).36](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).36)

Rezumat

Articolul analizează devierile comportamentului alimentar asociate obezității și impactul acestora asupra sănătății, inclusiv în sindromul metabolic și ficatul steatozic. Scopul publicației este de a sintetiza datele științifice privind influența comportamentului alimentar și strategiile de intervenție comportamentală în corectarea greutății corporale. Au fost analizate 33 de publicații din baze de date relevante. Studiile arată că dieta mediteraneană este cea mai recomandată pentru aceste afecțiuni, însă schimbarea comportamentală este adesea dificilă și necesită suport psihologic. Intervențiile cognitiv-comportamentale s-au dovedit eficiente, concentrându-se pe motivație, autoreglare, restricționare conștientizată și alternative sănătoase care să înlocuiască alimentația. Concluzia subliniază necesitatea integrării medicinei, psihologiei/ psihoterapiei și nutriției pentru o abordare eficientă a obezității și afecțiunilor metabolice asociate.

Cuvinte-cheie: obezitate, sindrom metabolic, ficat steatozic, comportament alimentar, terapia cognitiv-comportamentală

Summary

Eating behavior remodulation as an integrative strategy in the management of obesity and steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction

The article analyzes the deviations of eating behavior associated with obesity and their impact on health, including on metabolic syndrome and hepatic steatosis. The aim is to synthesize scientific data on the influence of eating behavior and behavioral intervention strategies in correcting body weight. 33 publications from relevant databases were analyzed. Studies show that the Mediterranean diet is the most recommended for these conditions, but behavioral change is often difficult and requires psychological support. Cognitive-behavioral interventions have proven effective, focusing on motivation, self-regulation, conscious restriction and healthy alternatives to replace food. The conclusion emphasizes the need to integrate medicine, psychology/ psychotherapy and nutrition for an effective approach to obesity and metabolic associated conditions.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, steatotic liver, eating behavior, cognitive behavioral therapy

Резюме

Перестройка пищевого поведения как интегративная стратегия в контроле ожирения и метаболически ассоциированного стеатоза печени

В статье анализируются отклонения пищевого поведения, связанные с ожирением, и их влияние на здоровье, в том числе при метаболическом синдроме и стеатозе печени. Целью является синтез научных данных о влиянии пищевого поведения и стратегий поведенческого вмешательства на коррекцию массы тела. Было про-

анализировано 33 публикаций из соответствующих баз данных. Результаты исследования показывают, что средиземноморская диета является наиболее рекомендуемой при таких состояниях, но изменение поведения часто бывает сложным и требует психологической поддержки. Когнитивно-поведенческие вмешательства доказали свою эффективность, сосредоточившись на мотивации, саморегуляции, осознанном ограничении и здоровых альтернативах еде. В заключении подчеркивается необходимость интеграции медицины, психологии/ психотерапии и нутрициологии для эффективного подхода к ожирению и связанным с ним метаболическими состояниями.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, стеатоз печени, пищевое поведение, когнитивно-поведенческая терапия

Introducere

Conform datelor OMS, 39% din populația adultă a globului reprezintă oameni supraponderali sau obezi [1]. Obezitatea abdominală este predictivă pentru riscurile cardiometabolice (insulinorezistență, hiperglicemie, HTA) [2]. Diabetul zaharat și obezitatea s-au clasat pe locul trei și, respectiv, al patrulea în calitate de factori de risc pentru sănătate din lume [3]. La supraponderabilitate și obezitate, în mare parte, contribuie obiceiurile și comportamentul alimentar [4], iar remodelarea stilului de viață (alimentația, activitate fizică) diminuează riscurile cardiovasculare [5]. Astfel, managementul obezității, sindromului metabolic, inclusiv al ficatului steatozic, presupune recomandări de modificare a stilului de viață și comportamentului alimentar [6]. Cea mai recomandată în aceste cazuri este alimentația cu restricție calorică din contul glucidelor și parțial lipidelor (dieta mediteraneană). Recomandările de alimentație pentru pacienții cu obezitate și situațiile asociate au fost bine determinate, structurate, formulate în diverse ghiduri destinate specialiștilor și pacienților [6].

Cu toate acestea, trecerea la un nou stil de alimentație, dobândirea noilor obiceiuri alimentare deseori este problematică, existând dificultăți de ordin psihologic, de natură cognitiv-comportamentală, chiar dacă la nivel rațional persoana înțelege necesitatea acestor modificări. Orice schimbare comportamentală, pentru a fi făcută și consolidată, parcurge anumite etape. Și de multe ori persoana poate avea nevoie de ajutorul specialiștilor în a merge pe această cale.

Scopul publicației a constat în realizarea unei sinteze critice a literaturii științifice privind comportamentul alimentar și impactul acestuia asupra gestionării obezității și consecințelor ei metabolice, inclusiv a ficatului steatozic; explorarea intervențiilor comportamentale care pot facilita modificarea sustenabilă a comportamentului alimentar și, implicit, corecția masei corporale.

Material și metode

Căutarea literaturii a fost realizată în principalele baze de date științifice internaționale: PubMed, Scopus, Web of Science și Google Scholar. Au fost utilizați termeni de căutare precum: "eating behavior", "obesity management", "metabolic syndrome", "behavioral interventions", "dietary change", "weight loss". Au fost incluse articole publicate în limbile engleză, română, rusă, inclusiv studii clinice, meta-analize, revizuri sistematice și ghiduri internaționale, în total 33 de lucrări. Criteriile de includere au vizat studii care abordează relația dintre comportamentul alimentar și obezitate/sindrom metabolic; evaluează intervenții comportamentale pentru controlul greutateii; oferă date privind eficiența schimbărilor de stil de viață.

Rezultate și discuții

Comportamentul alimentar

Comportamentul alimentar (CA), construct bio-psiho-social, este o componentă a stilului de viață, care vizează satisfacerea nevoilor biologice, fiziologice și psihologice. CA presupune, inclusiv, căutarea, selecția, prepararea și ingerarea alimentelor, condițiile și ritualurile care însoțesc aceste procese și consecințele lor asupra organismului [7]. CA este determinat de un set de **factori**: genetici [8]; hormonal [9,10]; neurobiologici [11]; emoționali [12]; asociați cu plăcerea (hedonici) [13]; deprinderi din copilărie [14]; sociali [15]; geografico-climaterici, tradițiile culturii alimentare [16]. Toți acești factori sunt individuali pentru fiecare persoană. CA depinde de ierarhia valorilor umane, precum și de indicatorii cantitativi și calitativi ai nutriției [16].

Reglarea comportamentului alimentar

Comportamentul alimentar se combină din nevoile homeostatice, hedonice și procesele cognitive superioare [13]. *Sistemul homeostatic* de reglare a CA include o rețea de peptide gastrointestinale, neurotransmițători la nivelul SNC, semnalizarea nervoasă periferică, adiponectinele. Semnalele fiziologice induc senzația de înfometare și dorința de a mânca [17]. Reglarea *hedonică* include: dorință (motivația pentru hrană, valoarea stimulului), plăcere (recompensa, starea de bine) și învățare [18].

Aceste două modalități (homeostatică și hedonică) interferează, formând un sistem funcțional dinamic de modulare a apetitului pentru a regla greutatea corporală într-o manieră flexibilă și adaptativă care ține cont de condițiile de mediu [17].

Devierile CA asociate obezității

Devierile CA asociate obezității au fost clasificate în 3 forme în baza tipului de reacții și a stimulilor psihologici în raport cu alimentația. Determinarea tipului de deviere a CA, bazată pe această clasificare, este posibilă cu ajutorul instrumentarului special – *Chestionarul olandez al comportamentului alimentar (Dutch Eating Behaviour Questionnaire, DEBQ)* [19]:

CA restrictiv - auto-restricție alimentară excesivă și diete nesistematice. Perioadele de CA restricționat alternează cu supraalimentarea și cu o nouă creștere în greutate. Aceste perioade duc la instabilitate emoțională – depresie alimentară.

CA emoțional se manifestă printr-o reacție hiperfagică la stres și supraalimentare emoțională. Stimulul pentru a mânca nu este foamea, ci disconfortul emoțional; mâncarea este un răspuns la stres, depresie și disconfort. A fost demonstrat că pentru mai mult de jumătate din persoanele cu obezitate este caracteristic tipul emoțional de alimentație [20].

CA external se manifestă prin reacția crescută a unei persoane nu la stimulii interni (homeostatici), dar la cei externi (disponibilitatea produselor, aspectul alimentelor, mirosul, gustul și mâncatul în companie).

Aprecierea devierilor de CA este un procedeu necesar, iar rezultatele testărilor ajută la alegerea strategiei și tacticilor de intervenții psihologice/psihoterapeutice necesare corecției CA și, ca rezultat, scăderea riscurilor asociate obezității.

Corecția CA este un subiect complicat al medicinei clinice și psihologiei practice. Este necesară integrarea cunoștințelor nutriției cu posibilitățile intervenționale de schimbare comportamentală, destinate gestionării masei corporale. Terapia cognitiv-comportamentală (TCC) este abordarea cel mai des folosită, deoarece se ocupă atât de modele de gândire, cât și de comportament. Aplicarea TCC include și: determinarea „pregătirii pentru schimbare” (conștientizarea a ceea ce trebuie făcut și apoi luarea unui angajament de a face acest lucru); automonitorizarea; ruperea legăturilor; distragerea atenției (înlocuirea alimentației cu alternative mai sănătoase) [21].

Societatea Irlandeză de Nutriție a elaborat și publicat un ghid (The Behavior Change Wheel: A Guide to Designing Interventions, BCW Guide), destinat intervențiilor pentru schimbarea comportamentului [22]. Acest ghid practic îmbină cunoștințele

teoretice cu instrumente comportamentale utile în proiectarea și implementarea intervențiilor. Modelul pe care se bazează intervențiile propuse reunește, într-un sistem de interacțiune, patru componente esențiale: „capacitate”, „oportunitate”, „motivare” și „comportament”. Modificarea fiecăreia dintre aceste componente necesită opțiuni de intervenție specifice destinate schimbării comportamentului [22]. Acest ghid practic îmbină cunoștințele teoretice cu instrumente comportamentale utile în proiectarea și implementarea intervențiilor. Modelul pe care se bazează intervențiile propuse reunește, într-un sistem de interacțiune, patru componente esențiale: „capacitate”, „oportunitate”, „motivare” și „comportament”. Înainte de implementarea unei intervenții, este esențial ca planificarea acesteia să țină cont de trei sarcini de bază: (1) înțelegerea comportamentului; (2) identificarea opțiunilor de intervenție; (3) identificarea conținutului și a opțiunilor de implementare. Principalul avantaj al acestui cadru metodologic este că încurajează explorarea tuturor opțiunilor de intervenție posibile, pentru ca, ulterior, să fie selectate cele mai promițătoare în funcție de contextul specific [22].

Etapele schimbării comportamentale

La nivel teoretic orice schimbare comportamentală parcurge 5 etape [23, 24]:

- ♦ *precontemplare*, în care pacientul nu are intenția de a se schimba în viitorul previzibil;
- ♦ *contemplare*, în care pacientul intenționează să se schimbe, dar nu curând;
- ♦ *pregătire*, în care pacientul intenționează să se schimbe în cursul lunii următoare;
- ♦ *etapa de acțiune*, în care un pacient se schimbă;
- ♦ *etapa de întreținere*, în care pacientul menține schimbarea timp de cel puțin 6 luni.

Se raportează că dintre pacienții cu obezitate 48,2% dintre bărbați și 25,0% femei se aflau în fazele de precontemplare și contemplare [25]. Iar dintre cei diagnosticați cu ficat steatozic - 36% în stadiul de contemplare, iar peste 50% acceptau cu greu necesitatea de a schimba CA [26].

În funcție de etape, se va interveni pentru schimbarea comportamentală în mod diferențiat. La etapa precontemplare – pacientul trebuie motivat, se va lucra pentru ridicarea nivelului de conștientizare. Etapa contemplare necesită întărirea motivației, se atenționează asupra efectelor pozitive ale schimbării comportamentale (exemplu – masa corporală, indicatorii biochimici etc.) [24].

Pentru a individualiza terapia comportamen-

tală se vor preciza direcțiile principale care necesită schimbare, se va determina calea aportului excesiv de energie cu alimentele: volumul hranei exagerat; componența hranei cu alimente bogate în energie; orarul alimentației; produse specifice (abuz de carbohidrați, lipide, colesterol; deficit de acizi grași polinesaturați, vit E, vit D); modul de a mânca [24].

Corecțiile CA necesare controlului greutateii corporale de multe ori sunt greu de realizat. Au fost identificate *barierele* în calea schimbării comportamentale la pacienții cu ficat gras. Cele mai importante au fost: absența sprijinului social (pentru femei); bolile concomitente (osteoartrita, leziunile corporale) și motivația scăzută (pentru bărbați). De menționat că doar 37% dintre bărbați au fost motivați pentru schimbare. Dintre alte bariere au fost menționate: scăderea calității vieții, constrângerile de timp, responsabilitățile concurente [27]. Se propun recomandări pentru informații educative care vor fi oferite pacienților [27]:

- ♦ Furnizarea materialelor educaționale scurte, informative, în limbaj accesibil.
- ♦ Unele recomandări mai detaliate pentru schimbări nutriționale specifice și regimuri de exerciții fizice.
- ♦ Identificarea barierelor individuale, lucrul cu ele.
- ♦ Concentrarea pe sprijinul social și bolile concomitente

Eficacitatea intervențiilor pentru corecția CA

După cum a fost menționat anterior, la majoritatea pacienților cu obezitate, sindrom metabolic și ficat steatozic CA este de tip emoțional [20]. O Meta-analiză a literaturii publicate în perioada 2010-2021 a inclus inițial 1518 articole, din care au fost selectate 31 de studii cu un total de 1203 participanți și a avut ca scop identificarea metodelor intervenționale mai eficiente pentru corecția CA la persoanele cu IMC crescut [28]. S-au găsit efecte intervenționale mici și medii pentru alimentația emoțională, hiperfagia necontrolată și restricționare cognitivă. Asupra IMC și masei corporale la o distanță de 3 și 12 luni au fost găsite efecte mici și medii doar pentru alimentația emoțională. Intervențiile de scădere în greutate (TCC, dieta, exercițiile fizice și conștientizarea) au arătat eficiență în CA de tip emoțional, external și restricțional. Se menționează că TCC, de obicei, își propune scopuri de corecție a problemelor psihologice, iar scăderea în greutate se produce ca efect suplimentar [28].

Importanța autoreglării/ autoeficacității

Restricționarea conștientizată presupune abilități de autoreglare dinamică, care necesită timp

pentru a fi fortificată [29]. Autoreglarea este capacitatea de a-și controla și monitoriza gândurile, emoțiile și comportamentele [29]. Astfel, intervențiile pentru corecția CA se realizează prin mecanisme complexe, care contribuie la îmbunătățirea autoreglării. Autoreglarea, pe bună dreptate, poate fi privită în calitate de mediator între statutul afectiv, stres, alimentație emoțională [30]. Importanța autoeficacității (autoreglării) la schimbarea CA a fost menționată și în studiul coreean asupra populației adulte cu obezitate abdominală. A fost elaborată metoda de intervenție complexă asupra CA (583 pac pe o durată de 6 luni) pentru obezitatea abdominală [31]. Rezultatele acestei intervenții au fost analizate după 3, 6 și 12 luni. Pe parcursul cercetării s-au apreciat: autoeficacitatea (rezultat inițial), corecția CA (rezultat intermediar), reducerea obezității abdominale și a factorilor de risc cardiometabolici (rezultat final). Drept bază teoretică pentru elaborarea strategiilor de intervenție au servit teoria cognitivă socială, modelul transteoretic și teoria autoreglementării. Intervențiile efectuate – activități comportamentale multiple prin combinarea consilierii individuale (stimularea motivației, autoeficacității, inducerea schimbării de comportament), educației (de către nutriționiști) și monitorizării. La intervalele de timp menționate au fost comparate rezultatele intervențiilor efectuate în volum deplin (grupul intensiv) cu cele căpătate în grupul minimal de intervenție (participanții au primit informații scurte despre necesitatea schimbării stilului de viață). Astfel, autoeficacitatea controlului alimentar (în general, disponibilitatea alimentelor, presiunea socială și activitățile pozitive) a crescut în timp pentru ambele grupuri. S-a înregistrat ameliorarea scorurilor pentru comportamentele alimentare (restrictiv, emoțional, external). În ambele grupuri s-au ameliorat în timp IMC, circumferința taliei, HTA, HDL. Obezitatea abdominală s-a ameliorat nu numai în grupul cu intervenție intensivă, ci și în grupul cu informații minime. Autorii studiului propun sfaturi pentru a menține CA nou în situații de stres sau depresive [31]:

- ♦ începerea conversațiilor cu ceilalți, exercițiile fizice sau meditația în loc să se implice în comportamente alimentare nesănătoase.
- ♦ căutarea ajutorului de la alții, reamintirea obiectivelor sau reflectarea asupra eforturilor și realizărilor de îmbunătățire a sănătății.

La moment nu au fost găsite studii comparative ale efectelor TCC, conștientizării, modificării stilului de viață pentru pierderea în greutate. Aceste aspecte, precum și elucidarea mecanismului de bază capabil să intervină în managementul masei corporale necesită cercetări în continuare.

În totalitate, pentru a asigura un management calitativ al masei corporale, intervențiile se vor

axa pe elementele de bază: motivație, încredere, autoreglare/ autoeficacitate, restricționare conștientizată [32].

Intervențiile de corecție a CA trebuie să fie efectuate de specialiști experimentați.

Cu toate acestea, medicii de diferite specialități (gastroenterologi, endocrinologi, interniști etc.), implicați în corecția consecințelor unui CA deviant trebuie să posede abilități de comunicare eficientă pentru a induce și fortifica motivația pacientului pentru schimbare comportamentală [33].

Concluzii

Comportamentul alimentar este factor determinant în gestionarea obezității și a sindromului metabolic cu afectare hepatică, aplicarea tehnicilor cognitiv-comportamentale contribuie la reconfigurarea lui, oferind posibilități pentru controlul masei corporale și diminuarea riscurilor metabolice. Abordarea eficientă a obezității și afecțiunilor asociate presupune integrarea medicinei, psihologiei și nutriției.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare

Lucrarea este publicată în cadrul Proiectului instituțional, Subproiectul „*Interacțiuni metabolice, nutriționale și psihosociale în boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice, rolul principiilor bioetice în managementul bolnavilor*”.

Bibliografie

1. WHO. Obesity and overweight. 2020, Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. KIVIMÄKI, M., KUOSMA, E., FERRIE, J.E., LUUKKONEN, R., NYBERG, S.T., ALFREDSSON, .L, BATTY, G.D., BRUNNER, E.J., FRANSSON, E., GOLDBERG, M., et al. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. In: *Lancet Public Health*. 2017 May 19;2(6):e277-e285.
3. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. In: *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1659-1724.
4. HAYS, N.P., et al. Eating behavior correlates of adult weight gain and obesity in healthy women aged 55-65 y. In: *Am J Clin Nutr*. 2002;75:476-483.
5. YAMAOKA, K., TANGO, T. Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. In: *BMC Med*. 2012;10:138.
6. RYAN, D.H., KAHAN, S. Guideline recommendations for obesity management. In: *Med Clin North Am*. 2018;102:49-63.

7. МАЛКИНА-ПЫХ, И.Г. Терапия пищевого поведения. Эксмо, 2022, 6842 стр. ISBN 5425080271, 9785425080271.
8. FILDES, A., VAN JAARSVELD, C.H.M., COOKE, L., WARDLE, J., LLEWELLYN, C.H. Common genetic architecture underlying young children's food fussiness and liking for vegetables and fruit. In: *Am. J. Clin. Nutr.* 2016;103:1099–1104.
9. LORIG, F., KIEßL, G.R., LAESSLE, R.G. Stress-related cortisol response and laboratory eating behavior in obese women. In: *Eat Weight Disord.* 2016 Jun;21(2):237–43.
10. CUESTA-MARTI, C., UHLIG, F., MUGUERZA, B., HYLAND, N., CLARKE, G., SCHELLEKENS, H. Microbes, oxytocin and stress: Converging players regulating eating behavior. In: *J Neuroendocrinol.* 2023 Sep;35(9):e13243.
11. WEYDMANN, G., et al. Parsing the link between reinforcement sensitivity theory and eating behavior: A systematic review. In: *Neurosci Biobehav Rev.* 2022 Mar;134:104525.
12. TORRES, S.J., NOWSON, C.A. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. In: *Nutrition.* 2007 Nov-Dec;23(11-12):887–94.
13. BERTHOUD, H.R., MÜNZBERG, H., MORRISON, C.D. Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology.* 2017 May;152(7):1728–1738.
14. JANSEN, P.W., ROZA, S.J., JADDOE, V.W., MACKENBACH, J.D., RAAT, H., HOFMAN, A., VERHULST, F.C., TIEMEIER, H. Children's eating behavior, feeding practices of parents and weight problems in early childhood: Results from the population-based Generation R Study. In: *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 2012;9:130.
15. KININMONTH, A.R., et al. Socioeconomic status and changes in appetite from toddlerhood to early childhood. In: *Appetite.* 2020;146:104517.
16. ЦЫГАНКОВА, Д.П., и др. Основные принципы питания и пищевого поведение у современных жителей Горной Шории. В: Профилактическая медицина. 2016;19(4):4751.
17. GIBBONS, C., et al. Metabolic Phenotyping Guidelines: Studying eating behaviour in humans. In: *Journal of Endocrinology*, 2014, vol 222:2, G1–G12.
18. BERRIDGE, K.C., ROBINSON, T.E., ALDRIDGE, J.W. Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. In: *Curr. Opin. Pharmacol.* 2009;9:65–73.
19. VAN STRIEN, T., FRIJTERS, J.E.R., BERGERS, G.P.A., DEFARES, P.B. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. In: *Int. J. Eat. Disord.* 1986;5:295–315.
20. WONG, L., STAMMERS, L., CHURILLOV, L., PRICE, S., EKINCI, E., SUMITHRAN, P. Emotional eating in patients attending a specialist obesity treatment service. In: *Appetite.* 2020 Aug 1;151:104708.
21. The psychology of eating. <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/10681-the-psychology-of-eating>.
22. ATKINS, L., MICHIE, S. Designing interventions to change eating behaviours. In: *Proc Nutr Soc.* 2015 May;74(2):164–70.
23. PROCHASKA, J.O., VELICER, W.F. The transtheoretical model of health behavior change. In: *Am J Health Promot.* 1997 Sep-Oct;12(1):38–48.
24. YASUTAKE, K., et al. Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease. In: *World J Gastroenterol.* 2014 Feb 21;20(7):1756–67.
25. VALLIS, M., et al. Stages of change for healthy eating in diabetes: relation to demographic, eating-related, health care utilization, and psychosocial factors. In: *Diabetes Care.* 2003;26:1468–1474.
26. CENTIS, E., et al. Stage of change and motivation to healthier lifestyle in non-alcoholic fatty liver disease. In: *J Hepatol.* 2013;58:771–777.
27. TINCOPA, M.A., WONG, J., FETTERS, M., LOK, A.S. Patient disease knowledge, attitudes and behaviours related to non-alcoholic fatty liver disease: a qualitative study. In: *BMJ Open Gastroenterol.* 2021 Jun;8(1):e000634.
28. CHEW, H.S.J., LAU, S.T., LAU, Y. Weight-loss interventions for improving emotional eating among adults with high body mass index: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. In: *Eur Eat Disord Rev.* 2022 Jul;30(4):304–327.
29. MILLER, A.L., LO, S.L., BAUER, K.W., FREDERICKS, E.M. Developmentally informed behaviour change techniques to enhance self-regulation in a health promotion context: a conceptual review. In: *Health Psychol Rev.* 2020 Mar;14(1):116–131.
30. LING, J., ZAHRY, N.R. Relationships among perceived stress, emotional eating, and dietary intake in college students: Eating self-regulation as a mediator. In: *Appetite.* 2021 Aug 1;163:105215.
31. KIM, S.K., RODRIGUEZ ROCHA, N.P., KIM, H. Eating control and eating behavior modification to reduce abdominal obesity: a 12-month randomized controlled trial. In: *Nutr Res Pract.* 2021 Feb;15(1):38–53.
32. TEIXEIRA, P.J., et al. Successful behavior change in obesity interventions in adults: a systematic review of self-regulation mediators. In: *BMC Med.* 2015 Apr 16;13:84.
33. ROMANCIUC, I., DUMITRAȘCU, D. Comunicarea medic-pacient element cheie al succesului terapeutic. In: Olariu C, Olteanu D. Tratament și elemente diagnostice în bolile digestive funcționale. In: *Ed InfoMedica București* 2009, pp. 27–36.

Autor corespondent:

Inna Vengher, conferențiar cercetător,
Laboratorul de cercetare Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +37369053013,
e-mail: inna.vengher@gmail.com