

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”**

**Cu titlu de manuscris
C.Z.U. : 616.36-003.826-07-08(043.2)**

PELTEC ANGELA

**BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC:
OPȚIUNI DE DIAGNOSTIC ȘI DE CONDUITĂ
TERAPEUTICĂ**

321.01 Boli Interne (Gastroenterologia; Hepatologia)

**REZUMAT
al tezei de doctor habilitat în științe medicale**

Chișinău, 2023

Teză a fost elaborată în cadrul Disciplinei de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Consultanții științifici: **Matcovschi Sergiu**, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Ivanov Victoria, dr. hab. șt. med., prof. cercet.

Consultant științific prin co-tutelă: **Brașoveanu Vladislav**, dr. med., prof. univ.,
(București, Romania)

Referenți oficiali:

Dumitrașcu Dan, dr. med., prof. univ., acad. AȘR (Cluj Napoca, Romania)
Raba Tatiana dr. hab. șt. med., conf. univ.
David Lilia, dr. hab. șt. med., conf. cercet.

Componenta consiliului științific specializat:

Istrati Valeriu, președinte, dr. hab. șt. med., prof. univ., Om Emerit
Țurcanu Adela, secretar științific, dr. hab. șt. med., conf. univ.
Sporea Ioan, membru, dr. med., prof. univ., acad. AȘR (Timișoara, Romania)
Grib Livi, membru, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Plăcinta Gheorghe, membru, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Susținerea va avea loc la 19 iunie 2023, la ora 14.00 în ședința Consiliului Științific Specializat DH 321.01 – 23 - 1 din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (bl. Ștefan cel Mare 165, Chișinău, MD 2004, Republica Moldova).

Teza de doctor habilitat și rezumatul lucrării pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, str. Testemițanu, 29 și pe pagina web a ANACEC (www.cnaa.md).

Rezumatul a fost expediat la 15 mai 2023

Secretar științific al consiliului științific specializat

dr. hab. șt. med., conf. univ.

Țurcanu Adela

Consultanții științifici

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Matcovschi Sergiu

dr. hab. șt. med., prof. cercet.

Ivanov Victoria

Consultant științific prin co-tutelă

dr. med., prof. univ.

Brașoveanu Vladislav

Autor

dr. șt. med., conf.univ.

Peltec Angela

© Peltec Angela, 2023

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....	5
ACTUALITATEA ȘI IMPORTANȚA PROBLEMEI ABORDATE.	5
SCOPUL: 6	
OBIECTIVELE INVESTIGAȚIONALE:	6
METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII.....	8
INTRODUCERE.	11
1. OPȚIUNI DE DIAGNOSTIC ȘI DE CONDUITĂ TERAPEUTICĂ ÎN BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC	11
2. MATERIAL ȘI METODE.....	11
2.1. CARACTERISTICA CERCETĂRII.	11
2.2. PROCESAREA ȘI ANALIZA MATEMATICO-STATISTICĂ A MATERIALULUI.	13
3. EVALUAREA FENOTIPURILOR BOLII FICATULUI GRAS.....	14
3.1. INTERPRETAREA CARACTERISTICELOR FENOTIPURILOR BOLII FICATULUI GRAS ÎN DEPENDENȚĂ DE FACTORII ASOCIAȚI, METABOLICI ȘI NUMĂRUL ACESTORA.	14
3.2. EVALUAREA IMPLICĂRII FACTORILOR METABOLICI ASUPRA GRADULUI DE SEVERITATE A STEATOZEI HEPATICE PRIN PRISMA SCORURILOR NONINVAZIVE.....	18
3.3. ELABORAREA MODELUL DE PREDICȚIE A STEATOZEI HEPATICE	21
4. IDENTIFICAREA FACTORILOR CU IMPACT ASUPRA RISCULUI DE PROGRESIE A BOLII FICATULUI GRAS	23
4.1. STUDIAREA FACTORILOR PREDICTIVI PENTRU DEZVOLTAREA FIBROZEI HEPATICE AVANSATE ÎN RELAȚIA CU PREZENȚA STEATOZEI HEPATICE	23
4.2. IMPACTUL FACTORILOR ASOCIAȚI A STEATOZEI HEPATICE PRIVIND DEZVOLTAREA FIBROZEI HEPATICE AVANSATE.	23
4.3. INFLUENȚA FACTORILOR METABOLICI ASUPRA RISCULUI DE PROGRESIE A BOLII FICATULUI GRAS	24
4.4. DEMONSTRAREA RELAȚIILOR ÎNTRE PREZENȚA FIBROZEI AVANSATE ȘI NUMĂRUL FACTORILOR METABOLICI LA PACIENȚI CU BOALA FICATULUI GRAS.	26
5. DETERMINAREA PROFILULUI DE RISC CARDIOVASCULAR ȘI PREVALENȚEI SMET ÎN DEPENDENȚĂ DE SUBTIPURILE BOII FICATULUI GRAS.....	26
5.1. STABILIREA PROFILULUI DE RISC CARDIOVASCULAR ÎN DEPENDENȚĂ DE SUBTIPURILE BOII FICATULUI GRAS	27
5.2. ESTIMAREA PREVALENȚEI SINDROMULUI METABOLIC CU EVIDENȚIEREA FACTORILOR DE RISC ASOCIAȚI CU BOALA FICATULUI GRAS ÎN RAPORT CU STAREA METABOLICĂ.	28
6. ANALIZA INFLUENȚEI BOLII FICATULUI GRAS NON ALCOOLIC ASUPRA EVOLUȚIEI POSTOPERATORII A DONATORULUI VIU DE FICAT	29
6.1. CARACTERISTICA GENERALĂ A DONATORILOR VII DE FICAT ÎN DEPENDENȚĂ DE TIPUL HEPATECTOMIEI ȘI PERIOADA DE EFECTUARE A INTERVENȚIEI	29
6.2. ANALIZA INFLUENȚEI BFGNA ASUPRA EVOLUȚIEI POSTOPERATORIE DUPĂ HEPATECTOMIE REGLATĂ DREAPTA PENTRU DONARE DE FICAT.....	31

7. MODELUL MULTIDISCIPLINAR AL ÎNGRIJIRII PACIENȚILOR CU BOALA FICATULUI GRAS	34
7.1. PRINCIPII DE CREARE A MODELULUI MULTIDISCIPLINAR DE ÎNGRIJIRE A BOLII FICATULUI GRAS.	34
7.2. CREAREA SISTEMULUI AUTOMATIZAT ALGORITMIC „TESTUL INTELIGENT PENTRU DIAGNOSTICUL BOLII FICATULUI GRAS”	36
7.3. ELABORAREA MODELULUI MULTIDISCIPLINAR DE ÎNGRIJIRE A PACIENTULUI CU BOALA FICATULUI GRAS.	37
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI.....	41
CONCLUZII GENERALE	41
RECOMANDĂRI PRACTICE.....	43
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE.....	45
LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE, ȘTIINȚIFICO-METODICE, DIDACTICE	47
ADNOTARE.....	55
АННОТАЦИЯ	56
SUMMARY	57

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate.

Modificările esențiale ale stilului de viață și obiceiurile nutriționale, la nivel global, au provocat epidemia de obezitate și creșterea prevalenței bolii ficatului gras non alcoolic (BFGNA). Lăsată netratată, steatoza hepatică poate evolua spre steatohepatită nonalcoolică, cu progresia fibrozei hepatice ducând în cele din urmă la ciroză, cancer hepatic și deces. Spre deosebire de BFGNA, boala ficatului gras asociată cu disfuncția metabolică (BFGMA) nu necesită excluderea altor etiologii ale bolii hepatice, cum ar fi consumul excesiv de alcool sau hepatita virală [91]. Steatoza hepatică este o patologie cu mai multe aspecte. Interpretarea caracteristicilor subtipurilor steatozei hepatice permite determinarea factorilor de risc pentru dezvoltarea bolii ficatului gras. Analiza scorurilor non invazive de cuantificare a gradului de steatoză în dependență de factori metabolici și asociați poate argumenta necesitatea de screening a populației din grupul de risc. Deoarece amploarea fibrozei hepatice prezice mortalitatea [255], prezența „fibrozei avansate” poate fi tratată ca măsură de interes. Identificarea fenotipului pacientului cu boala ficatului gras cu fibroza hepatică avansată poate ajuta la stabilirea tipului pacienților ce au risc pentru dezvoltarea bolii hepatice progresive. Relațiile între patologia hepatică și cea cardiacă sunt temele de discuție care au apărut mai bine de cinci decenii. Stabilirea profilului de risc cardiovascular la pacienții cu boala ficatului gras prin prisma diferitor factori asociați și a severității fibrozei hepatice poate indica pacienții care necesită o atenție deosebită anume din punct de vedere al riscului de evenimente cardiovasculare (CV) fatale. Prevalența steatozei hepatice este în creștere la populația generală, ceea ce se răsfârge asupra calității organelor pentru transplant. Există controverse considerabile în raport cu influența steatozei hepatice asupra siguranței donatorului viu de ficat. Creșterea numărului de donatori cu ficat gras necesită o urmărire a evoluției postoperatorii acestora, care va avea un impact asupra înțelegerii siguranței donatorilor vii de ficat.

BFGNA reprezintă o patologie metabolică multisistemică. Patologia CV reprezintă principala cauză de deces la pacienții cu boala ficatului gras, dar diabetul zaharat de tip 2, bolile cronice ale rinichiului la fel cresc rata mortalității la acest grup de pacienți. Datorită multiplelor comorbidități, pacienții cu BFGNA au nevoie să beneficieze de îngrijire multidisciplinară [6]. În multe instituții de asistență medicală, nu există metodologie clară de identificare a pacienților și direcționarea acestora pentru îngrijiri corespunzătoare. Pentru a îmbunătăți îngrijirea persoanelor cu boala ficatului gras, este necesar să înțelegem mai bine cum să oferim în mod eficient și productiv îngrijiri centrate pe nevoile individuale ale fiecărui pacient. Conceptualizarea modelul de îngrijire a pacientului bolnav de ficat gras are o importanță majoră pentru furnizorii serviciilor de sănătate și alte părți interesate, care doresc să îmbunătățească gestionarea acestei afecțiuni în anii următori. Crearea unui sistem automatizat algoritmic în vederea screeningului bolii ficatului gras la nivel de asistență medicală primară ne-ar ajutat să facem o mișcare în direcția elaborării unui model de îngrijire a bolii ficatului gras. Evaluarea implicării diferitor factori metabolici asupra gradului de severitate a steatozei cu analiza diferitor scoruri non-invazive care sunt destinate diagnosticării BFGNA, permite alegerea instrumentelor utile și eficiente, cu criterii clare de referire a pacienților

pentru nivelele mai superioare de asistență medicală. Această stratificare nu doar asigură acești pacienți cu servicii privind anumiți specialiști, dar și duc la evitarea utilizării resurselor prin trimiteri inutile.

Aplicând cele expuse, putem argumenta necesitatea inițierii unui studiu complex ce se află la intersecția a mai multor specialități – medicina de familie, hepatologia, cardiologia, endocrinologia și chirurgia de transplant.

Scopul:

cercetarea caracteristicilor clinico-evolutive, condițiilor ce favorizează progresia bolii, evaluarea profilului de risc cardiovascular al pacienților cu boala ficatului gras în dependență de factorii asociați și studierea siguranței postoperatorii a donatorului viu de ficat cu steatoza hepatică nonalcoolică, prezența pretransplant în vederea perfectării conduitei terapeutice în programul de transplant hepatic.

Obiectivele investigaționale:

1. Evaluarea caracteristicilor clinico-evolutive ale pacienților cu boala ficatului gras în dependență de factori asociați.
2. Analiza acurateței scorurilor non invazive privind prezența steatozei hepatice.
3. Elaborarea și validarea internă a scorului non invaziv privind depistarea bolii ficatului gras la nivel de asistență medicală primară.
4. Identificarea fenotipului pacientului cu boala ficatului gras cu fibroza hepatică avansată în vederea fundamentării modelului caracteristic pentru boala hepatică progresivă.
5. Stabilirea profilului de risc cardiovascular la pacienții cu boala ficatului gras prin prisma diferitor factori asociați și severității fibrozei hepatice.
6. Caracterizarea particularităților clinico-evolutive a donatorilor vii de ficat în dependență de tipul hepatectomiei și perioada de efectuare a transplantului.
7. Urmărirea evoluției postoperatorii a donatorilor vii de ficat, care au suportat hepatectomia pe dreapta, în dependență de prezența steatozei hepatice non alcoolice pretransplant.
8. Crearea sistemului automatizat algoritmic ”Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras” în vederea screeningului bolii ficatului gras la nivel de asistență medicală primară.
9. Elaborarea modelului multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras la diferite etape de acordare a asistenței medicale.

Ipoteza cercetării. Formulând ipoteza cercetării, în primul rând, este necesar să aflăm dacă riscul apariției steatozei hepatice, fibrozei hepatic avansate și evenimentelor CV va spori sub influența factorilor asociați, metabolici și numărul acestora. O altă problemă ce necesită să fie investigată, este dacă steatoza hepatică evidențiată pretransplant influențează siguranța donatorului viu de ficat.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute. Noutatea științifică a rezultatelor obținute constă în ajustarea bazată pe dovezi a opțiunilor diagnostice a bolii ficatului gras, însoțite de crearea modelului multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu această boală. Rezultatele evaluării siguranței donatorului viu de ficat cu prezența steatozei hepatice non alcoolice pretransplant aduc argumente în favoarea inofensivității efectuării

hepatectomiei dreapta pentru donare, care, în final, are aport privind creșterea pool-ului de donatori de ficat în condiții de deficit de organe, transplantul fiind un act terapeutic esențial în hepatologia modernă. Astfel, în premieră au fost realizate: 1) abordarea caracteristicilor clinico-evolutive ale pacientului cu boala ficatului gras în dependență de factori asociați, metabolici și numărul acestora; 2) elaborarea scorului non invaziv privind depistarea bolii ficatului gras; 3) identificarea fenotipului pacientului cu boala ficatului gras cu fibroza hepatică avansată și stabilirea condițiilor ce contribuie la progresia bolii; 4) studierea profilului de risc cardiovascular la pacienții bolnavi de ficat; 5) crearea sistemului automatizat algoritmic "Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras" aplicat la nivel de asistență medicală primară în vederea screeningului bolii ficatului gras; 6) fundamentarea modelului multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras la diferite etape de acordare a asistenței medicale.

Problema științifică aplicativă de importanță majoră soluționată în teză.

Fundamentarea din punct de vedere științific și metodologic a supravegherii factorilor de risc metabolici, care sunt la baza apariției bolii ficatului gras non-alcoolic; fortificarea managementului acestor factori prin definirea modelului caracteristic pentru boala hepatică progresivă în dependență de factori metabolici; eficientizarea stratificării pacienților în contextul abordării multidisciplinare prin crearea indicelui bolii ficatului gras; favorizarea acțiunilor de prevenire a complicațiilor fatale prin stabilirea profilului de risc cardiovascular prin prisma diferitor factori metabolici și crearea modelului multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras la diferite etape de acordare a asistenței medicale.

Semnificația teoretică a cercetării. Evaluarea caracteristicilor clinico-evolutive ale pacienților cu boala ficatului gras sub aspectul clasic al factorilor asociați (consumul de alcool minimal sau exagerat și prezența virusurilor hepatice) și factorilor metabolici (obezitatea, diabet zaharat, dereglări metabolice), precum și sub aspectul numărului acestor factori, reprezentând o abordare mai netradițională, apărută în contextul noilor terminologii (boala ficatului gras metabolic asociată). Determinarea factorilor de risc pentru dezvoltarea bolii ficatului gras au permis crearea indicelui bolii ficatului gras și aplicarea acestuia ca instrument de screening al bolii la nivelul medicinei primare. Aprecierea siguranței donatorilor vii de ficat prin prisma evoluției postoperatorii în contextul influenței steatozei hepatice non alcoolice prezente pretransplant va favoriza înțelegerea impactului steatozei asupra regenerării hepatice după hepatectomiile extinse. Crearea sistemului automatizat algoritmic "Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras" aplicat la nivel de asistență medicală primară în vederea screeningului bolii ficatului gras a permis clasificarea ținută a pacienților (cu risc înalt, cei care necesită o reevaluare și fără risc). Pentru luarea mutuală a deciziilor și organizarea proceselor de îngrijire a pacienților cu boala ficatului gras a fost esențială crearea conceptului modelului multidisciplinar al îngrijirii la diferite etape de acordare a asistenței medicale, care reprezintă baza unor intervenții complexe. Astfel, rezultatele și dovezile obținute cu privire la modelul caracteristic pentru boala progresivă, crearea sistemului automatizat algoritmic și conceptul îngrijirii multidisciplinare sunt argumentele științifice de amploare care pot fi valorificate în politici de screening activ al bolii ficatului gras.

Valoarea aplicativă a lucrării constă în elaborarea unui sistem automatizat algoritmic ”Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras”, care cu ajutorul inteligenței artificiale permite screeningul bolii ficatului gras la nivelul medicinei primare. Rezultatele studiului au stat la baza elaborării concepției de fortificare a managementului bolii ficatului gras, care este o viziune complexă privind desfășurarea sistematizată a supravegherii populaționale a factorilor de risc și contribuie la: 1) fortificarea sistemului național de supraveghere a factorilor de risc metabolici privind boala ficatului gras prin implementarea screeningului acestor pacienți la nivelul asistenței medicale primare cu aplicarea inteligenței artificiale - sistem automatizat algoritmic „Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras”; 2) furnizarea de dovezi relevante, valide și în timp util în vederea ghidării deciziilor pentru planificarea, implementarea și evaluarea politicilor de sănătate publică la nivel național prin includerea în protocol național „Ficatul gras nonalcoolic la adult” a modelului multidisciplinar de îngrijire; 3) facilitarea diagnosticului bolii ficatului gras prin aplicarea indicelui bolii ficatului gras.

Metodologia generală a cercetării

Lucrarea reprezintă o cercetare complexă multicentrică, care conține mai multe studii. Studiul transversal, observațional prospectiv conține cercetarea caracteristicilor clinico-evolutive ale pacientului cu boala ficatului gras, ce a permis determinarea factorilor de risc pentru această patologie, identificarea fenotipului pacientului cu boala ficatului gras cu fibroza hepatică avansată și stabilirea profilului de risc cardiovascular la acești pacienți. Un alt studiu de cohortă a investigat evoluția postoperatorie a donatorilor vii în dependența de prezența steatozei hepatice non alcoolice pretransplant. Studiile enumerate au permis crearea conceptului modelului multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras la diferite etape de acordare a asistenței medicale. Studiul reprezintă un rezultat al colaborării științifice internaționale fructuoase cu participarea unui centru medical din România (Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, București, România) și a cinci centre medicale din Republica Moldova (Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie a Spitalului Clinic Republican; Clinica de Chirurgie Biliopancreatică și Transplant Hepatic a Spitalului Clinic Republican; Agenția de Transplant din Republica Moldova; Laboratorul de cardiologie intervențională și secția de cardiopatie ischemică, Institutul Cardiologic; Clinica de Cardiologie, Spitalul Clinic Central Feroviar). Eșantionul cercetat a inclus 680 de pacienți cu steatoza hepatică, 157 de donatori vii de ficat, selectate în baza unui chestionar clinic structurat, special elaborat. Toți pacienții au fost supravegheați similar până la încheierea studiului. Criteriile de evaluare nu au fost modificate pe parcursul cercetării.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele științifice obținute pe parcursul cercetării au fost prezentate și discutate în cadrul comunicărilor la forumurile științifice: Al V-lea Congres de Obstetrică și Ginecologie cu participare internațională. “Actualități și controverse în Obstetrică și Ginecologie. Chișinău, 2010; The International Liver Congres 2010. 14-18 April 2010, Viena, Austria; The International Liver Congres 2011. 30 Martie- 03. April 2011, Berlin, Germania; The International Liver Congres 2013. Aprilie 24 - 28, 2013; Amsterdam, the Netherlands; 19 Российская

Гастроэнтерологическая неделя. Москва. 2013; 20 Российская Гастроэнтерологическая неделя. Москва. 2014; Congresul Romtransplant. 29 Octombrie -1 Noiembrie 2014. București. România; Monothematic EASL conference „Microbiota, metabolism and NAFLD.” Innsbruck, Austria. Februarie 26-28, 2015; 24th Annual Conference of APASL Martie 12-15, 2015, Istanbul, Turkey; The International Liver Congres 2015. Viena, Austria, 22-26 April, 2015; Monothematic EASL conference „Liver disease in resousce limited settings.” Bucharest, Romania, Mai 29-30, 2015; Al IV-lea congres național de gastroenterologie și hepatologie cu participare internațională. 25-26 iunie 2015. Chișinău, Republica Moldova; 3rd UpDate on Hepatology Course Bucharest 2016, România, 28-29 Aprilie, 2016; The International Medical Congress for Students and Young Doctors May 12-14 2016, Chișinău, Republic of Moldova; Congresului Național de Chirurgie 2016, 01 - 04 iunie 2016, Sinaia, România; Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participarea internațională ”Actualități în gastroenterologie și hepatologie.” 16 iunie 2016. Chișinău; Al XXXVI – lea Congres National de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. Cluj-Napoca. June 2016; XXIII Международный Конгресс Ассоциации гепато-панкреато-билиарных хирургов стран СНГ 14 – 16 сентября 2016, Минск, Белоруссия; Congresul VI al Societății Cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, Republica Moldova. 7-8 octombrie, 2016; 4th UpDate on Hepatology Course 6-7 aprilie, 2017. Bucharest. Romania; The XXXVIIth National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. 22-24 iunie, 2017. Bucharest, Romania; Curs interdisciplinar dedicat zilei Internaționale a Steatohepatitei Non-alcoolice (prima ediție). 12 iunie 2018; Curs interdisciplinar consacrat Zilei Internaționale a steatohepatitelor nonalcoolice (a doua ediție), 18-20 iunie, 2019. Chișinău, Republica Moldova; Curs interdisciplinar dedicat zilei Internaționale a Steatohepatitei Nonalcoolice (ediția a treia). 12-13 Iunie 2020; National congres of Romtransplant association . The 11 edition, 23-26 septembrie 2020; Congresul consacrat aniversării a 75 lea de la fondarea USMF ”Nicolae Testemițanu”. 21-23 octombrie 2020. Chișinău; Congresul VII al societății cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională 9-10 octombrie 2020. Chișinău; Al 40-lea Congres Național de gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. GASTRO 2021. 13-15 mai. Mamaia. România; Curs interdisciplinar consacrat Zilei Internațională a Bolii Ficatului Gras cu genericul ”Cum? Ce? Când? Evoluția bolii ficatului gras metabolic asociat” (ediția a IV). 11-12 iunie 2021; Conferința Științifică Anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”, Cercetarea în Biomedicină și Sănătate. 20-22 octombrie 2021; Zilele Gastroenterologiei Timișorene la Chișinău 25-26 Octombrie 2021; The Romania-Moldavian Conference of Gastroenterology. 19 November 2021; Curs interdisciplinar dedicat zilei Internaționale a Steatohepatitei Non-alcoolice (ediția a cincea). 18. Iunie 2022. În cadrul Școlii de vară de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova (ediția 2022); The XXXXIst Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Bucharest, Romania, 2022, 30 June-2 July (premiat cu diplomă); Congresul Romtransplant. 15-16 Septembrie 2022. București. Romania; Conferința Zilele Gastroenterologiei Timișorene la Chișinău, (ediția a II-a). 21-22 octombrie 2022; Curs interdisciplinar cu participare internațională

3th UpDate on Hepatology 2022. „New frontiers in Hepatology”. 9-10 decembrie 2022; The 10th Update on Hepatology course 2023, „Addressing the latest hepatology challenges with clinical perspectives” 23-25 March 2023, Bucharest, Romania.

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința comună a Disciplinei de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă și Laboratorului de Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (proces verbal din 07.12.2022); Seminarul științific extern de profil Cardiologie și cardiochirurgie, din cadrul IMSP Institutul de cardiologie, Chișinău, Republica Moldova, Hotărâre din data de 09.02.2023; în cadrul Seminarului științific de profil din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, Hotărâre din data de 14.03.2023.

Publicații la tema tezei: În cadrul cercetării au fost publicate 90 de lucrări științifice: monografie fără coautor ”Boala ficatului gras non alcoolic de la modificarea stilului de viață până la transplant hepatic.” (304 pag.), 5 articole în reviste științifice de specialitate cu circuit internațional, 33 articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil categoria B; 8 - categoria C, 1 articol în materialele conferinței științifice naționale, 25 rezumate în culegeri de rezumate din cadrul conferințelor și congreselor internaționale, 15 rezumate în culegeri de rezumate în cadrul conferințelor și congreselor naționale cu participarea internațională, 2 protocoale clinice naționale. Rezultatele cercetării au fost implementate în cadrul Centrelor de Sănătate Căușeni, Ștefan Vodă, Leova, Cantemir, Orhei, Ungheni și în procesul didactic la disciplina de Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”.

Cuvinte-cheie: boala ficatului gras nonalcoolic, steatoza hepatică, factori de risc cardiovasculari, teste non invazive, transplant hepatic, securitatea donatorului viu de ficat.

Sumarul compartimentelor tezei. Volum lucrării constituie 290 pagini de text electronic, fiind structurată în conformitate cu rigorile de întocmire a tezei de doctor habilitat, astfel conține: foaia de titlu, foia privind drepturi de autor, cuprins, adnotarea în trei limbi (română, engleză și rusă), introducere, studiul de sinteză a literaturii (capitol 1), metodologia studiului (capitol 2), compartimente de bază care includ rezultatele cercetării (capitolul 3-7), concluzii generale și recomandări, bibliografie (272 titluri), 9 anexe, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului. Rezultatele cercetării sunt prezentate în 48 de figuri și 58 de tabele.

CONȚINUTUL TEZEI

INTRODUCERE.

Compartimentul *Introducere* abordează aspectele teoretice ale ipotezelor analizate în cadrul cercetării, importanța problemei abordate, scopul și obiectivele studiului, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor și sumarul compartimentelor tezei.

1. OPȚIUNI DE DIAGNOSTIC ȘI DE CONDUITĂ TERAPEUTICĂ ÎN BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC

(Revista literaturii)

În acest compartiment de studiu se analizează un bloc masiv de publicații de specialitate care reflectă evoluția conceptelor, criteriilor de diagnostic, aspectele epidemiologice ale bolii ficatului gras non alcoolic prin prisma eterogenității factorilor ce favorizează dezvoltarea steatozei hepatice. Deasemenea se accentuează definirea fenotipurilor clinico-evolutive a steatozei hepatice și a caracteristicilor testelor non-invazive pentru depistarea steatozei hepatice și fibrozei avansate. Pentru identificarea ipotezelor de cercetare au fost analizate opțiuni de tratament pentru BFGNA cu impactul acestei patologii asupra transplantului hepatic.

2. MATERIAL ȘI METODE

2.1. Caracteristica cercetării.

Realizarea scopului cercetării propuse a fost efectuată conform direcțiilor stipulate de obiectivele conceptualizate în mai multe etape din cadrul studiului. Obținerea dovezilor, care permit atingerea scopului propus în lucrare, a implicat desfășurarea studiului observațional transversal și studiului de cohortă. (Figura 1.). Cercetarea are caracter interdisciplinar cu participarea internațională și a implicat cinci clinici din Republica Moldova și o clinică din România: Disciplina de Gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie (USMF) "Nicolae Testemițanu" cu baza clinică Secția Hepatologie; Spitalului Clinic Republican; Departamentul de Boli ischemice a cordului, Institutul Cardiologic; Secția de cardiologie, Spitalului Ministerului Sănătății; Catedra de Chirurgie nr. 2 USMF "Nicolae Testemițanu" cu baza clinica Secția de Chirurgie Biliopancreatică și transplant hepatic; Agenția Națională de transplant, Chișinău, Republica Moldova; Centrului de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, București, România.

Prima etapă a identificat scopul, obiectivele și elaborat protocolul cercetării. În a doua etapă s-a efectuat studiul analitic observațional caz-control. Etapa a cuprins patru faze: faza I a împărțit pacienții din grupul de bază în subloturi în dependență de factorii asociați steatozei hepatice: Sublotul A – pacienții cu BFGNA (consumul de alcool mai mic de 20ml/zi și absența altor cauze al bolii hepatice (serologia negativă pentru virus hepatic B, D sau C), Sublotul B – pacienți care au asociat steatoza hepatică și consumul

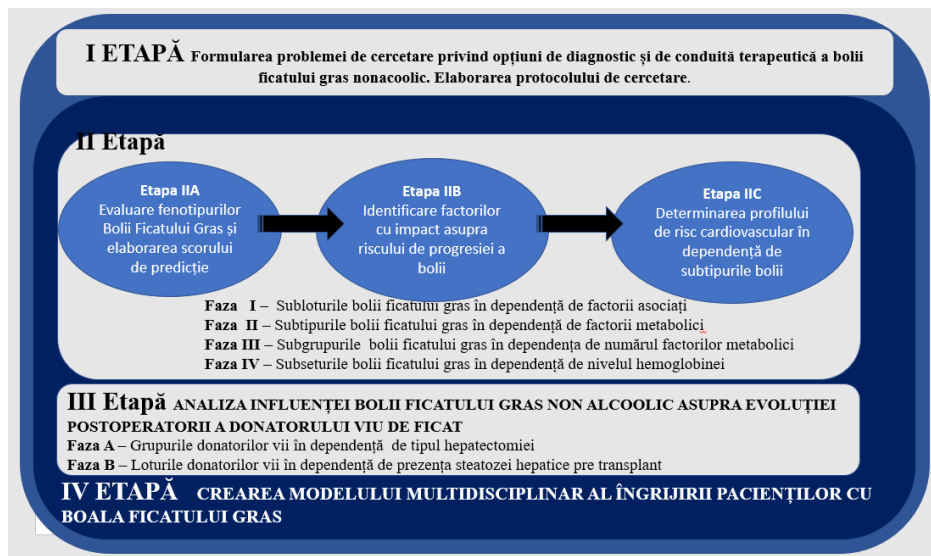


Figura 1. Etapele conceptuale de realizare a cercetării

de alcool ≥ 20 ml/zi și Sublotul C – cu steatoza și prezența virusului hepatic tip B sau tip C; faza II a divizat pacienții în dependență de factori metabolici în trei subgrupuri (subgrupul A - supraponderali și obezi, subgrupul B - slabi cu cel puțin două tulburări cu risc metabolic și subgrupul C - diabet zaharat tip 2); faza III a stratificat pacienții în dependență de numărul factorilor metabolici prezenți la un pacient (unu, doi, trei și mai mulți); în a patra fază a etapei a II a cercetării patru subseturi au provenit după diferențierea pacienților din grupul de bază în dependență de quartilele nivelului hemoglobinei: subsetul – A, pacienți cu nivelul Hb <132 g/L, B – Hb 132-141 g/l; C - Hb - 142-153g/l și D - ≥ 154 g/L. În toate fazele studiului A s-a efectuat interpretarea caracteristicilor subtipurilor bolii ficatului gras cu estimarea scorurilor non invazive de diagnostic BFG în dependență de subtip, în baza căreia a fost elaborat modelul de predicție cu testul original neinvaziv Indicele Bolii Ficatului Gras – IBFG (sub etapa IIA); identificarea subtipurilor bolii ficatului gras cu risc crescut pentru fibroza hepatică avansată a cuprins subetapa IIB; evaluarea și compararea profilului de risc cardiovascular cu analiza diferitor modele de asistare a riscului privind patologia cardiovasculară ($Risc_{FRS}$, $Risc_{ACC/AHA}$ și $Risc_{SCORE}$) a fost realizată în subetapa IIC. Etapa a treia a studiului a fost consacrată evaluării donatorilor vii de ficat, fiind divizată în două faze: faza A - a stratificat donatorii vii în dependență de tipul hepatectomiei, iar faza B a studiat evoluția postoperatorie a donatorilor vii de ficat, care au suportat hepatectomia reglată dreapta, în dependență de prezența steatozei hepatice non-alcoolice pretransplant. Etapa a patra a cercetării a fost destinată conceptualizării modelului multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras la diferite etape de acordare a asistenței medicale și a inclus crearea sistemului automatizat algoritmic ”Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras” în vederea screeningului

bolii ficatului gras la nivel de asistență medicală primară și, propriu zis, elaborarea modelului multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras.

2.2. Procesarea și analiza matematico-statistică a materialului.

Analiza statistică a materialului a fost efectuată prin aplicarea programului statistic IBM SPSS Statistics (Versiunea 26.0). Normalitatea distribuției a fost analizată prin testul Kolmogorov – Smirnov cu corelația semnificație cu testul Lilliefors, testul Shapiro - Wilk și prin inspecția vizuală a histogramelor, normal QQ plots și boxplots. Omogenitatea variabilelor a fost testată când s-a efectuat comparația variabilelor continue a trei sau mai multe grupe independente cu statistica ANOVA. Variabilele continue, cu o distribuție normală, au fost exprimate ca media $\pm$ deviația standard (DS) și analizate prin t-test pentru eșantioane independente (independent-sample t-tests) sau analiza ANOVA unidirecțional (one-way analysis of variance -ANOVA). În timp ce datele cu distribuții non-normală au fost exprimate ca mediană (percentilă 25, percentilă 75) și analizate cu teste Mann-Whitney U sau teste Kruskal-Wallis H test. Kruskal–Wallis H test este similar testului Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney), cu excepție că primul compară trei și mai multe grupe, dar al doilea numai două grupe, ambele teste fiind non-parametrice. Variabilele categorice au fost exprimate ca frecvență și comparate cu testele Chi-Square (χ^2). Compararea variabilei categorice dependente cu variabila independentă continuă cu distribuția non normală s-a efectuat cu aplicare testului Kruskal-Wallis și Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney) (trei și mai multe nivele vs două nivele, respectiv) cu măsurarea dimensiunii efectului prin ϵ^2 (ϵ^2). Corelațiile bivariate dintre variabile au fost evaluate de coeficientul de corelație al lui Spearman. riscurile CV, au fost analizate folosind regresia logistică binominală și multivariată. Predictorii au fost testați cu analiza de regresie logistică univariate pentru a evalua contribuția fiecărui predictor. Analiza de regresie logistică binară a fost utilizată în caz de modelare relațiilor predictive între una sau mai multe variabile independente și variabila dependentă binară (grupa BFG și grupa de control). Variabilele care aveau o valoare $p > 0.05$ au fost excluse. Au fost calculate următoarele: β - coeficientul de regresie logistică care descrie mărimea și direcția relației dintre un predictor și boală (valoare predictivă). Rata probabilității (Odds ratios - OR) este calculat ca exponent al lui β . Au fost măsurate, de asemenea, clasificarea corectă, CC (rata de precizie (%)) a predictorului pentru a diagnostica sau distinge două variabile comparate) și valoarea Wald (semnificația contribuției predictorului). Când diferența semnificativă între grupe a fost observată, analiza de regresie logistică multiplă (într-un pas unic) a fost folosit pentru examinarea factorilor independenți al BFG. Variabilele care au fost semnificative statistic în analiza univariată și factorii de risc cunoscuți au fost incluse într-un model de regresie logistică multiplă pentru a identifica predictorii independenți ai BFG. Pe baza rezultatelor analizei de regresie logistică multiplă a fost stabilit un model simplu, care utiliza variabile reprezentative, pentru detectarea BFG. Calitatea modelului a fost evaluată folosind statistica Hosmer-Lemeshow. Acuratețe predictivă a modelului pentru detectarea BFG a fost evaluată folosind aria sub curba caracteristicilor receiver-operating (areas under receiver-operating characteristic curves -AUROC) cu IC de 95%.

3. EVALUAREA FENOTIPURILOR BOLII FICATULUI GRAS

3.1. Interpretarea caracteristicelor fenotipurilor bolii ficatului gras în dependență de factorii asociați, metabolici și numărul acestora.

Din cei 14033 de pacienți evaluați ecografic, 680 au prezentat semne de steatoza hepatică și au constituit grupul de bază (GB). În grupul de control (GC) au fost incluși 96 de pacienți. Portretul unuia pacient cu steatoză hepatică din studiul prezent este următorul: un bărbat în decada a cincea de viață, hipertensiv, nefumător, care consumă mai puțin de 20 ml/zi de alcool, cu istoric familial de boală cardiovasculară și diabet zaharat tip 2, care se află în tratament cu hipotensive și prezintă obezitate de gr I, în special de tip abdominal. Pacientul cu steatoză hepatică avea tendința să prezinte un nivel mai mare de Hb, cu sindrom de citoliză și coleastă, hiperuricemie, hipertrigliceridemie și hiperglicemie cu steatoza hepatică diagnosticată ecografic de grad moderat-sever.

Subgrupurile bolii ficatului gras în dependență de factori asociați cu steatoza hepatică. În prima fază a studiului pacienții din GB au fost împărțiți în trei subloturi în dependență de diferiți factori asociați cu steatoza hepatică, așa ca consumul de alcool, infecția cronică de etiologie virală tip B și C (Figura 2.). Steatoza hepatică asociată cu infecția HCV prezenta o activitate a procesului inflamator mai importantă decât în alte subloturi. Factorii metabolici (dislipidemia, SMet) erau mai des întâlniți la persoanele din sublotul BFGNA și sublotul steatozei hepatice asociate consumului de alcool.

Subtipurile bolii ficatului gras în dependență de factori metabolici. În contextul analizei subtipurilor bolii ficatului gras a fost precizat că pacientul din subtipul DZT2 era în decada a șasea de viață, bărbat, din mediul urban, hipertensiv, nefumător, cu consumul minim de alcool (< 20ml/zi), care administra medicamente hipotensive și avea tendință de hemoconcentrare (prin creșterea nivelului Hb), sindrom de citoliză și coleastă, hipertrigliceridemie, hiperuricemie, semne de steatoză hepatică la examen USG moderat-severe și SMet. Pacientul din subtipul Supraponderalitate/obezitate era un mascul în decada a cincea de viață, nefumător din mediu urban, hipertensiv, cu nivelul crescut al Hb, hipertrigliceridemie și sindrom de citoliză. Subtipul Non-obezi era reprezentat de o femeie în decada a cincea de viață, hipertensivă, cu hipercolesterolemie și sindrom de citoliză, care a fost mai important decât în restul subtipurilor.

Subgrupurile bolii ficatului gras în dependență de numărul factorilor metabolici. Odată cu creșterea numărului de factori metabolici prezente, participanții aveau tendința de a fi mai în vârstă, cu o rată mai mare de DZT2, hipertensiune arterială, istoric familial de DZT2, de administrare a medicamentelor antihipertensive, hipolipemiante, antidiabetice și aspirină. Aceeași tendință se observă și pentru indicii antropometrici (IMC, CA), rata obezității abdominale (precum la femei așa și la

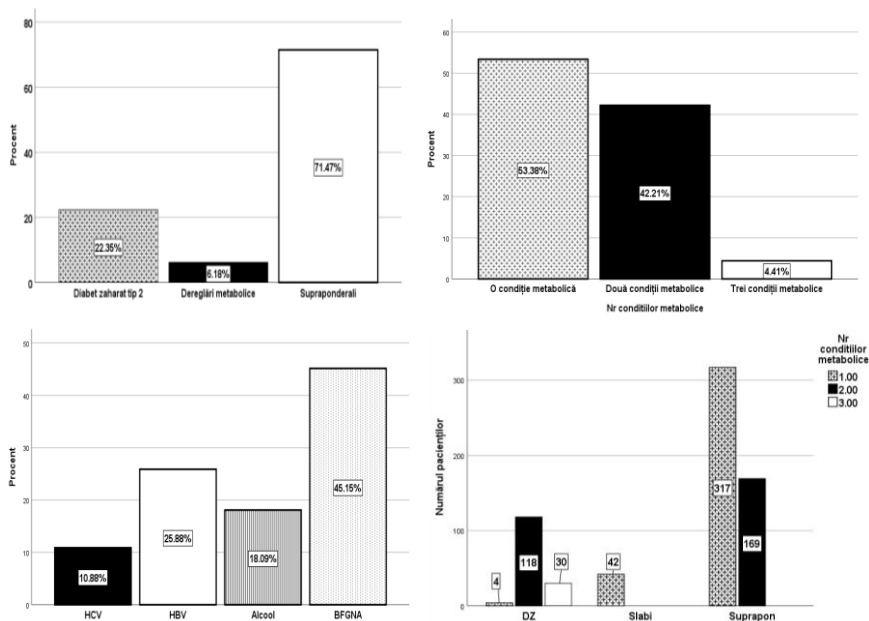


Figura 2. Repartiția pacienților cu steatoza hepatică în dependență de factori asociați, metabolici și numărul acestora

bărbați). Privind datele de laborator nivelul Hb la femei, Tr, GGT, FA, glicemiei, HDL și TG crește odată cu mărirea numărului de factori metabolici ($p < 0.05$). Majorarea numărului pacienților cu hipertrigliceridemie, hipoHDLemie, SMet și steatoză severă (diagnosticată prin examenul USG) crește și numărul factorilor metabolici (Tabelul 3.6.). În acest context, numărul factorilor metabolici prezenți la pacient contribuie la severitatea bolii ficatului gras. În studiul actual, participanții cu mai mult de un factor metabolic au reprezentat 46.6% din toți pacienții evaluați. Nu este surprinzător că pacienții cu doi sau mai mulți factori metabolici au avut sindromul de citoliză mai important decât cei cu un singur factor metabolic. Rezultatele arată că numărul mare al factorilor metabolici în momentul diagnosticării bolii ficatului gras este sugestiv pentru steatoza hepatică severă.

În studiu au fost caracterizate diferite subtipuri de pacienți cu steatoză hepatică, care au fost selectați prospectiv special pentru acest studiu, ce a permis unificarea pacienților folosind anumite criterii de includere și excludere în maniera prospectivă. Datele din studiu arată că subtiparea bolii ficatului gras este esențială, deoarece diferite subtipuri prezintă caracteristici clinice și biochimice diferite. Cu toate acestea, studiul ar trebui interpretat în lumina unor limitări. Prima dintre acestea se referă la diagnosticul steatozei hepatice, standardul de aur al steatozei hepatice, biopsia hepatică, nu a fost efectuat la fiecare participant. Deși este o limitare din punct de vedere academic, diagnosticul de steatoză hepatică bazat pe USG este mai aproape de practica clinică, unde histopatologia nu este nici recomandată, nici fezabilă pentru diagnosticul steatozei

hepatice [1]. În concluzie, cu cât starea metabolică este mai deteriorată la diagnosticarea bolii ficatului gras, cu atât sunt mai grave leziunile hepatice.

Interpretarea caracteristicilor steatozei hepatice în dependență de nivelul hemoglobinei serice. Din caracteristica generală a pacienților incluși în studiu am observat că pacienții cu prezența steatozei hepatice aveau Hb serică mai mare în comparație cu GC ($143.67 \pm 15.33 \text{ g/L}$ față de $137.97 \pm 12.82 \text{ g/L}$; $p = 0.0005$); cei din subtipul Supraponderali și DZT2 au prezentat aceeași tendință – $144.54 \pm 15.73 \text{ g/L}$, $143.10 \pm 13.42 \text{ g/L}$ vs $137.97 \pm 12.82 \text{ g/L}$; $p < 0.001$; în subloturile BFGNA, steatoza hepatică asociată consumului de alcool $> 20 \text{ ml/zi}$, steatoza hepatică asociată infecției HBV concentrația Hb a fost diferită semnificativ în comparație cu GC ($142.91 \pm 15.16 \text{ g/L}$, $143.22 \pm 16.28 \text{ g/L}$, $148.62 \pm 13.85 \text{ g/L}$ vs $137.97 \pm 12.82 \text{ g/L}$; $p < 0.05$). Nivelul GGT, ASAT și ALAT au fost puternic asociate cu prezența steatozei hepatice și pot servi drept biomarkeri serici pentru severitatea leziunilor hepatice la acest grup de pacienți. Analiza asocierii dintre nivelurile de Hb și nivelurile de GGT, ASAT și ALAT poate, prin urmare, să reflecte indirect asocierea dintre Hb și steatoza hepatică.

Tendința de creștere a nivelului ALAT la pacienții cu steatoză hepatică a fost identificată prin comparare pacienților din HbQ1 și HbQ4 – 54.30 ± 52.68 vs 69.10 ± 54.27 , $p \text{ trend} < 0.001$. Sindromul de citoliză a fost mai exprimat la cei cu nivelul Hb $\geq 154 \text{ g/L}$ (Figura 3.). Indicii sindromului de colestază (GGT și FA) au exprimat absolut același trend, având valori semnificativ mai mari în HbQ4. Această analiză permite constatarea faptului că creșterea nivelului Hb este asociată cu activitatea procesului inflamator în ficat.

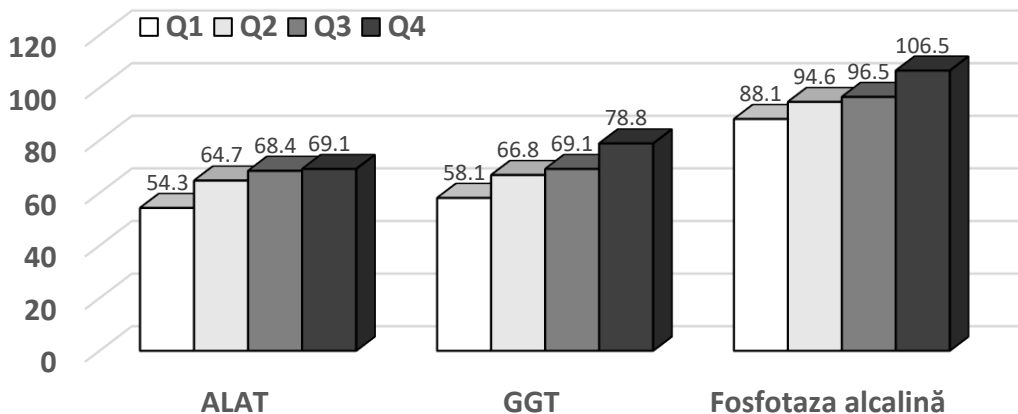


Figura 3. Asocierea concentrației hemoglobinei serice cu nivelul transferazelor și fosfatazei alcaline la pacienții din grupul de bază. Nivelul

alaninaminotransferazei, gama-glutamilttransferazei și fosfatazei alcalinei are tendința să crească cu creșterea concentrației hemoglobinei serice. Quartile hemoglobinei: Q1 – $< 132 \text{ g/L}$; Q2 – $132\text{--}141 \text{ g/L}$; Q3 – $142\text{--}153 \text{ g/L}$; Q4 – $\geq 154 \text{ g/L}$

Impactul anemiei în dezvoltarea steatozei hepatice și obezității. Obezitatea și carența de fier (CF) sunt considerate cele mai frecvente tulburări nutriționale la nivel mondial. Asocierea dintre obezitate și deficitul de fier a fost descrisă pentru prima dată de *Wenzel și alți savanți*, în 1962, care au observat că adolescenții obezi aveau un fier seric mai scăzut comparativ cu adolescenții non obezi [2]. Din 680 de pacienți cu BFG incluși în studiu 5.74% (39 subiecți) au avut nivelul Hb mai mic de 120 g/L. În general, majoritatea subiecților din această cohortă de studiu au fost obezi (59%), 77% femei. Steatoza hepatică și Hb mai mică de 120 g/L se observa mai frecvent la femeile în premenopauză, privind rata obezității la femeile anemice în postmenopauză rata era mai mare decât la cele din premenopauză. Pacientele din grupul de bază cu anemie prezentau indicii biologici privind activitatea procesului inflamator (sindromul de citoliză și coleastă), indicii statutului metabolic (lipidograma, glicemia, acid uric) mai puțin exprimat în comparație cu cei cu nivelul Hb în limitele normale.

Fierul poate provoca o varietate de mecanisme patogene, cum ar fi modificarea semnalizării insulinei și metabolizarea lipidelor, astfel contribuind la dezvoltarea inițială a steatozei. Creșterea nivelului Hb reprezintă un factor de risc independent pentru BFGNA și fibroza hepatică. *Yu C. și colaboratorii săi*, au urmărit timp de 3 ani 6944 de chinezi, care inițial nu prezentau BFGNA și au constatat că nivelul ridicat de hemoglobină a fost un predictor puternic pentru BFGNA [3]. Un număr de 6905 de subiecți non obezi au fost incluși în studiul cros secțional transversal condus de *Xu C. și colaboratorii săi* [4]. Evaluarea inițială a arătat că prevalența BFGNA a fost de 7.27%. Din 5562 subiecți care nu au prezentat inițial BFGNA, în următorii 5 ani această patologie s-a constatat la 494 (8.88%) de pacienți incluși în studiu. Nivelul crescut de Hb a fost independent asociată cu prezența și dezvoltarea bolii ficatului. *Bai și colab.* au raportat că adulții cu nivelul ridicat de Hb (mai mare de 14.4 μg/dl pentru bărbați și mai mare de 13.2 μg/dl - pentru femei) au risc pentru dezvoltarea funcției hepatice anormale. În acest context, testarea nivelului Hb trebuie se fie considerată ca o parte a evaluării clinice a pacienților cu BFGNA [5]. Constatarea majoră a studiului efectuat de către *Akahane T. și colegii săi* a fost faptul că nivelul ridicat al Hb reprezintă un predictor independent al BFGNA la femeile din Japonia. Autorii au raportat că nivelul Hb a fost mai mare la subiecții cu boala ficatului gras, decât la cei care nu aveau această patologie. Analiza multivariată a arătat că nivelul de Hb a corelat atât cu nivel feritinei, cât și cu RI (evaluată prin HOMA), indicând o mare probabilitate că nivelul Hb este asociat cu depozitele de fier și RI [6]. Asocierea dintre nivelul feritinei serice și nivelul insulinei este mult mai evidentă la pacienții cu BFGNA, decât la cei cu funcția hepatică normală. Nivelul feritinei serice este markerul pentru RI. Mai mult decât atât, propriu-zisă, creșterea nivelului feritinei serice a fost raportată ca un predictor independent de afectare hepatică (fibroză hepatică severă/SHNA) la pacienții cu BFGNA, dovedită prin biopsie. Există un număr tot mai mare de dovezi că fierul poate modifica metabolismul lipidic. Insulina stimulează sinteza feritinei și facilitează absorbția fierului, și invers, fierul reduce metabolismul și extracția hepatică a insulinei, ceea ce duce la hiperinsulinemie periferică și poate crește stresul oxidativ celular, care inhibă acțiunile insulinei. Asocierea frecventă dintre steatoza hepatică și supraîncărcarea cu fier este cunoscută sub numele de supraîncărcare hepatică cu fier asociată cu RI. Fierul seric și transferina

poate contribui la RI prin creșterea lipolizei adipocitelor și reducerea absorbției glucozei. Depozitele de fier crescute inhibă, de asemenea, extracția și metabolizarea insulinei în ficat. Stresul oxidativ, indus de fier, poate cauza inflamația, care a fost implicată ca fiind factor major de RI.

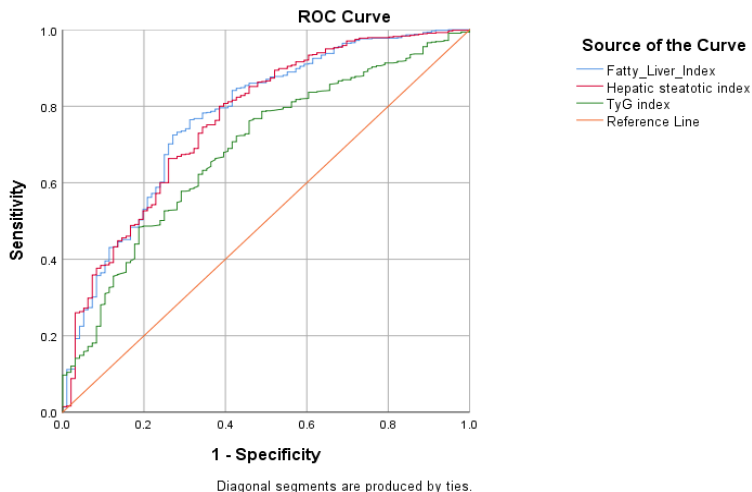
3.2. Evaluarea implicării factorilor metabolici asupra gradului de severitate a steatozei hepatice prin prisma scorurilor noninvazive

Analiza de regresie logistică univariată a permis evidențierea factorilor predictorii semnificativi statistic pentru steatoza hepatică depistată cu scorurile non invazive. Așa dar, pentru scorul FLI predictorii semnificativi statistic au fost genul $OR=3.041$ (IC 95% 2.132-4.339), $p<0.001$, CC (rata acurateței) - 78.2%. Aceste date permit să conchidem că, bărbații au probabilitatea să fie depistați cu steatoza hepatică, calculată cu scorul FLI de 3.041 ori mai frecvent decât femeile. În analiza bivariată de regresie logistică au fost introduși predictorii semnificativi statistic (genul și vârsta). Rezultatele analizei binominale de regresie logistică au arătat că genul masculin a fost un factor de predicție independent pentru steatoza hepatică evaluată cu scorul FLI, după ajustarea pentru vârstă ($OR=4.570$ (IC 95% 2.363-5.698), $p<0.001$, $\beta=1.3520$, Wald 54.235, CC=79.6%). Pentru scorul HSI, genul masculin este predictor semnificativ deja în analiza univariată ($OR=1.947$ (IC 95% 1.286-2.948), $p < 0.001$), în timp ce analiza multiplă de regresie logistică găsește că genul masculin este un predictor independent ajustat la vârstă cu $OR = 2.853$ (IC95% 1.804-4.514), $p<0.001$, cu rata acurateței de 86.2%. Pentru RI, evaluat cu scorul TyG predictorii semnificativi statistic sunt vârsta și genul, în analiza univariată de regresie logistică genul masculin prezice RI cu o rată de probabilitate de 1.935 (IC 95 % 1.306-2.873), $p = 0.001$, cu rata de acuratețe (CC) de 84.7%. În analiza bivariată de regresie logistică genul devine un predictor independent ajustat la vârstă cu $OR = 2.148$ (IC 95% 1.370-3.367), $p=0.001$, CC 85.1%. În concluzie, factorul predictor, semnificativ statistic, al steatozei hepatice calculate cu indexul FLI și HSI este genul (bărbații au probabilitate de 4.6 ori vs 2.9 ori mai mare de a prezenta steatoză hepatică, analizată cu indexul FLI și HSI, respectiv), cu rata de succes a predicției de 79.6% (bună) vs 86.25% (foarte bună), respectiv. Factorul predictor al RI (indexul TyG) la fel este genul, cu rata de acuratețe de 85.1% (foarte bună).

Analizând cohorta pacienților din studiu, am efectuat validarea FLI; valoarea mediană a fost de 83.87 și AUROC al FLI pentru detectarea bolii ficatului gras a fost de 0.771 (IC 95%: 0.719-0.824) (Figura 4.). În total 77 (9.9%) din subiecți prezentau valoarea $FLI < 30$, cu sensibilitate de 93.5% (IC 95% 92.4 – 94.4%) 607 (78.2%) pacienți prezentau $FLI \geq 60$, cu specificitate de 58.3% (IC 95%: 57.2% - 59.2%). Valoarea mediană al indicelui HSI a fost de 43.26 și AUROC al HSI pentru detectarea steatozei hepatice era de 0.765 (IC 95%: 0.712-0.818) (Figura 4.). $HSI < 30$ era prezent la 15 (1.9%) din subiecți cu sensibilitatea de 99.1% (IC 95%: 98.2%-99.8%); valoarea HSI mare de 36 a fost prezentă la 670 (86.3%) de pacienți cu specificitate de 43.7% (IC 95% 42.2%-43.8%). Validarea scorului TyG arată că mediana scorului era de 4.79; AUROC pentru TyG - 0.687 (IC 95%: 0.632-0.742). Valoarea scorului TyG mai mică de 4.49 era la 119 (15.3%) cu sensibilitatea de 86.9%; scorul TyG mai mare de 8.5 nu s-a evidențiat nici la un pacient.

În concluzie, evaluarea scorului FLI arată că valoarea lui de 60 cu o specificitate destul de joasă – 58.3% permite detectarea steatozei hepatice, valoarea de 30 cu o sensibilitate de 93,5% permite excluderea steatozei hepatice. Aceeași tendință s-a observat și pentru scorul HSI, valoare de 36 a scorului permite detectarea steatozei cu o specificitate de numai 43.7%. Pentru detectarea RI valoarea scorului TyG mai mică de 4.49 permitea excluderea RI cu o sensibilitate de 86.9%. Așadar, pentru detectarea steatozei hepatice metabolic asociată acestea scoruri n-au o acuratețe diagnostică adecvată.

Factori asociați ca predictorii a steatozei hepatice. Evaluarea predictorilor steatozei hepatice calculate cu scorurile FLI și HSI în dependență de factori asociați



Modele	Area	p	Sensib.	Specif.	VPP	VPN
FLI	0.771	0.00	83.4%	58.3%	93.1%	33.1%
HSI	0.765	0.00	90.6%	43.8%	39.6%	91.6%
TyG	0.687	0.00	86.9%	31.3%	25.2%	90.0%

Figura 4. Curba ROC și acuratețea diagnostică al indicele FLI, HSI, TyG pentru detectarea bolii ficatului gras.

Abrevierile: FLI, fatty liver index; HIS, hepatic steatosis index; TyG, trigliceride glucoza index; VPN – valoarea predictive negativă, VPP - valoarea predictive pozitivă, p - valoarea P; sensib., sensibilitatea; specif., specificitatea.

(virusi hepatici și consumul de alcool) a depistat că alcoolul este factorul care influențează medianele scorurilor. Consumul minim de alcool ca factor asociat este un predictor independent al steatozei hepatice calculate cu scorul FLI, cu rata de acuratețe de 83.7%. Predictorul RI calculat cu scorul TyG la fel a fost consumul minim de alcool cu o acuratețe de 86.9%.

După stratificarea pacienților cu steatoza hepatică în dependență de factorii metabolici am evaluat factori predictivi pentru prezența steatozei hepatice calculate cu scorul FLI, HSI și prezenței RI cu TyG index. Subtipul DZT2 a BFG este un factor predictor independent pentru steatoza hepatică calculată cu scorurile FLI și HSI cu acuratețea de 86.5% vs 91.5%, respectiv, fiind un factor predictiv și pentru rezistența la insulină, apreciată prin scorul TyG, cu o acuratețe de 86.9%.

Evaluarea numărului de factori metabolici ca predictor al steatozei hepatice calculate cu scorurile FLI și HSI a permis depistarea trendului: creșterea numărului factorilor metabolici este asociată cu creșterea medianei scorurilor FLI, HSI și TyG. Așa dar, doi și mai mulți factori metabolici sunt predictori pentru steatoza hepatică calculată cu scorul FLI și HSI cu acuratețe de 83.7% vs 90.6 %, respectiv. Factorul de predicție a RI calculat cu scorul TyG la fel este numărul de factori metabolici mai mare de unul cu o rată de acuratețe de 86.9%.

Studierea factorilor cu impact privind steatoza hepatică în prisma nivelului hemoglobinei. Evaluând factorii de predicție privind steatoza hepatică calculată cu scoruri non-invazive FLI și HSI și RI calculată cu TyG am evidențiat că în cazul creșterii nivelului Hb se mărește mediana scorurilor examinate. Datele prezentate ne permit să conchidem că grupul pacienților din lotul studiat care aveau nivelul Hb mai mare de 154g/L aveau o șansă de trei ori mai mare de a prezenta steatoză hepatică calculată cu scorul FLI, cu o acuratețe de 83.2%. Ceea ce ține de RI, predictorul independent era prezența nivelului Hb mai mare de 142 g/L cu o acuratețe de 86.9%.

Evaluarea factorilor de risc pentru dezvoltarea steatozei hepatice și obezității în relație cu anemia. Steatoza hepatică va fi asociată cu anemia la o femeie din mediu rural cu IMC, circumferința abdominală și tensiunea arterială în limitele normale, fără SMet. Mai adăugăm la imaginea acestei paciente – va avea tendințe de majorare a nivelului Tr, dar în schimb nivelului ALAT, al bilirubinei totale și directe, acidului uric, colesterolului total și LDL și glicemie vor fi normale. Ficatul este un organ important pentru metabolismul fierului și lipidelor. Relația dintre boala ficatului gras și nivelul Hb rămâne prost înțeleasă, dar există mai multe posibile explicații. În primul rând, RI joacă un rol esențial în progresul steatozei hepatice [7,8], iar Hb, a fost raportat, că este asociată semnificativ cu RI [9,10]. Prin urmare, s-ar putea specula că RI poate furniza o punte între nivelul înalt al Hb și steatoza hepatică. În al doilea rând, hemoglobina ca metaloproteină ce conține fier, include cea mai mare parte a fierului sistemic și nivelul Hb este strâns legat cu nivelul fierului din organism [11]. Fierul este un element cu reactivitate foarte mare și acumularea lui mai mult decât necesitățile fiziologice perturbă redox homeostaza și catalizează generarea de specii de oxigen reactiv, provocând stres oxidativ [12], care este la rândul său unul dintre mecanismele vitale fiziopatologice ale bolii ficatului gras [13]. În al treilea rând, steatoza hepatocelulară poate provoca creșterea distorsiunii sinusoidale și diminuarea volumului intra sinusoidal. Ca urmare, sinusoidale devin conducte de sânge ineficiente ce afectează perfuzia tisulară, provocând hipoxia [14], care la rândul său poate declanșa eritropoieză compensatorie și creșterea nivelului Hb. Glicozilarea hemoglobinei poate crește. De asemenea, este posibilă agregarea eritrocitelor ce duce la afectarea legării oxidului nitric (NO) de S-nitrohemoglobinei, ducând la o biodisponibilitate redusă a NO în microvasculatură și la

o diminuare a relaxării vaselor hipoxice. Nivelul Hb, de asemenea, este influențat de dietă. Creșterea consumului de produse de origine animală duce la creșterea nivelului Hb [15]. Dieta este, de asemenea, un factor de risc pentru boala ficatului gras [16] și aportul excesiv de produse de origine animală poate duce, prin urmare, la ridicarea nivelului Hb și creșterea prevalenței steatozei hepatice. Rezultatele acestui studiu au sugerat că există o corelație semnificativă între nivelurile de Hb și boala ficatului gras. În primul rând, pacienții cu steatoză hepatică au prezentat niveluri mai ridicate a Hb. În al doilea rând, concentrațiile ALAT, GGT și FA au avut tendința de a fi mai mari la pacienții cu nivelul mai ridicat de Hb, susținând indirect relația între nivelul de Hb și steatoza hepatică. La pacienții din grupa cu vârstă de 35-45 ani, creșterea nivelului Hb a fost un factor predictor al prezenței steatozei, în această situație, șansa de a prezenta boala ficatului gras crește cu 3.465 ori în cazul nivelului Hb $\geq 154\text{g/L}$. Mai mult decât atât, s-a arătat că deficitul de fier este asociată cu progresia steatozei și cu acumularea trigliceridelor în hepatocite [17]. Deficitul de fier în ficat, care însoțește obezitatea poate agrava anomaliile hepatice ale metabolismului lipidelor și steatoza, suplimentarea cu fier provoacă diminuarea nivelului ridicat de lipide din plasmă și ficat [18]. În prezentul studiu am constatat că în jur de 6% din subiecți adulți cu steatoză hepatică au fost identificați cu anemie. Obezitatea a fost mai răspândită în rândul femeilor cu anemie în amenoree, în comparație cu femeile cu anemie și menstruație regulată. Aceasta a fost o observație interesantă fără o explicație ușoară și speculăm că amenoreea secundară a sindromului ovarului polichistic poate contribui, deoarece sindromul ovarului polichistic este asociat cu o rezistență crescută la insulină. Studiul a avut mai multe limitări. În primul rând, a fost un studiu de caz - control prospectiv cu putere redusă pentru a aborda cauzalitatea relației dintre Hb și boala ficatului gras. Studiul cross secțional, populațional cu un număr mare de participanți este mai relevant pentru evaluarea prevalenței bolii ficatului gras și permite abordarea interrelațiilor mai exacte între steatoza hepatică și Hb. În al doilea rând, toți pacienții erau internați, ceea ce ducea la o prejudecată inevitabilă. Rezultatele studiului pot să nu reflecte astfel imaginea generală pentru boala ficatului gras. În al treilea rând, lipsa anumitor date a însemnat că unii parametri de hematopoeză (de exemplu, numărul de reticulocite) și posibile confuzii (de exemplu, obiceiuri dietetice, activitate fizică) nu au fost luate în considerare în acest studiu. Așa dar, pacienții cu boala ficatului gras au prezentat nivel mai mare de Hb, decât pacienții din grupul de control. Nivelul seric de Hb poate fi astfel asociat cu prezența steatozei. Monitorizarea regulată a nivelului seric al Hb poate fi necesară la pacienții cu boala ficatului gras în practica clinică, în special, la bărbați și subiecți supraponderali/obezi.

3.3. Elaborarea modelului de predicție a steatozei hepatice

Crearea modelului pentru determinarea bolii ficatului gras la nivelul medicinei primare pe baza parametrilor antropometrici și testelor standarde de laborator a fost efectuat prin analiza a 766 de pacienți, dintre care 680 erau diagnosticați cu steatoză hepatică la examenul ultrasonografic și 96 nu prezentau steatoză. Analiza univariată de regresie logistică arată că genul, mediul, prezența HTA, DZT2, a medicamentelor antihipertensive și hipoglicemiant, indicele masei corporale, circumferința abdominală, nivelul hemoglobinei, GGT, ASAT, ALAT, acidului uric, trigliceridelor, HDL, LDL și

glicemiei semnificativ diferă între grupul de bază și cel de control. Dintre variabilele expuse, interacțiunile semnificative au fost depistate între masa corporală, talie, IMC și CA; între ALAT, ASAT, rata ALAT/ASAT; între colesterol, TG, LDL și HDL. Pentru a evita aceste interacțiuni am încorporat variabile reprezentative cu cea mai mare OR în analiza multivariată. Pentru analiza multivariată am utilizat IMC, glicemia, trigliceridele și rata ALAT/ASAT. Factori de risc independenți pentru steatoza hepatică în analiza multivariată au fost IMC cu OR: 1.163, IC 95%: 1.104-1.224; $p < 0.001$, glicemia - OR: 1.255, IC 95%: 1.020-1.545, $p = 0.032$, trigliceride - OR: 1.426, IC 95%: 1.072-1.897, $p = 0.015$ și rata ALAT/ASAT cu OR: 3.013, IC 95%: 1.735-5.233, $p < 0.001$. Multiplicatorii din formulă prezintă valoarea β pentru fiecare variabilă, primul termen reprezintă β constant.

În acest model de regresie logistică multiplă probabilitatea de a prezenta steatoza hepatică este de

$$e^{-5.751 + (0.1507 \times \text{IMC}) + (0.2272 \times \text{Glicemia}) + (0.3551 \times \text{TG}) + (1.1030 \times \text{ALAT/ASAT})} / (1 + e^{-5.751 + (0.1507 \times \text{IMC}) + (0.2272 \times \text{Glicemia}) + (0.3551 \times \text{TG}) + (1.1030 \times \text{ALAT/ASAT})})$$

Am utilizat exponenta din aceasta formulă și am aproximat factorul multiplicativ până la număr întreg. În plus, pentru ajustarea diferenței între femei și bărbați am adăugat 2 puncte pentru femei. Așa dar, scorul a fost numit Indicele bolii ficatului gras (IBFG):

$$\text{IBFG} = \text{IMC} + 7 \times \text{ALAT/ASAT} + 2 \times \text{Glicemia} + 2 \times \text{TG} (+2, \text{ femei}).$$

AUROC al IBFG a fost de 0.787 (IC95%: 0.727-0.859) (Figura 3.14.), care este semnificativ mai mare decât la FLI și HSI ($p < 0.001$). Pentru bărbați și femei AUROC (IC95%) al IBFG a fost de 0.793 (IC95%: 0.727-0.859) și 0.764 (IC95%: 0.689-0.839), respectiv. În valoarea de < 48 scorul IBFG poate exclude steatoza hepatică cu o sensibilitate de 91.2% (IC 95%: 90.1% - 92.2%); valoarea de > 58 a scorului IBFG poate depista steatoza hepatică cu specificitate de 91.7% (IC 95%: 90.7%-92.7%).

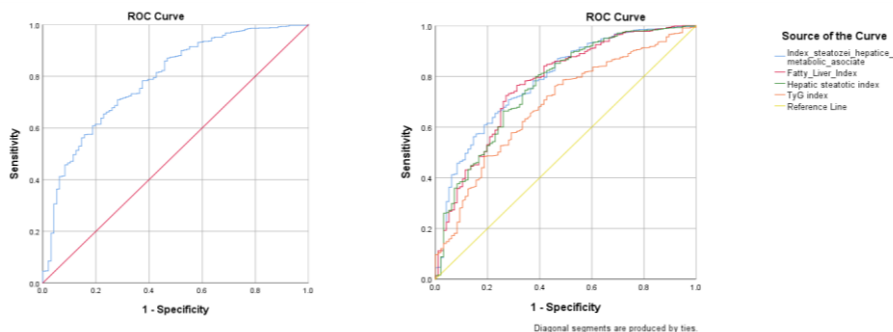


Figura 5. Curba AUROC pentru IBFG

Am constatat că acest model a funcționat mai bine la subiecții mai tineri de 40 de ani, ceea ce permite diagnosticarea steatozei hepatice în stadiile incipiente la persoane tinere. În concluzie, a fost elaborat un model de predicție a BFG, care poate fi folosit ca un instrument simplu, non-invaziv, cost efectiv pentru screeningul BFG la nivelul medicului de familie.

4. IDENTIFICAREA FACTORILOR CU IMPACT ASUPRA RISCULUI DE PROGRESIE A BOLII FICATULUI GRAS

Determinarea gradului de fibroză hepatică este cel mai important factor în aprecierea riscurilor asociate cu progresul bolii ficatului gras. Delimitarea termenilor privind fibroza hepatică este importantă: fibroza semnificativă este definită ca fibroza de stadiu mai mare sau egală cu 2 ($F \geq 2$); fibroza avansată este fibroza mai mare sau egală cu stadiul 3 ($F \geq 3$); stadiul patru al fibrozei [F4] este denumit ciroză hepatică. BFGNA este și va fi în continuare o problemă globală și datorită înaltei sale prevalențe și lipsei de fezabilitate în utilizarea în mod regulat a biopsiei hepatice. Evaluarea non invazivă a fibrozei hepatice este necesară pentru determinarea prognosticului, progresului și necesității de tratament medicamentos (când acela va fi valabil).

4.1. Studiarea factorilor predictivi pentru dezvoltarea fibrozei hepatice avansate în relația cu prezența steatozei hepatice

Comparând grupul de bază și cel de control am evidențiat că pacienții din primul mai frecvent au fibroza avansată, evaluată cu scoruri neinvazive NFS (42.5% vs 31.3%, respectiv, $p=0.003$), FIB-4 (32.9% vs 22.9%, respectiv, $p < 0.001$), și APRI (19.3% vs 4.2%, respectiv, $p < 0.001$). Scorul BARD arată diferențele semnificative statistice între grupe, dar cu mai mulți indivizi cu fibroză avansată în grupul de control (BARD scor – 52.1% vs 69.8%, respectiv, $p < 0.001$). Prezența steatozei hepatice este un factor predictiv, semnificativ statistic, al fibrozei avansate calculate cu scoruri NFS, FIB-4 și APRI. Rată de succes a predicției pentru APRI este de 82% (bună), de 68% - pentru FIB-4 și 60% - pentru NFS. La scorul BARD nu s-au evidențiat diferențe semnificative a medianelor, ceea ce nu a permis analiza predictorilor.

4.2. Impactul factorilor asociați a steatozei hepatice privind dezvoltarea fibrozei hepatice avansate.

Următoarea analiză a factorilor de risc pentru dezvoltarea fibrozei hepatice a evaluat steatoza hepatică în dependență de factorii asociați, așa ca consumul de alcool și prezența virusurilor hepatice tip B sau C. Analiza statistică descriptivă a permis evidențierea fibrozei avansate, calculată cu scorurile non invazive, la mai mult de jumătate dintre pacienții cu steatoză hepatică asociată cu prezența virusului hepatic tip C. Medianele scorurilor neinvazive de fibroză hepatică la subloturile studiate au fost semnificativ diferite, sublotul asociat infecției cu virus hepatic tip C prezentând cele mai mari mediane (Figura 6.). Steatoza hepatică care asociază prezența virusului hepatic tip C este un predictor independent al fibrozei avansate, calculate cu scorul APRI și NFS, ajustat cu vârstă și severitatea steatozei cu rată de acuratețe de 81.6% și 69.9%, respectiv. Scorurile FIB-4 și BARD nu au prezentat diferențe statistice pentru subloturile studiate și nu au putut fi incluse în analiza factorilor predictivi ai fibrozei avansate în dependență

de factorii asociați steatozei hepatice (BFGNA, Asociat consumului de alcool, HBV și HCV).

4.3. Influența factorilor metabolici asupra riscului de progresie a bolii ficatului gras

În urma analizei statistice descriptive a scorurilor de fibroză hepatică NFS, FIB-4, APRI și BARD în dependență de subtipurile bolii ficatului gras (supraponderali, cu dereglări metabolice și DZT2) s-a depistat că subtipul DZT2 avea o tendință de a prezenta mai frecvent fibroza avansată (NFS - 85.5%, BARD - 90.1% și FIB-4 - 43.4%). În Figura 7. s-a prezentat distribuția scorurilor pentru fibroză în diferite subtipuri ale bolii ficatului gras: cea mai mare mediană a scorului NFS a fost observată la subtipul DZT2, cea mai mică - la subtipul Non obezi cu prezența tulburări cu risc metabolic (-0.42 ± 1.48 vs -2.83 ± 2.28 , respectiv, $p < 0.001$, $\varepsilon^2 = 0.236$, dimensiunea efectului fiind relativ puternică), aceeași tendință a fost găsită și pentru scorul BARD (2.00 ± 1.03 vs 0.00 ± 1.09 , respectiv, $p < 0.001$, $\varepsilon^2 = 0.138$, dimensiunea efectului fiind moderată). Scorul FIB-4 menține tendința sus descrisă de a prezenta o mediană mai mare în subtipul DZT2, dar dimensiunea efectului este mică ($\varepsilon^2 = 0.018$). Scorul APRI nu a indicat diferențe semnificative statistic între grupele studiate

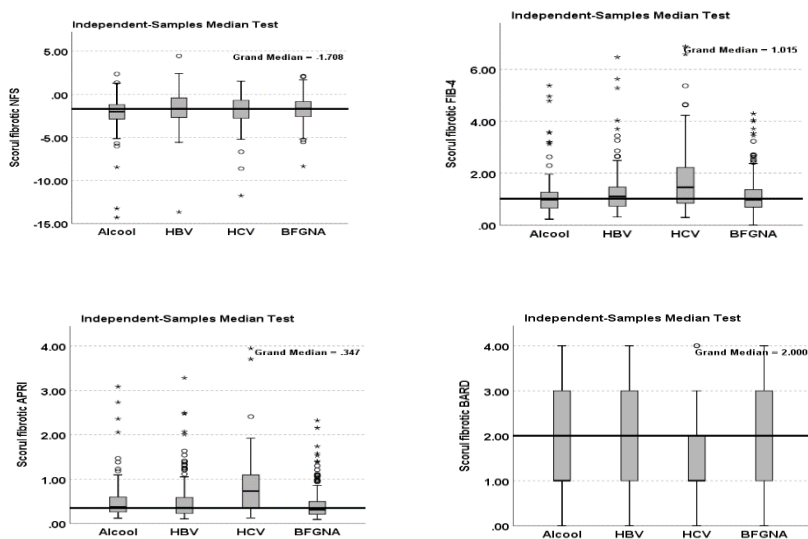


Figura 6. Boxplot pentru scoruri non-invasive pentru fibroza hepatică (NFS, FIB-4, BARD, APRI) în dependență de factorul asociat steatozei hepatice.

Partea de jos și de sus a boxei indică percentile 25 și 75. Linia orizontală în interiorul boxei indică mediana. Sunt arătate, de asemenea, valoarea minimală și valoarea maximală. Linia orizontală arată nivelul mediane generale. La subplotul HCV în scorul BARD, bara orizontală de sus a boxei și linia mediana din interiorul boxei nu apare din cauza că mediana și percentila 75 au același nivel

Pentru fibroza avansată calculată cu scorul NFS, analiza univariată pentru fiecare predictor în parte arată că subtipul DZT2, vârsta, genul și severitatea steatozei hepatice pot fi indicatori semnificativi ($p < 0.001$). Acest rezultat arată că în cazul steatozei hepatice asociate cu DZT2, riscul de fibroză avansată este de 25 ori mai mare în comparație cu alte subtipuri a bolii ficatului gras și pentru creșterea cu fiecare an de viață riscului fibrozei avansate crește cu 1.121 ori.

Efectuând aceeași analiză pentru scorul BARD, constatăm că în analiza univariată predictorii semnificativi la fel au fost: subtipul DZT2, vârsta, genul și severitatea steatozei hepatice. Persoanele cu subtipul DZT2 au riscul de fibroză avansată de 12.2 ori mai mare, înaintarea în vârstă cu un an va crește riscul de fibroză avansată cu 1.1 ori, femeile au de 2.23 ori riscul de fibroză avansată mai mare decât bărbații și steatoza severă crește riscul de fibroză avansată de 1.091 ori.

În urma efectuării analizei multiple de regresie logistică se stabilește că subtipului DZT2 a fost un factor de risc independent pentru fibroza avansată evaluat atât de NFS cât și BARD, după ajustarea pentru vârstă, gen și severitatea steatozei hepatice. Analiza multivariată a tuturor predictorilor fibrozei avansate dezvăluie faptul că numai subtipul de DZT2 și vârsta semnificativ prezic fibroza avansată calculată cu scorul NFS și BARD.

În cazul scorului FIB-4, tendințele au fost asemănătoare. Subtipul DZT2 are un risc de fibroză avansată de 1.8 ori mai mare (grupa de referință fiind subtipul Supraponderali) decât alte subtipuri ale bolii ficatului gras. La înaintarea vârstei cu un an pacientul are probabilitatea de 1.1 ori mai mare de a prezenta fibroza avansată (51% rata de acuratețe). Femeile au de 3.5 ori ($1/OR = 1/0.285 = 3.5$) probabilitatea de fibroză avansată mai mare decât bărbații. Subiecții cu steatoza severă o să aibă riscul de fibroză avansată de 1.6 ori mai mare decât cei cu steatoza minimală. Pentru scorul FIB-4 în analiza univariată au fost semnificativi patru predictorii (subtipul DZT2, vârsta, genul și severitatea steatozei), dar după efectuarea analizei multivariate nici un predictor nu este semnificativ.

Pentru scorul APRI nu s-a efectuat analiza univariată de regresie logistică, fiindcă în analiza statistică descriptivă nu au fost stabilite diferențe statistice semnificative între valoarea scorului non-invaziv și subtipurile steatozei hepatice.

Așa dar, subtipul DZT2 al bolii ficatului gras și vârsta pacientului sunt factorii predictivi admisibili pentru fibroza hepatică avansată. Scorurile non-invazive NFS și BARD reprezintă instrumente diagnostice utile pentru estimarea fibrozei avansate în dependență de subtipurile bolii ficatului gras (supraponderali, cu dereglări metabolice și DZT2). Studiul a permis evidențierea valorii combinației subtipului DZT2 și vârstei, care oferă o rată de succes a predicției de 77% și 71% pentru NFS și BARD, respectiv.

Menționăm că subtipul DZT2 a prezentat caracteristici puțin diferite de celelalte două subtipuri: acești pacienți erau mai în vârstă și prezentau un grad mai ridicat de fibroză hepatică decât restul, ceea ce este în conformitate cu rapoartele anterioare că diabetul a fost asociat cu fibroza hepatică și progresia rapidă a BFG [19-21]. Fibroza severă în subtipul DZT2 poate rezulta din cauza vârstei mai mari a pacienților din acest grup, deoarece fibroza hepatică este un proces cronic strâns legat de înaintarea în vârstă. Pe de altă parte, diabetul și steatoza hepatică împărtășesc mai

multe mecanisme biologice moleculare, dintre care cel mai important este RI [22]. RI se dezvoltă cu mult înainte de diabet. Astfel, pentru un pacient cu fibroză hepatică și diabet, impactul RI asupra ficatului poate fi mai de durată decât se aștepta, ceea ce ar putea explica motivul pentru care prezența diabetului ar putea accelera progresul fibrozei hepatice [23].

4.4. Demonstrarea relațiilor între prezența fibrozei avansate și numărul factorilor metabolici la pacienți cu boala ficatului gras.

Fibroză avansată evaluată cu scorul NFS și BARD a fost mai frecvent depistată în cazul bolii ficatului gras cu trei factori metabolici. Pentru scorul FIB-4 și APRI diferențe în rata fibrozei avansate în dependență de numărul factorilor metabolici nu au fost găsite.

Predictori semnificativi pentru fibroza hepatică avansată evidențiată prin scorul NFS au fost numărul de factori metabolici ai steatozei hepatice, genul, vârsta și severitatea steatozei. Prezența a doi factori metabolici la pacienții cu boala ficatului gras crește riscul de fibroză avansată de 2.663 ori, în cazul prezenței a trei factori metabolici riscul de fibroza avansată e de 11.5 ori mai mare. Pentru scorul BARD se observă aceeași tendință, OR 1.791 (IC 95%: 1.310-2.450), $p < 0.001$ vs OR 8.247 (IC 95%: 2.821-24.112), $p < 0.001$, pentru 2 și 3 factori metabolici, respectiv. În același timp, pentru scorul de fibroză FIB-4 și APRI nu se găsește relație semnificativă în dependență de numărul factorilor metabolici ai steatozei. Din analiza multivariată reiese că doar combinația numărului factorilor metabolici și a vârstei păstrează semnificația lor de predicție și arată acuratețea admisibilă (72.4%) pentru destinderea fibrozei avansate calculate cu scorul NFS. Pentru scorul FIB-4 și APRI analiza multiplă nu a fost efectuată din cauza absenței relațiilor semnificative statistic între scorul și numărul factorilor metabolici.

Așa dar, prezența steatozei hepatice este predictor al fibrozei avansate calculate cu scorul APRI cu rata de acuratețe de 82% (bună). Sublotul steatozei hepatice asociat HCV este predictor al fibrozei avansate calculate cu scorul APRI cu rata de acuratețe de 81.6% (bună). Subtipul DZT2 este predictor al fibrozei avansate calculate cu scorul NFS cu rata de acuratețe de 77% (admisibilă). Subgrupul cu prezența a trei factori metabolici este predictor de fibroza avansată calculată cu scorul NFS cu rata de acuratețe de 72% (admisibilă). Pacienții cu subtip DZT2, cu trei și mai mulți factori metabolici și cu steatoza hepatică asociată cu HCV reprezintă riscul pentru fibroza avansată. Management individualizat al acestor pacienți este recomandat.

5. DETERMINAREA PROFILULUI DE RISC CARDIOVASCULAR ȘI PREVALENȚEI SMET ÎN DEPENDENȚĂ DE SUBTIPURILE BOII FICATULUI GRAS

Pacienții cu BFGNA au risc de dezvoltare a patologiei vasculare și coronariene din cauza prezenței dereglărilor metabolice caracteristice acestei patologii. Patologia cardiovasculară influențează evoluția acestor pacienți mult mai evident decât progresia bolii hepatice *per se*. Reducerea numărului de persoane cu patologia cardiovasculară se

realizează în mod obișnuit utilizând strategii preventive mai ales în cazul prezenței semnificative a factorilor de risc.

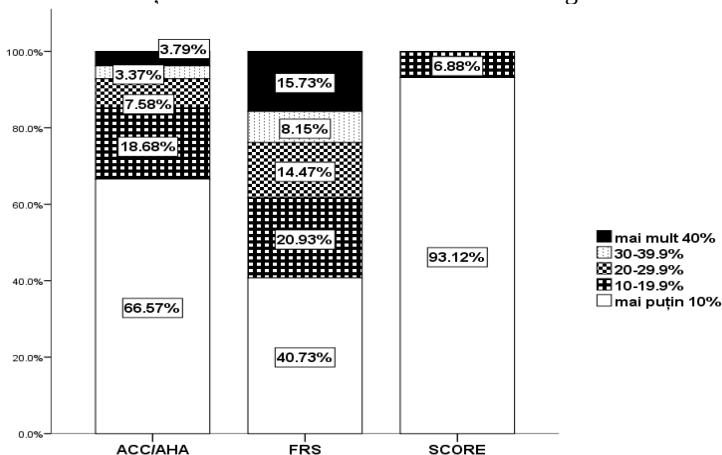
5.1. Stabilirea profilului de risc cardiovascular în dependență de subtipurile boii ficatului gras

Studiul analitic, observațional, prospectiv, caz-control a inclus 680 de pacienți consecutivi cu steatoză hepatică diagnosticată prin USG. Evaluarea riscului CV în 10 ani s-a efectuat prin calcularea la toți pacienții a scorurilor Risc_{FRS}, Risc_{ACC/AHA} și Risc_{SCORE}. Risc_{SCORE} (risc $\geq 10\%$ - 7%) și Risc_{ACC/AHA} (cu risc $\geq 20\%$ - 15%) și a identificat o proporție mică de pacienți cu risc înalt, însă scorul Framingham a permis determinarea celui mai mare număr de pacienți cu risc înalt (38% cu risc $\geq 20\%$) (Figura 7).

Profilul riscului CV la subloturile steatozei hepatice în dependență de factorii asociați calculat cu Risc_{FRM}, ACC/AHA și SCORE arată că medianele scorurilor au fost comparabile între dănselle, dar diferite semnificativ în comparație cu grupul de control.

Evaluarea riscului CV în 10 ani la subtipurile steatozei hepatice în dependență de factorii metabolici, folosind Risc_{FRS}, Risc_{ACC/AHA} și Risc_{SCORE}, a identificat că subtipul DZT2 a prezentat cea mai mare proporție pacienților cu risc înalt (82.7%), calculat cu scorul Risc_{FRS}, prezentând diferențe semnificative statistic cu subtipul Supraponderali și Non obezi cu prezența tulburărilor cu risc metabolic – 28.1% vs 6.9%, respectiv, $p < 0.001$. Aceeași tendință s-a observat pentru scoruri Risc_{SCORE} și Risc_{ACC/AHA}.

Evaluarea riscului cardiovascular prin folosirea scorului Framingham, ACC/AHA și SCORE în dependență de numărul factorilor metabolici a pacienților cu boala ficatului gras relevă că și mediile scorurilor și proporția pacienților cu risc crescut semnificativ să măresc în cazul creșterii numărul factorilor metabolici diagnosticate.



Framingham risk score; ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; SCORE Systematic Coronary Risk Estimation

Figura 7. Riscul estimat de evenimente CV în 10 ani în acord cu trei modele de evaluare a riscurilor

. În urma analizei diferitelor modele de evaluare a riscului BCV la pacienții cu steatoză hepatică s-a evidențiat că modelul Risk_{FRS} ar putea stratifica în mod eficient pacienții cu risc crescut de BCV, dar Risk_{ACC / AHA} și Risk score recunosc un număr mai mic de pacienți. Aceste diferențe pot fi explicate prin faptul că pierderile sanitare (expected health loss) din cauza evenimentelor prezise de SCORE, vor fi mai mari decât cele prezise de FRS, fiindcă toate evenimentele prezise în SCORE sunt fatale, dar în FRS pot fi fatale sau non-fatale. Se preferă aplicarea modelelor care acoperă o gamă largă de tipuri de evenimente CV. De exemplu, SCORE poate fi mai puțin util în acest context decât FRS, deoarece cel din urmă acoperă mai multe manifestări ale PCV.

5.2. Estimarea prevalenței sindromului metabolic cu evidențierea factorilor de risc asociați cu boala ficatului gras în raport cu starea metabolică.

Din 776 de pacienți incluși în studiu 525 (67.7%) au prezentat SMet. Din grupul pacienților cu steatoză hepatică 72.2% au avut SMet, în timp ce în grupul de control – doar 35.4%, $p < 0.005$. La persoanele cu SMet, cea mai mare rată a steatozei hepatice au avut-o subiecții în decada a cincea de viață - 40.73%. Creșterea prevalenței steatozei hepatice cu vârsta a fost asociată cu creșterea medianei nivelului hemoglobinei la pacienții, care prezentau SMet. La persoanele la care nu a fost depistat SMet, în decadele a treia, a patra și a cincea de viață distribuția bolii ficatului gras a fost aproximativ aceeași (26.98% vs 23.81% vs 30.16%, $p > 0.05$). La acest grup nu s-a evidențiat tendința de creștere a nivelului Hb (Figura 8). În concluzie, la 72% dintre pacienți cu steatoză hepatică a fost prezent SMet. În a cincea decadă de viață patruzeci

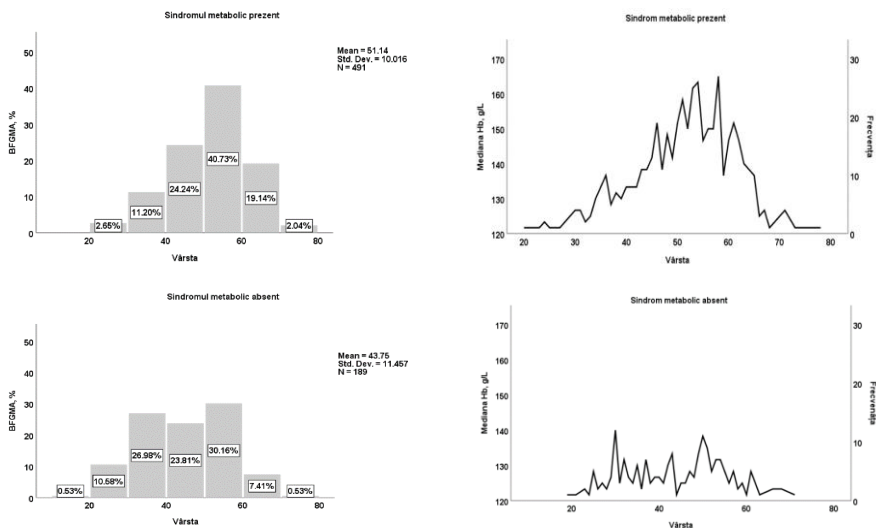


Figura 8. Asocierea între nivelul hemoglobinei și BFG în dependență de vârsta (decade de viață) la pacienți cu și fără SMet. (n=491 vs n=189).

la sută din pacienții cu SMet au prezentat steatoza hepatică. Cu vârsta, la pacienții cu steatoză hepatică crește rata SMet și mediana nivelului Hb. Cei mai buni predictorii ai steatozei hepatice la persoane cu SMet au fost hipertrigliceridemia, hiperglicemia și obezitatea (în special, abdominală).

În concluzie, scorul Framingham a permis determinarea celui mai mare număr de pacienți cu risc înalt CV. Riscul de evenimente CV în 10 ani sunt mai mari la pacienții cu steatoză hepatică, subtipul DZT2, cu mai mulți factori metabolici și la cei cu factori asociați cu consumul de alcool, atât consumul minim, atât și excesiv.

6. ANALIZA INFLUENȚEI BOLII FICATULUI GRAS NON ALCOOLIC ASUPRA EVOLUȚIEI POSTOPERATORII A DONATORULUI VIU DE FICAT

În vederea atenuării deficitului de donatori decedați și pentru a reduce mortalitatea pacienților din lista de așteptare, transplantul hepatic de la donatorul viu (THDV) a devenit o modalitate de tratament fezabilă pentru boala hepatică în stadiul terminal. Epidemia de obezitate din întreaga lume a făcut mult mai comună depistarea steatozei hepatice la potențialii donatori vii. În cazul THDV siguranța donatorului este de o importanță primordială, fiind la fel de esențială ca și păstrarea funcției grefei hepatice la primitor. Analiza influenței steatozei hepatice moderate asupra evoluțiilor postoperatorii, după hepatectomia reglată dreapta pentru donare de ficat și evaluarea siguranței și fezabilității acesteia prin compararea evoluției acestor donatori cu donatori vii care nu aveau steatoză, este unul din obiectivele lucrării prezente.

6.1. Caracteristica generală a donatorilor vii de ficat în dependență de tipul hepatectomiei și perioada de efectuare a intervenției

Vârsta medie a donatorilor vii de ficat a fost de 34.27 ± 8.62 ani (între 19 și 56 ani) și numai 5.1% donatori au avut vârsta mai mare de 50 ani. Rata bărbați vs femei a fost de 1:1.12; 56.1% din donatori au fost din mediu urban. Cea mai frecventă relație cu recipientul a fost de părinte (30.3%), copil (26.5%), frate (9.7%), rude de gradul II (nepot, verișor, unchi, mătușă) (12.2%), care a fost urmată de soți (9.7%). Șaptesprezece (11.6%) dintre donatori nu a avut relații de rudenie cu recipienti.

Pentru recipientii adulți s-au efectuat 112 intervenții și pentru recipienti cu vârsta mai mică de 18 ani - 45 de operații. În perioada 2000 -2009 au fost efectuate 48 (30.6%) de hepatectomii pentru donarea de organ, 2010-2020 - 109 de intervenții (69.4%). În prima perioadă numărul donatorilor a lobului stâng (LS) a fost egal cu cel al lobului drept (LD), 26 vs 22, respectiv. În perioada a doua (2010 – 2020) au fost 90 de donatori a LD vs 19 – a LS, respectiv. După tipul grefei și a intervenției la donatori s-au efectuat 109 (69.4%) de hepatectomii dreapta (fără vena hepatică medie); la 3 (1.9%) - hepatectomii drepte cu vena hepatică medie; 33(21.0%) segmentectomii laterale stângă; 6 (3.8%) hepatectomii stânga cu segmentul IV și 6 (3,8%) hepatectomii stânga cu lob caudat (Figura 9.).

Masa medie a grefei a constituit 644.41 ± 254.77 g (între 180 și 1350g), durata medie a intervenției a fost de 285.52 ± 86.14 min (de la 140 până la 625 de min.), volumul

hemoragiei intraoperatorie era în mediu de 659.24 ± 497.87 ml (de la 100 până la 3500 ml), rata de transfuzie cu sânge autolog de 8.3% și cu cel allolog – de 45.22%. Hemoragia intraoperatorie de 500 ml și mai puțin a fost înregistrată la 56.7% (89) din donatori, de la 501 ml la 1000 ml - la 36.3% (57) din pacienți și mai mare de 1000 ml - la 7% (11). Hemoragia mai mare de 2000 ml a fost raportată în cazul a patru donatori (2.5%). Șaptezece și unu (45.22%) - au primit transfuzii cu sânge alogen.

Diferențele au fost observate privind masa greței, durata intervenției chirurgicale și durata spitalizării în UTI ($p < 0.05$ pentru fiecare). Masa medie a greței în perioada 2000-2010 a fost de 510.02 ± 274.46 g, după 2010 – de 703.6 ± 222.29 g ($p = 0.001$). Acest fenomen poate fi explicat prin creșterea numărului de grefe a lobului drept hepatic în perioada după 2010, masa cărui este semnificativ mai mare. Timpul de intervenție s-a scurtat de la 347.40 ± 13.29 min. în perioada până la 2010 la 257.76 ± 67.143 min. după 2010. Durata spitalizării în UTI s-a scurtat de la 16.85 ± 9.56 la 13.46 ± 7.35 ($p=0.018$), chiar dacă rata de hepatectomii dreapta a crescut în perioada după 2010 (hepatectomie dreapta reprezintă intervenție mai dificilă din punct de vedere tehnic în comparație cu cea din stânga; evoluția postoperatorie a donatorilor lobului drept este mai laborioasă în comparație a celor de lob stâng).

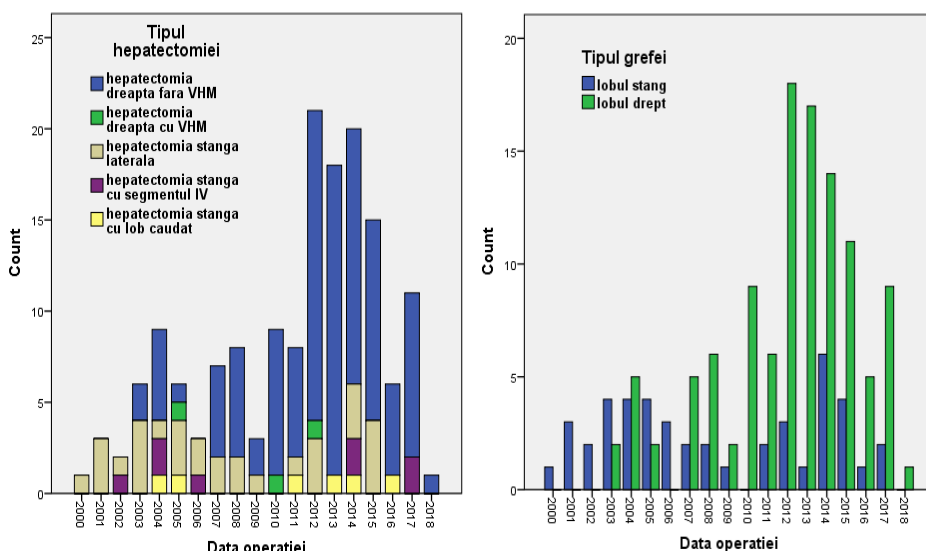


Figura 9. Distribuția recipienților adulți și pediatrici a transplant hepatic de la donator viu în perioada evaluată

În perioada postoperatorie imediată, toți donatorii au avut o elevare semnificativă tranzitorie a enzimelor hepatice și hiperbilirubinemiei (PO1). Normalizarea transaminazelor a avut loc, în mediu, în a 20-cea zi postoperatorie, în contrast cu nivelul INR și al bilirubinei serice ce a suportat o creștere minimală imediat postoperator și s-a normalizat în a 5-cea zi postoperatorie. Majoritatea donatorilor au prezentat disfuncții hepatice pe termen scurt și anormalități ale indicilor biologici.

Durata medie de spitalizare postoperatorie a fost de 20.22 ± 12.04 de zile (între 5 și 56 zile); durata de spitalizare mai mică de 14 zile a fost la 63.9% (99/155) din donatori; de la 15 la 21 zile la – 21.3% (33/155) din donatori, mai mult de 21 zile – la 14.2% (22/155) din donatori.

Toți donatorii evaluați au supraviețuit la finele perioadei de urmărire, care în mediu a fost de 80.7 ± 52.8 luni (de la 1 la 209 luni). În total au fost raportate 199 de complicații la 75/157 (47.8%) dintre pacienți, ce a constituit o rată de complicații (numărul complicațiilor împărțită la numărul pacienților) de 1.27 (199/157). Rata complicațiilor a fost mai mare la donatorii de greafă a lobului drept 1.30 (146/112) decât la donatorii lobului stâng 1.17 (53/45) și complicațiile acestea au fost mai serioase (scurgerea de bilă cu formarea fistulei biliare la 8 donatori, hemoperitoneu la 2 donatori, sindromul “small for size” la un donator) (Figura 10.). Trezeci și doi donatori au dezvoltat până la 2 complicații (17 - o complicație și 15 - două complicații).

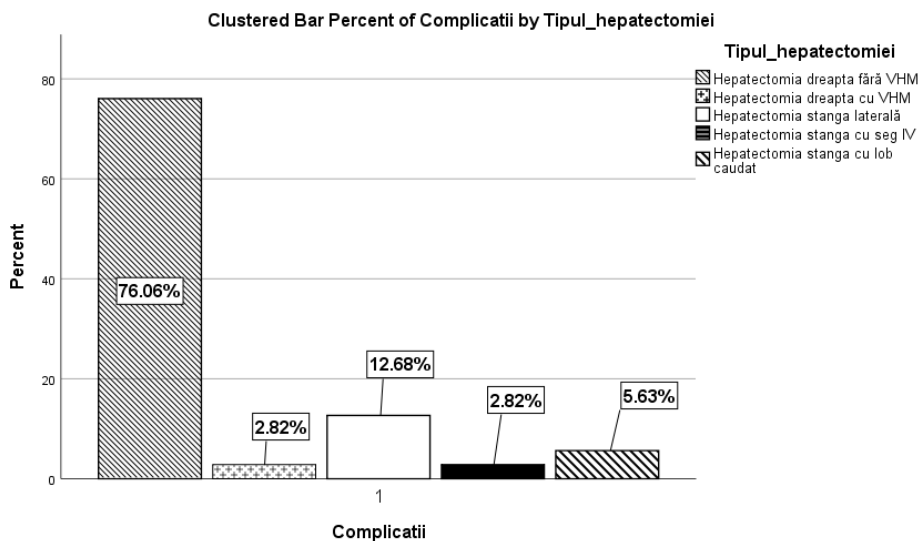


Figura 10. Distribuția complicațiilor în dependență de tipul hepatectomiei.

Abreviere: VHM, vena hepatică medie

6.2. Analiza influenței BFGNA asupra evoluției postoperatorie după hepatectomie reglată dreapta pentru donare de ficat

Din 157 donatorii vii incluși în studiu, 112 (71.34%) au suportat hepatectomie reglată dreapta. Mediana vârstei a DV de lob drept a fost de 34 ± 9.3 ani, proporțiile bărbaților – 52.7%, IMC – 24.46 ± 3.8 kg/m². Mediana volumului hepatic total la donatorii de lob drept a fost de 1433 ± 304 cm³, iar rata VHR/VHT – de $34 \pm 5\%$. După stratificarea donatorilor privind prezența steatozei, subplotul A – donatorii care nu

prezentau steatoză au constituit 55.4%, sublotul B - cu steatoză 1-10% - 27.7% și cei cu steatoză >10% (Sublot C) au fost 17%.

Volumul hepatic total a fost semnificativ mai mare în sublotul cu SH minimală, în comparație cu sublotul fără SH ($1510.0 \pm 270.7 \text{ m}^3$ vs $1374.5 \pm 253.6 \text{ m}^3$, respectiv, $p = 0.028$). Sublotul cu SH moderată a prezentat o medie mult mai ridicată a volumului hemoragiei intraoperatorii decât sublotul fără SH ($800.4 \pm 392.3 \text{ ml}$ vs $500.0 \pm 367.7 \text{ ml}$, respectiv, $p=0.041$) (Figura 11.).

Compararea rezultatelor postoperatorii de laborator ale donatorilor nu au prezentat diferențe semnificative statistic ale valorilor maxime și din primele zile postoperatorii ale ASAT, ALAT, INR și bilirubinei totale serice. Durata normalizării a ALAT și BT serice după hepatectomie nu a fost influențată de prezența steatozei hepatice (fără diferențe semnificative statistic între grupe ALAT ($p = 0.685$) și BT serică ($p = 0.060$)).

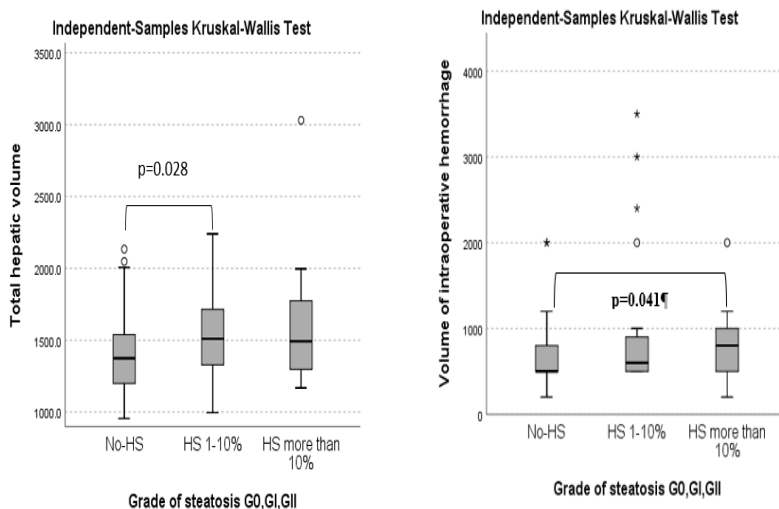


Figura 11. Compararea medianilor VHT și volumului hemoragiei intraoperatorii la donatorii vii de lob drept hepatic în dependență de gradul steatozei (absentă, minimală, moderată)

O sută doisprezece donatori vii ai lobului drept hepatic au prezentat în total 146 complicații, care au fost diagnosticate la 55/112 (49.1%) pacienți (40 pacienți au dezvoltat complicații minore și 15 donatori - complicații majore). Grupul SH minimală a cuprins o proporție semnificativ mai mare de complicații postoperatorii decât grupul fără SH (67.7% vs 40.3%; $p = 0.043$) (Figura 12.). Rata complicațiilor la donatori de grefa a lobului drept a fost de 1.30 (146/112), cei din grupul cu steatoza hepatică minimă și moderată au demonstrat rata de complicații de 1.7 (SH minimală $51/31=1.7$ și SH moderată – $33/19=1.7$), iar donatorii din grupul fără SH au prezentat rata de complicații 32

de 1.0 ($SH0\ 62/62=1.0$). Cele mai frecvente două complicații majore sunt scurgerea bilei ($n = 9$) și abcesul subfrenic ($n = 6$). În timpul comparării diferitelor tipuri de complicații minime între donatorii din grupul O, I și II a fost observată diferență semnificativă statistic privind anemia feriprivă. La donatori cu steatoza moderată, 10.5% au prezentat această complicație, în timp ce nici unul din donatori din alte grupe nu a dezvoltat anemia feriprivă posthemoragică ($p = 0.007$). În grupul cu SH minimală a fost observată o durată mai lungă de spitalizare în unitatea de terapie intensivă în perioada postoperatorie decât în grupul fără SH (4.16 ± 1.8 zile vs 3.19 ± 1.4 zile; $p = 0.024$). Nu au fost observate diferențe semnificative în durata totală de spitalizare în perioada postoperatorie a donatorilor vii din diferite grupe comparate ($p = 0.720$).

În concluzie, vârsta medie a donatorilor vii incluși în studiu a fost în jur de 35 ani, 95% au avut vârsta mai tânără de 50 ani. În perioada de urmărire 2010-2020 rata bărbaților este mai mare din cauza creșterii numărului de donări a lobului drept hepatic, care au constituit 71% din toți donatorii evaluați. Scurtarea timpului de intervenție

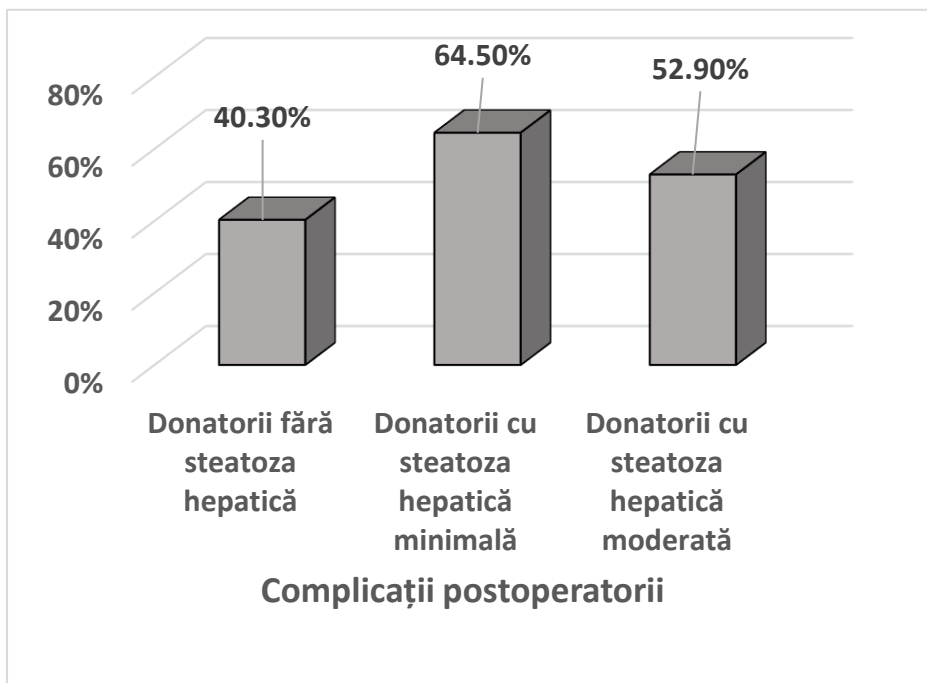


Figura 12. Compararea ratei de complicații postoperatorii după hepatectomia dreapta pentru donare de ficat între donatorii vii de ficat cu steatoza hepatică minimală (1-10%), moderată (> 10%) și fără steatoza prezentă

caracteristică pentru perioada 2010-2020, chiar pe fundal de creștere a numărului de hepatectomii dreapta, reflectă acumularea experienței de către echipa chirurgicală și de anestezie. Rata complicațiilor a fost mai mare la donatorii lobului drept (1.3 vs 1.17 –

LD vs LS respectiv). În jur de patruzeci și cinci la sută din donatorii lobului drept din cohorta examinată au prezentat steatoza hepatică. Donatorii cu SH au avut volumul hepatic total mai mare decât cei fără SH. Cei cu SH moderată au înregistrat o medie mai mare a volumului de hemoragie intra operatorie în comparație cu cei fără SH. Prezența SH nu a influențat evoluția postoperatorie a datelor de laborator. Grupul cu SH moderată a dezvoltat mai multe complicații postoperatorii (67.7% vs 40.3%; $p=0.043$), cu rata de complicații de 1.7. Durata de spitalizare în UTI la acest grup era mai lungă decât la donatorii fără SH (4.16 ± 1.8 zile vs 3.19 ± 1.4 zile; $p=0.024$). Steatoza hepatică moderată nu afectează important siguranța donatorilor vii de ficat. Prin urmare, acest fapt are potențialul de a extinde fondul de donatori și, în consecință, de a reduce numărul de eliminări din lista de așteptare. Evaluarea cuprinzătoare a donatorului, experiența echipei, tehnica chirurgicală și urmărirea postoperatorie atentă ar trebui să fie la baza rezultatelor bune, precum pentru donator, așa și pentru recipient.

7. MODELUL MULTIDISCIPLINAR AL ÎNGRIJIRII PACIENȚILOR CU BOALA FICATULUI GRAS

Datorită multiplelor comorbidități, pacienții cu BFGNA au nevoie să beneficieze de îngrijire multidisciplinară; cu toate acestea, conștientizarea bolii în rândul populației generale și a specialiștilor nu este cea mai adecvată [24]. Implementarea strategiilor de profilaxie precoce și optimizarea managementului este dorită, dar va eșua fără screeningul sistematic al subiecților asimptomatici cu risc crescut. În acest studiu avem obiectivul privind elaborarea modelului de îngrijire a BFGNA pentru factorii de decizie, furnizorii de servicii de sănătate și alte părți interesate care doresc să îmbunătățească gestionarea acestei afecțiuni în anii următori. Modelul de îngrijire (MoI) este un cadru specific contextului care subliniază modul în care pacienții sunt gestionați de-a lungul cascadei de îngrijire. Modelul cuprinzător de îngrijire a BFGNA permite a răspunde la cel puțin patru întrebări cheie: 1) Ce servicii sunt oferite? 2) Unde sunt prestate serviciile? 3) Cine furnizează serviciile? 4) Cum sunt coordonate și integrate serviciile în sistemul de sănătate? [25] (Figura 13.).

7.1. Principii de creare a modelului multidisciplinar de îngrijire a bolii ficatului gras.

Primul pas privind direcțiile de îngrijire a pacienților cu BFGNA este stratificarea riscului pacienților, permițând determinarea stadiului bolii, nivelului și intensității de îngrijire necesară. Această stratificare nu doar că asigură acești pacienți cu servicii privind anumiți specialiști, dar și, la fel, duc la evitarea utilizării resurselor prin trimeri inutile.

Îndrumările clare cu privire la testele necesare pentru a evalua pacienții de către diferiți specialiști și diferite nivele de asistență medicală, ce grupuri de populație trebuie vizate în mod specific și cum pacienții sunt ghidați în baza rezultatelor testelor sunt considerațiile esențiale pentru dezvoltarea și punerea în aplicare a unui sistem eficient și productiv a modelelor de îngrijire. De asemenea, trebuie puse în aplicare sisteme pentru facilitarea folosirii modelului de îngrijire: automatizarea calculării

scorurilor testelor non-invazive cu afișarea îndrumărilor clare pentru furnizorii serviciilor de îngrijire, cu privire la acțiunile care ar trebui luate.

Pacienții fără fibroză avansată pot fi gestionați, în general, de asistența primară, pe când cei cu fibroză avansată și ciroză necesită un management mai agresiv condus de specialiști în asistență secundară, unii dintre aceștia necesitând îngrijiri terțiare, cum ar fi operația de transplant. Construirea sistemului care să permită o colaborare strânsă și o comunicare eficientă între furnizorii de servicii este esențială. Furnizarea unui șir de servicii pentru persoanele cu BFGNA necesită înființarea echipelor multidisciplinare, care ar trebui să includă medicul de familie, gastroenterolog/hepatologul, endocrinolog/diabetologul, cardiologul, nutriționistul, chinetoterapeut/expertul în scădere ponderală și pacientul. Asistentele medicale, nutriționiștii și experții în metodele de slăbire au un rol central, inclusiv în furnizarea de servicii de diagnosticare și intervenții privind stilul de viață.

Tehnologiile informaționale în domeniul sănătății oferă oportunități pentru îmbunătățirea în continuare a coordonării și integrării serviciilor pentru pacienții cu boli cronice și pentru a crește nivelul de colaborare între pacienți și furnizori de servicii medicale pe de o parte și pentru a facilita comunicarea între furnizorii de asistență medicală primară și secundară pe de altă parte.

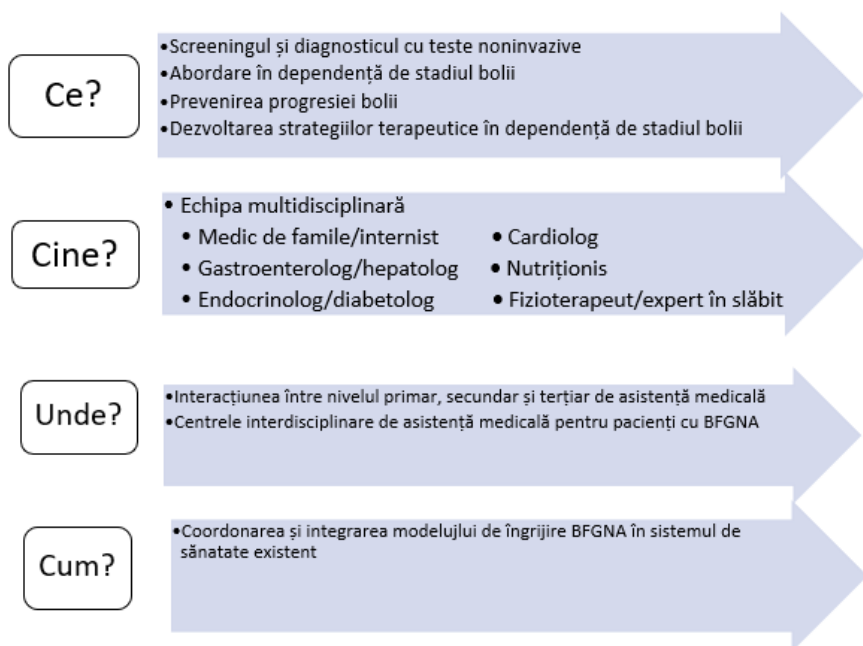


Figura 13. Principii de creare modelul de îngrijire multidisciplinară a bolii ficatului gras

7.2. Crearea sistemului automatizat algoritmic „Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras”

În elaborarea sistemului automatizat algoritmic „Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras” (TIFG) a fost aplicat scorul original pentru diagnosticul bolii ficatului gras – indicele bolii ficatului gras (IBFG). Colegii din domeniu Tehnologiilor Informaționale – Departamentul tehnologii informaționale și management informațional, Facultății Tehnologii Informaționale și Statistica Economică al Academia de Studii Economice din Moldova au fost la baza elaborării tehnice a sistemului automatizat algoritmic (Decanul facultății conf. univ., dr. șt. ec. Toaca Zinovia). Designul sistemului a fost consultat în concordanță cu necesitățile asistenței medicale primare (șeful Centrului de Sănătate Cantemir Hîțu Olga). La prima etapă au fost discutate variabile care sunt binevenite pentru a fi introduse în sistemul automatizat algoritmic. Text Boxurile au fost împărțite în informații generale: data introducerii datelor în sistem, numărul de identificare (ID), numele și prenumele pacientului; date demografice – genul, data nașterii, vârsta (calculată automat), domiciliu și mediu de trai (urban, rural); datele antropometrice: masa ponderală, talia, indicele masei corporale (calculat automat); datele examenului biochimic: ALAT, ASAT, glicemia, trigliceridele; IBFG este calculat automat. În Text Boxa Acțiunea, folosind algoritmul, apare automat recomandarea pentru pacient potrivit scorului IBFG: dacă $IBFG < 48$ – evidența la medicul de familie, riscul de steatoză este mic; dacă $48 \leq IBFG \leq 58$ – reevaluarea la medicul de familie peste 6 luni, riscul de steatoză este nedeterminat; dacă $IBFG > 58$ – consultația gastroenterologului, cu calcularea gradului de fibroză cu teste neinvazive; în caz de diabet zaharat tip 2 - consultația endocrinologului; în caz de hipertensiunea arterială - consultația cardiologului. Pe baza acestor date a fost elaborat sistemul informațional, interfața căruia este prezentată în Figura 14. Sistemul a fost conectat cu programul EXCEL pentru a genera un raport al tuturor pacienților evaluați în vederea analizării datelor privind gestionarea pacienților. Sistemul automatizat algoritmic numit „Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras” (TIFG) a fost implementat în Centrele de Sănătate din raionul Căușeni, Ștefan Vodă, Leova, Cantemir, Orhei, Ungheni, Anenii Noi, Cahul, Soroca, Hâncești și Edineț sub patronajul Ministerului de Sănătate din Republica Moldova (ordin Nr 1064 din 11 noiembrie 2022 cu privire la organizarea atelierelor de lucru zonale „Boli digestive – în dialog cu pacientul. Screeningul Bolii Ficatului gras la nivelul medicinei primare”, dispoziție Nr. 204 D, din 10.04.2023 Cu privire la organizarea atelierului de lucru cu deplasarea în teritoriu „Screeningul pacienților cu risc pentru dezvoltarea bolii ficatului gras: implementarea testului neinvaziv și programului automatizat de screening la nivelul asistenței medicale primare”), Organizației Obștești profesionale „Programul educațional în boli digestive și metabolice” și Disciplinei de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. În total, la atelier au participat 591 de medici de familie, fiecare a primit softul sistemului automatizat, s-au efectuat instruirii active,

Datele :

IDNP: Mediu:

Data: Masa ponderala (kg):

Numele: Înălțimea (m):

Prenumele: ALAT (UI/L):

Genul: ASAT (UI/L):

Anul nașterii: Glicemia (mmol/L):

Vârsta: Trigliceride (mmol/L):

Domiciliu:

Rezultatul :

IMC(KG/M 2): IBFG:

EVOLUȚIA: RECOMANDĂRI:

PERIODA DE REEVALUAREA:

Caută pacientul :

Acțiunea potrivit scorului IBFG:

Scorul IBFG: 88,53

Concluzia: IBFG - mai mare de 58
Ecografia abdominala; în caz de diabet zaharat tip 2
consultația endocrinologului; în caz de hipertensiunea arterială consultația cardiologului; dacă la ecografie sunt semne de steatoza, consultația gastroenterologului cu calcularea gradului de fibroza

Figura 14. Interfața SISTEMULUI AUTOMATIZAT ALGORITMIC „Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras”

în urma cărora managerii centrelor de sănătate au propus de implementat efectuarea screeningului de către asistentele medicale din triaj. Sistemul a permis eficientizarea activității medicului de familie și îmbunătățirea coordonării și integrării serviciilor pentru pacienții cu boli cronice, facilitând comunicarea între furnizorii de asistență medicală primară și secundară.

7.3. Elaborarea modelului multidisciplinar de îngrijire a pacientului cu boala ficatului gras.

Modelul de îngrijire multidisciplinară a pacienților cu boala ficatului gras este împărțit în patru trepte (Figura 15.). Prima treaptă de screening este preclinică și constă în evaluarea persoanelor cu risc (supraponderali/obezi sau ≥ 2 factori de risc cardiometabolic; prediabet sau DZT2; prezența steatozei hepatice la examenul imagistic sau sindromului de citoliză) către asistentele medicale de triaj cu folosirea sistemului automatizat algoritmic ”Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras”. La a doua treaptă, numită stratificarea riscului, sistemul generează scorul non-invaziv IBFG și stratifică automat pacienții în dependență de riscul apariției bolii ficatului gras, după introducerea datelor generale, antropometrice (înălțime și greutate pentru a calcula IMC, un marker surogat pentru obezitate) și biologice de către asistenta de triaj. Riscul de BFG poate fi mic (IBFG mai mic de 48), nedeterminat (IBFG 48-58) și înalt (IBFG mai mare de 58). Raportul automat este transmis medicului de familie. A treia treaptă – Diagnosticul – constă în determinarea probabilității BFG de către medicul de familie, folosind datele istoricului medical, examinării fizice, completării și reevaluării datelor de laborator și rezultatelor generate automat privind stratificarea riscului (sistemul generează un raport care este transmis medicului de familie, favorizând decizia clinică

de sinteză; nivel normal: 35–54 g/L), bilirubina, GGT; panelul metabolic de baza - creatinina (hiponatremia are semnificație prognostică la pacienții cu ciroză; nivelul normal: 136–145 mEq/L), INR; lipidograma, markerii virali – Ag HBs; anti HBcor, anti HBs; anti HCV; anti HDV – în caz de AgHBs pozitiv; la necesitatea confirmarea viremiei prin PCR). Boala ficatului gras poate include și alte hepatopatii asociate, dar pentru diagnosticarea BFGNA este necesar de a exclude un număr de patologii. Boala hepatică asociată cu administrarea de alcool este altă cauză frecventă a bolii ficatului gras. Pacienții ar trebui întrebați direct despre consumul de alcool, de exemplu, cu testul AUDIT (the Alcohol Use Disorders Identification Test). Rata dintre ASAT și ALAT mai mare de 2 poate indica la steatohepatită alcoolică, ASAT/ALAT între unu și doi caracterizează boala hepatică avansată. Alte cauze de steatoză hepatică ar trebui luate în considerare (medicamentele steatogene – valproat, agenți antiretrovirali, amiodaron, metotrexat, tamoxifen, corticosteroizi). Nemijlocit evaluarea riscului de fibroza hepatică se folosește cu testul non-invaziv FIB-4, care determină riscul minimal (FIB-4: <1.3, F0-1), nedeterminat (FIB-4: 1.3–2.67) sau fibroză probabil avansată (FIB-4: >2.67, ≥F3). Pacienții cu FIB-4 <1.3 fibroză minimală pot fi gestionați de către medicul de familie. Pacienții cu FIB-4 1.3–2.67 (scor nedeterminat de fibroză) ar trebui să aibă un al doilea test neinvaziv, cum ar fi elastografia hepatică sau teste bazate pe serologie. Pacienții cu FIB-4 > 2.67 au o probabilitate de 97% de fibroză avansată și ar trebui să fie monitorizați de către gastroenterolog/hepatolog, care evaluează prezența hipertensiunii portale și în caz de hepatopatie avansată evaluează varicele esofagiene și face screeningul CHC (la fiecare 6 luni).

Endocrinologul pentru efectuarea stratificării riscului are nevoie de următoarele teste de laborator (hemoleucograma (trombocitele); panelul hepatic – ALAT, bilirubina, GGT; panelul metabolic de baza - creatinin, INR; lipidograma; hemoglobina glicată (este test pentru DZT2; nivel normal: <5.7%, prediabet: 5.7–6.4%); TSH (test pentru hipotiroidism; nivelul scăzut de T4 liber este un factor de risc pentru BFGNA; nivel normal de TSH: 0.5–5.0 mUI/L). În cazul pacientului cunoscut cu RI și/sau SMet, după evaluarea clinico-biologică endocrinologul efectuează evaluarea IBFG prin introducerea datelor în sistemul automatizat algoritmic „Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras” destinat endocrinologilor. Scorul IBFG mai mare de 58 va indica risc important pentru BFG, care va necesita efectuarea testului non-invaziv pentru fibroza hepatică FIB-4. Testul FIB-4 < 1.3 pledează pentru absența fibrozei avansate, acest pacient poate fi urmărit de medicul de familie. Testul FIB-4 ≥ 1.3 indică necesitatea de trimitere la gastroenterolog/hepatolog. În cazul pacientului cu steatoza hepatică cunoscută la examenele imagistice precedente, se efectuează evaluarea privind prezența SMet: pacienții cu boala ficatului gras și SMet vor fi în evidența endocrinologului, cei care manifestă doar BFG cu DZT sunt urmăriți de medicul de familie (Figura 7.5.).

Toți pacienții cu BFGNA au nevoie de urmărire longitudinală, cei cu fibroză minimă (FIB-4 <1,3, F0-1) pot sta la evidența medicului de familie pentru gestionarea comorbidităților metabolice și evaluarea biologică semestrială (hemoleucograma, enzimele hepatice, HbA1c și lipidograma), în vederea detectării și monitorizării bolilor metabolice. Medicul de familie ar trebui să calculeze anual riscul de BFG (prin aplicarea

IBFG) și riscurile CV cu trimiterea după necesitate la gastroenterolog/cardiolog. Pacienții cu nivel mediu sau avansat de fibroză hepatică ($\text{FIB-4} \geq 1.3$ și, respectiv ≥ 2.0) ar trebui, de asemenea, să fie urmăriți de gastroenterolog/hepatolog. Toți pacienții diagnosticați cu hepatită cronică, cum ar fi BFGNA, trebuie vaccinați pentru hepatita virală tip A și B, dacă nu sunt imunizați. De asemenea, se recomandă vaccinarea anuală împotriva virusului gripal și o vaccinare pneumococică la fiecare 5 ani. Pacienții cu stadiul ≥ 3 de fibroză hepatică ar trebui incluși în screeningul pentru CHC la fiecare 6 luni, deoarece până la 25% dintre acești pacienți pot se dezvolte CHC în absența cirozei.

Testele noninvazive sunt o metodă rentabilă de stratificare a pacienților în grupuri cu risc scăzut și înalt pentru dezvoltarea BFG. Acest algoritm încurajează medicii de familie să recunoască potențialul distructiv al acestei boli și să intervină la timp pentru a îmbunătăți sănătatea și longevitatea pacientului. Schema de stratificare încurajează utilizarea maximă a timpului și abilităților medicilor de familie și îmbunătățește utilizarea specialiștilor. Medicii de familie sunt suprasolicitați, deci implicarea personalului auxiliar care va asista la screening și stratificarea riscurilor (care de fapt să face automatizat) este esențială în managementul eficient al acestor pacienți.

Așa dar, stabilirea modelului de îngrijire multidisciplinar adaptat poziției fiecărui pacient pe spectrul bolii ar trebui să fie o prioritate pentru factorii de decizie și pentru furnizorii de servicii de sănătate. Modelul cuprinzător de îngrijire a BFG permite stabilirea tipului de servicii oferite pacienților, locului de prestare a serviciilor, împărțirea atribuțiilor în dependență de nivelul de asistență medicală și prestatori de servicii și, nu în ultimul rând, coordonarea și integrarea serviciilor în sistemul de sănătate. În elaborarea sistemului automatizat algoritmic "Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras" (TIFG) au fost aplicat scorul original pentru diagnosticul bolii ficatului gras – indicele bolii ficatului gras (IBFG). Sistemul permite efectuarea screeningului BFG cu stratificarea riscurilor pentru dezvoltarea BFG la nivel preclinic de asistență medicală de triaj, ce permite eficientizarea activității medicului de familie și diminuarea trimiterilor inutile la specialiști, favorizând activitatea și creând baza aplicării modelului de îngrijire multidisciplinare a BFG. Crearea modelului multidisciplinar de îngrijire a bolii ficatului gras este rezultatul activității echipei de specialiști în domeniul medical (gastroenterologi, medici de familie, managerii centrelor de sănătate, asistentele medicale de triaj) și echipei de experți în domeniul de tehnologii informaționale (inginerii IT, programatorii, testere, designerii IT), care au contribuit activ la dezvoltarea și implementarea modelului.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII GENERALE

1. Rezultatele studiului a permis stabilirea factorilor predictivi a steatozei hepatice, care sunt **genul masculin, diabetul zaharat tip 2**, prezența concomitentă de **doi** și mai mulți **factori metabolici** la același individ, **consumul minim de alcool** și **nivelul hemoglobinei mai mare de 154 g/L**.

2. Studiul de analiză a scorurilor neinvazive privind prezența steatozei hepatice a arătat că valoarea scorului "**Fatty liver Index**" de 60, permite detectarea steatozei hepatice cu o specificitate destul de joasă – 58.3%. Valoarea de 36 a scorul "**Hepatic Steatosis Index**" permite detectarea steatozei cu o specificitate de numai 43.7%. Acestea scoruri nu au o acuratețe diagnostică adecvată pentru detectarea steatozei hepatice la nivelul medicinei primare.

3. Evaluarea factorilor predictivi a steatozei hepatice, realizată în cercetare, a permis elaborarea unui **model de predicție, numit Indicele Bolii Ficatului Gras (IBFG)**, un instrument simplu, non-invaziv pentru screeningul populației cu risc, utilizând indicii antropometrice (IMC) și teste de laborator standard, accesibile la nivelul medicului de familie (ALAT, ASAT, trigliceridele și glicemia). Scorul IBFG la **valori mai mici de 48 poate exclude steatoza hepatică cu o sensibilitate de 91.2%**; valoarea **mai mare de 58 a scorului IBFG poate depista steatoza hepatică cu specificitate de 91.7%**. AUROC al IBFG a fost de 0.787.

4. Rezultatele studiului au evidențiat că **subtipul bolii ficatului gras cu prezența diabetului zaharat tip 2** este predictor al fibrozei avansate calculate cu scorul NFS cu rata de acuratețe de 77% (admisibilă); subgrupul bolii ficatului gras cu prezența a **trei și mai mulți factori metabolici** este predictor de fibroză avansată calculată cu scorul NFS cu rata de acuratețe de 72% (admisibilă); subplotul **steatozei hepatice asociat HCV** este predictor al fibrozei avansate calculate cu scorul **APRI** și rata de acuratețe de 82% (bună). Astfel, pacienții subtipului DZT2, cu trei și mai mulți factori metabolici și cu steatoza hepatică asociată cu HCV **reprezintă riscul pentru fibroza avansată**. Managementul individualizat al acestor pacienți este recomandat.

5. Rezultatele studiului au identificat o proporție mică de pacienți cu risc înalt pentru dezvoltarea PCV în următorii 10 ani, aplicând scoruri Risc_{SCORE} (7%) și Risc_{ACC/AHA} (15%), însă **scorul Framingham** a permis determinarea celui mai mare număr de pacienți cu risc înalt (38%). Aceasta discrepanță este cauzată de tipul evenimentelor care sunt prezise de acestea scoruri (Risc_{SCORE} prezice numai evenimente fatale, dar Risc_{FRS} - fatale sau non-fatale, acoperind mai multe manifestări ale PCV). Subtipul DZT2 prezintă o proporție mai mare a pacienților cu risc înalt în comparație cu subtipul Supraponderali și celor cu Dereglări Metabolice (82.7% vs 28.1% vs 6.9%, respectiv, $p < 0.001$, scorul Risc_{FRS}). **Creșterea numărului factorilor metabolici** (prezența a mai mult de trei condiții metabolice) influențează majorarea ratei pacienților cu risc înalt de PCV (Risc_{FRS} – 24.2%, 51.6% și 83.3%, $p < 0.001$; pentru 1, 2 și respectiv 3 factori metabolici). Rata pacienților cu risc CV crescut (Risc_{FRS}) în subploturile **BFGNA și subplotul steatozei hepatice asociat consumului de alcool** a fost semnificativ mai mare în comparație cu subploturile HCV și HBV. Aceeași tendință s-a observat și pentru scoruri Risc_{SCORE} și Risc_{ACC/AHA}. Cu vârsta, la pacienții cu BFG crește rata SMet și

mediana nivelului hemoglobinei. Cei mai buni predictorii ai steatozei hepatice la persoane cu SMet au fost hipertrigliceridemia, hiperglicemia și obezitatea (în special, abdominală).

6. Rezultatele cercetării au pus în evidență că **vârsta medie** a donatorilor vii incluși în studiu a fost în jur de **35 ani**, 95% au avut vârsta mai tânără de 50 ani. Se atestă **creșterea numărului** de donări a **lobului drept** hepatic (71%) și corespunzător ratei bărbaților, diminuarea timpului de intervenție în perioada de urmărire 2010-2020, comparativ cu perioada 2000 – 2009. **Rata complicațiilor** a fost **mai mare** la donatori de **greafa a lobului drept** 1.30 (146/112), decât la donatorii lobului stâng 1.17 (53/45) și **complicațiile** acestea au fost **mai serioase** (scurgerea de bilă cu formarea fistulei biliare la 8 donatori, hemoperitoneu la 2 donatori, sindromul “small for size” la un donator). În jur de **45% din donatorii lobului drept** din cohorta examinată au prezentat steatoza hepatică non-alcoolică pretransplant.

7. Studiarea evoluției postoperatorii a donatorilor vii în dependența de prezența steatozei hepatice non-alcoolice pre transplant a evidențiat că **donatorii cu steatoza hepatică** au avut **volumul hepatic total mai mare** decât cei fără SH ($1510.0 \pm 270.7 \text{ m}^3$ vs $1374.5 \pm 253.6 \text{ m}^3$, respectiv, $p = 0.028$). O medie **mai mare a volumului de hemoragie intraoperatorie** au înregistrat cei cu SH moderată în comparație cu cei fără SH ($800.4 \pm 392.3 \text{ ml}$ vs $500.0 \pm 367.7 \text{ ml}$, respectiv, $p=0.041$). Prezența SH nu a influențat evoluția postoperatorie (primele 7 zile) a datelor de laborator. Grupul cu SH moderată a dezvoltat **mai multe complicații postoperatorii** (67.7% vs 40.3%; $p=0.043$, respectiv), **cu rata mai mare de complicații** (1.7 vs 1.0, respectiv) și **durata de spitalizare în UTI mai lungă** decât donatorii fără SH (4.16 ± 1.8 zile vs 3.19 ± 1.4 zile, $p=0.024$, respectiv). Steatoza hepatică moderată nu afectează important siguranța donatorilor vii de ficat. Prin urmare, acest fapt are potențialul de a extinde fondul de donatori.

8. Elaborarea sistemului automatizat algoritmic **”Testul Inteligent pentru diagnosticul Bolii Ficatului Gras” (TIFG)** din cadrul cercetării a prevăzut aplicarea **Indicelui Bolii Ficatului Gras (IBFG)** creat în baza rezultatelor obținute la etapele precedente a cercetării. Sistemul permite efectuarea **screeningului BFG cu stratificarea riscurilor la nivelul preclinic**, de către asistență medicală de triaj, ce permite **eficientizarea activității medicului de familie** și diminuare trimiterilor inutile la specialiști.

9. Elaborarea Modelului Multidisciplinar de Îngrijire a pacienților cu Boala Ficatului Gras la diferite etape de acordare a asistenței medicale permite stabilirea tipului de servicii oferite pacienților, locului de prestare a serviciilor, împărțirea atribuțiilor în dependență de nivelul de asistență medicală și prestatori de servicii și nu în ultimul rând coordonarea și integrarea serviciilor în sistemul de sănătate. Modelului de îngrijire multidisciplinar este adaptat poziției fiecărui pacient pe spectrul bolii, fiind un instrument util pentru factorii de decizie și furnizorii de servicii de sănătate. Dezvoltarea și implementarea modelului reprezintă rezultatul activității echipei de specialiști în domeniu medical (gastroenterologi, medici de familie, managerii centrelor de sănătate, asistentele medicale de triaj) și tehnologii informaționale (programatorii, testerii, designerii IT).

RECOMANDĂRI PRACTICE

Pentru facilitarea soluționării problemelor evidențiate în cadrul studiului propunem următoarele recomandări:

- *La nivelul medicinei practice (prestatori de servicii medicale):*

1. Aplicarea scorului non invaziv IBFG pentru screeningul BFG la nivelul asistenței medicale primare (scorul > 58 reprezintă indicația de trimitere a pacientului la gastroenterolog).
2. Evaluarea riscului de progresie rapidă a BFG (testele non invazive pentru fibroză - NFS) la pacienții cu IBFG > 58, DZT2 sau trei sau mai mulți factori metabolici.
3. Utilizarea stratificării pacienților cu BFG privind riscul dezvoltării PCV în următorii 10 ani în cazul IBFG > 58, prezenței a trei și mai mulți factori metabolici și/sau aportului de alcool. Prezența DZT2 reprezintă o condiție care necesită conlucrarea cu specialiștii (endocrinolog, gastroenterolog, cardiolog).
4. Efectuarea transplantului hepatic de la donatorii vii cu prezența steatozei moderate (<30%) fără afectarea siguranței donatorului.
5. Folosirea Sistemului Automatizat Algoritmice "Testul Inteligent pentru diagnosticul Bolii Ficatului Gras" pentru screeningul BFG în populația cu risc la nivelul preclinic, de către asistenta medicală de triaj, pentru eficientizarea activității medicului de familie și diminuarea trimerilor inutile la specialiști.

- *La nivelul factorilor de decizie:*

1. Diseminarea softului Sistemului Automatizat Algoritmice "Testul Inteligent pentru diagnosticul Bolii Ficatului Gras" la diferite etape de acordare a asistenței medicale (Centrele de Sănătate, Centrele consultative de asistență medicală specializată, asociațiile profesionale ale medicilor de familie, medicilor interniști, gastroenterologi, endocrinologi, cardiologi, nutriționiști și chinetoterapeuți).
2. Implementarea treptată a Sistemului Automatizat Algoritmice "Testul Inteligent pentru diagnosticul Bolii Ficatului Gras" prin inițiere la nivelul Centrelor de Sănătate din raioanele Căușeni, Ștefan Vodă, Leova, Cantemir, Orhei, Ungheni, Anenii Noi, Cahul, Soroca, Edineț cu extinderea în alte teritorii ale Republicii Moldova, anticipată de evaluarea fezabilității.
3. Elaborarea indicatorilor de performanță în cadrul asistenței medicale primare privind prevenirea, depistarea și supravegherea bolii ficatului gras, centrată pe direcția de stratificare a populației cu risc pentru dezvoltarea BFG.
4. Dezvoltarea cooperării intersectoriale prin asigurarea schimbului de date din Sistemul Automatizat Algoritmice "Testul Inteligent pentru diagnosticul Bolii Ficatului Gras" pentru analiza rezultatelor screeningului, în vederea evaluării fezabilității.
5. Inițierea efectuării sistematice a statisticilor vitale oficiale privind mortalitatea și morbiditatea indusă de boala ficatului gras, folosind datele Sistemului Automatizat Algoritmice "Testul Inteligent pentru diagnosticul Bolii Ficatului Gras".
6. Punerea în practică a Modelului Multidisciplinar de Îngrijire a pacienților cu Boala Ficatului Gras, care precizează tipul și locul de prestare a serviciilor, împarte atribuțiile prestatorilor de servicii (în dependență de nivelul de asistență medicală), coordonează și integrează serviciile în sistemul de sănătate.

- *La nivelul cercetărilor științifice de perspectivă:*

1. Validarea externă la nivel internațional a scorului original non invaziv Indicele Bolii Ficatului Gras (IBFG).
2. Studiarea fezabilității screeningului populației cu risc prin utilizarea Sistemului Automatizat Algoritmico "Testul Inteligent pentru diagnosticul Bolii Ficatului Gras".
3. Evaluarea cost-eficiență a Modelului Multidisciplinar de Îngrijire a Bolii Ficatului Gras.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. CASTERA L, FRIEDRICH-RUST M, LOOMBA R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. In: *Gastroenterology*. 2019;156:1264–1281.e1264. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.036
2. WENZEL, BJ., STULTS, HB., MAYER, J. Hypoferraemia in obese adolescents. In: *Lancet* 1962;2:327–328.
3. YU, C., XU, C., XU, L., YU, J. et al. Serum proteomic analysis revealed diagnostic value of hemoglobin for nonalcoholic fatty liver disease. In: *J Hepatol*. 2012; 56:241–247.
4. XU, C., YU, C., MA, H, XU, L. et al. Prevalence and risk factors for the development of nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: the Zhejiang Zhenhai Study. In: *Am. J. Gastroenterol*. 2013;108: 1299-1304.
5. BAI, CH., WU, MS., OWAGA, E., CHENG, SY. Et al. Relationship between hemoglobin levels and risk for suspected non-alcoholic fatty liver in Taiwanese adults. In: *Chin J Physiol*. 2014 ;57(5):286-94. doi: 10.4077/CJP.2014.BAD280.
6. AKAHANE, T., FUKUI K., SHIRAI, Y., YOSHIJI, H. et al. High Hemoglobin Level Predicts Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Japanese Women. In: *Journal of GHR*. 2013; 2(6): 623-627.
7. KITADE, H., CHEN, G., NI, Y., OTA, T. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments. In: *Nutrients*. 2017; 9: 387.
8. MARCHISELLO, S., DI PINO, A., SCICALI, R. et al. Pathophysiological, molecular and therapeutic issues of nonalcoholic fatty liver disease: an overview. In: *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 1948.
9. CHOI, KM., LEE, J., KIM, YH. et al. Relation between insulin resistance and hematological parameters in elderly Koreans-Southwest Seoul (SWS) Study. In: *Diabetes Res Clin Pract*. 2003; 60: 205–212.
10. FACCHINI, FS., CARANTONI, M., JEPPESEN, J. et al. Hematocrit and hemoglobin are independently related to insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia in healthy, non-obese men and women. In: *Metabolism*. 1998; 47: 831– 835.
11. TANOGLU A., KARA M. Nonalcoholic fatty liver disease-related cardiovascular risk: is there an association with blood hemoglobin levels? In: *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27: 1126–1129.
12. GALARIS, D., BARBOUTI, A., PANTOPOULOS, K. Iron homeostasis and oxidative stress: an intimate relationship. In: *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2019; 1866: 118535. doi: 10.1016/j.bbamcr.2019.118535. Epub 2019 Aug 22.
13. CHEN Z., TIAN R., SHE Z. et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. In: *Free Radic Biol Med*. 2020; 152: 116–141.

14. FARRELL, GC., TEOH, NC., MCCUSKEY, RS. Hepatic microcirculation in fatty liver disease. In: *Anat Rec (Hoboken)*. 2008; 291: 684–692.
15. YU, C., XU, C., XU, L. et al. Serum proteomic analysis revealed diagnostic value of hemoglobin for nonalcoholic fatty liver disease. In: *J Hepatol*. 2012; 56: 241– 247.
16. TOSHIMITSU K, MATSUURA B, OHKUBO I et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. In: *Nutrition*. 2007; 23: 46–52.
17. SHERMAN, AR. Lipogenesis in iron-deficient adult rats. In: *Lipids*. 1978;13, 473–478.
18. KITAMURA, N., YOKOYAMA, Y., TAOA, H., et al. Iron supplementation regulates the progression of high fat diet induced obesity and hepatic steatosis via mitochondrial signaling pathways. In: *Sci Rep*. 2021;11: 10753. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89673-8>.
19. ARYA, S., HARIA, JM., MISHRA, A. To study the occurrence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in type -II diabetes mellitus. In: *J Assoc Physicians India*. 2020;68:51.
20. WANG, N., WANG, Y., ZHANG, W. et al. C-peptide is associated with NAFLD inflammatory and fibrotic progression in type 2 diabetes. In: *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36:e3210. doi:10.1002/dmrr.3210
21. YOUNOSSI, ZM., GOLABI, P., DE AVILA, L. et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. In: *J Hepatol*. 2019;71:793–801. doi:10.1016/j.jhep.2019.06.021.
22. TILG H, MOSCHEN AR, RODEN M. NAFLD and diabetes mellitus. In: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14:32–42. doi:10.1038/nrgastro.2016.147
23. LI X, JIAO Y, XING Y, et al. Diabetes mellitus and risk of hepatic fibrosis/cirrhosis. In: *Biomed Res Int*. 2019; 2019:5308308.
24. SANYAL, AJ. Putting non-alcoholic fatty liver disease on the radar for primary care physicians: how well are we doing? In: *BMC Med*. 2018;16: 148.
25. LAZARUS, JV. et al. A systematic review of comprehensive models of care for NAFLD and NASH. In: *Hepatology*. 2020; 72 (Issue S1): 378A.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE, ȘTIINȚIFICO-METODICE, DIDACTICE

1. Monografii

1.1. Monografii monoautor

1.1.1. **PELTEC, A.** *Boala ficatului gras nonalcoolic de la modificarea stilului de viață până la transplant hepatic*. Chișinău: Imprint Star, 2019 (F.E.-P. „Tipografia Centrală”). 304 p. ISBN 978-9975-3159-8-2.

2. Articole în reviste științifice

2.1. în reviste internaționale cotate ISI și SCOPUS

2.1.1. HOTINEANU, V., **PELTEC, A.** et al. Four Years of Hepatic Transplantation in the Republic of Moldova. In: *Chirurgia*. 2017, No. 3, pp. 244-251. ISSN: **1221-9118**.

2.1.2. TURCANU A., **PELTEC, A.** et al. Profile of hepatocellular carcinoma in the Republic of Moldova: first-hand information on the presentation, distribution and etiologies. In: *Rom. J. Intern. Med.* 2019; 57(1): 37-46. DOI: 10.2478/rjim-2018-0026 online. ISSN 2501-062X. IF 0,255

2.1.3. **PELTEC, A.**, HOTINEANU, A., POPESCU, I., BRAȘOVEANU, V. The impact of liver steatosis on the postoperative evolution after right lobe living-donor hepatectomy. In: *Medicine and Pharmacy Report*. 2021; 3(94): S43-S50. ISSN 2602-0807

2.1.4. **PELTEC, A.**, TOACA, I., BERLIBA, E., TCACIUC, E. Hemoglobin as a predictor of fatty liver disease. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2023, vol.58, no. 1, pp. 11-19. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2023.58.1.04>.

2.1.5. **PELTEC, A.**, HOTINEANU, A., POPESCU, I., BRAȘOVEANU, V. Donor safety in living donor liver transplantation: experience of two medical center from Romania and Republic of Moldova. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2023, vol.58, no.2, in press.

2.2. în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei: - categoria B

2.2.1. **PELTEC, A.** Well-known versus “unknown” gamma-glutamyltransferase and metabolic risk factors for cardiovascular disease: is it just the liver? In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2011; 3(31): 345-347. ISSN 1857-0011.

2.2.2. **PELTEC, A.** ș.a. Scorul ultrasonografic pentru diagnosticul noninvaziv al steatozei hepatice cu o valoare predictivă pentru sindromul metabolic. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2012, nr.4(43), pp.119-124. ISSN 1729-8687.

2.2.3. **PELTEC, A.** ș.a. Are oare scorul ultrasonografic pentru diagnosticul noninvaziv al steatozei hepatice alcoolice o valoare predictivă pentru sindromul metabolic? În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău. 2012; 4(36): 163-167. ISSN 1857-0011.

2.2.4. **PELTEC, A.** Gama-glutamyltransferaza ca factor de risc cardiovascular: mit sau realitate? În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2013, nr. 5(50), pp. 146-149. ISSN 1729-8687

2.2.5. HOTINEANU, V., **PELTEC, A.** ș.a. Transplant hepatic efectuat în premieră în Republica Moldova. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2013, nr. 5(50), pp. 126-132. ISSN 1729-8687.

- 2.2.6. **PELTEC, A.** Nonalcoholic fatty liver disease: blame the gut microbiota – the pathogenetic mechanisms? În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2013, nr. 5 (50), pp. 141-146. ISSN 1729-8687.
- 2.2.7. **PELTEC, A.** Hemoglobin level as a cardiovascular risk factor in NAFLD. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2013, 1(37), pp.123-126. ISSN 1857-0011
- 2.2.8. **PELTEC, A.** ș.a. Oare fumatul este asociat cu severitatea fibrozei hepatice în boala ficatului gras nonalcoolic? În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2013, 1(37), pp. 50-54. ISSN 1857-0011
- 2.2.9. **PELTEC, A.** ș.a. Scorul ultrasonografic pentru diagnosticul noninvaziv al steatozie hepatice. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2014, nr. 5(56), pp. 63-66. ISSN 1729-8687.
- 2.2.10. **PELTEC, A.** ș.a. Steatoza hepatică nonalcoolică și transplantul hepatic: controverse, rezultate și progrese. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2014, nr. 5(56), pp. 149-152. ISSN 1729-8687.
- 2.2.11. **PELTEC, A.** ș.a. Cum steatoză hepatică non-alcoolică al greței influențează securitatea donatorului după transplant hepatic de la donator viu. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2014, 4 (45): 110-116. ISSN 1857-0011.
- 2.2.12. **PELTEC, A.** Elevated hemoglobine influences the risk of nonalcoholic fatty liver disease În: *Sănătatea Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2015, nr. 4(61), pp. 58-63. ISSN 1729-8687.
- 2.2.13. HOTINEANU, A., **PELTEC, A.** et al. Transplant hepatic: Spania vs Republica Moldova –schimb de experiență. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2015, 1(46), pp. 179-184. ISSN 1857-0011.
- 2.2.14. **PELTEC, A.** ș.a. Impactul tulburărilor de somn asupra dezvoltării bolii ficatului gras nonalcoolic. . În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2016, 2(51), pp. 228-233. ISSN 1857-0011.
- 2.2.15. BERLIBA, E., **PELTEC, A.** ș.a. Metode neinvazive de evaluare a fibrozei hepatice. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2016, nr. 4(68), pp. 35-38. ISSN 1729-8687.
- 2.2.16. FUIOR, A., FUIOR, S., **PELTEC, A.** Boala ficatului gras nonalcoolic – noi indici de risc în patologia cardiovasculară. În: *Sanatate Publică, Economie si Management in Medicină*. 2017; 4(74):107-113.ISSN 1729-8687.
- 2.2.17. ABU SIAM, S., **PELTEC, A.** Novel therapeutic approach in nonalcoholic fatty liver disease. În: *Sanatate Publică, Economie si Management in Medicină*. 2017;4(74):126-130 ISSN 1729-8687.
- 2.2.18. **PELTEC, A.** Boala ficatului gras nonalcoolic: opțiuni de diagnostic și de management – de la modificarea stilului de viață până la transplant hepatic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2017, 2(54), pp. 124-132. ISSN 1857-0011.
- 2.2.19. TARAN, N., **PELTEC, A.** ș.a. Selecția pacienților pentru transplant hepatic: perioada de includere și factorii de risc. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2017, 3(55), pp. 148-155. ISSN 1857-0011.

- 2.2.20. **PELTEC, A.** Impactul bolii ficatului gras în transplant hepatic: etapa posttransplant. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2017, 3(55), pp. 169-175. ISSN 1857-0011.*
- 2.2.21. **PELTEC, A.** Impactul bolii ficatului gras în transplant hepatic: etapa pretransplant. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2017, 3(55), pp. 205-213. ISSN 1857-0011.*
- 2.2.22. **PÎRVU, V., PELTEC, A.** ș.a. Prezentarea generală a indicațiilor și contraindicațiilor pentru transplantul hepatic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019; 2(62): 96-100. ISSN 1857-0011.*
- 2.2.23. **IURCIUC, V., PELTEC, A.** ș.a. Analiza diferitor scoruri pentru estimarea supraviețuirii post-transplant. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019; 2(62): 122-125. ISSN 1857-0011.*
- 2.2.24. **SPINEI, V., PELTEC, A.** ș.a. Scorurile prognostice a riscului de mortalitate la pacienții din lista de așteptare pentru transplantul hepatic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019; 2(62): 135-141. ISSN 1857-0011.*
- 2.2.25. **PELTEC, A.** Intervenții nutriționale, exerciții fizice în boala ficatului gras nonalcoolic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019; 2(62): 151-157. ISSN 1857-0011.*
- 2.2.26. **PELTEC, A.** Tratatamentul medicamentos în boala ficatului gras non-alcoolic: cine are nevoie de tratament, cum tratăm și cine tratează? În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019; 2(62): 157-165. ISSN 1857-0011.*
- 2.2.27. **TOACĂ, I., PELTEC, A.** ș.a. Complicațiile precoce și tardive în transplantul hepatic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019; 2(62): 168-174. ISSN 1857-0011*
- 2.2.28. **NAMOLOVAN, P., PELTEC, A.** ș.a. Boala ficatului gras non-alcoolic. Metode non-invazive de diagnostic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019; 2(62): 177-184. ISSN 1857-0011*
- 2.2.29. **PÎRVU, V., PELTEC, A.** ș.a. Complicații pulmonare precoce în perioada posttransplant de ficat. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2021; nr. 1(69): 184-190. ISSN 1857-0011.*
- 2.2.30. **PÎRVU V., PELTEC A.** ș.a. Transplantul hepatic în insuficiență hepatică acută: un scenariu provocator. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2021, nr. 3(71), pp. 111-117. ISSN 1857-0011.*
- 2.2.31. **PÎRVU V., PELTEC A.,** ș.a. Managementul pacienților cu boli hepatice pe lista de așteptare pentru transplant hepatic: un impact major asupra succesului ficatului transplantat. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2021, nr. 3(71), p. 118-122. ISSN 1857-0011.*
- 2.2.32. **PELTEC A, ALNABGHALIE M.** Endothelial dysfunction in non alcoholic fatty liver disease. In: *OHRM. 2022, vol 3, issue 1, 4-10. DOI: 10.38045/ohrm.2022.1.01*
- 2.2.33. **PELTEC, A., IVANOV, V., TOACA, I., MATCOVSCII, S.** Profilul de risc cardiovascular la pacienți cu steatoza hepatică. În: *MJHS. 2022; 27(1): 17-31.*

- categorie C

2.2.34. **PELTEC, A., IVANOV, V., POPOVICI, M., DUMBRAVA, V.** Disfuncția endotelială – conexiunea între patologia hepatică și cardiacă. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău. 2010; 2(25): 265-269. ISSN 1857-0011.

2.2.35. **PELTEC, A., LUPAȘCO, I.** Riscurile dezvoltării diabetului zaharat TIP 2 la pacienți cu sindrom de citoliză. În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2010, 3(11), pp. 178-181. ISBN 978-9975-913-76-8. ISSN 1857-1719.

2.2.36. **PELTEC, A., IVANOV, V., IVANOV, V., DUMBRAVA, V.** Evaluarea ecografică a arteriilor brahiale pentru aprecierea disfuncției endoteliale: de ce, când și cum o facem. În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2010, 3(11), pp. 730-735. ISBN 978-9975-913-76-8. ISSN 1857-1719.

2.2.37. **PELTEC, A., IVANOV, V., DUMBRAVA, V., POPOVICI, M.** Alcohol and methabolic syndrome – risk or benefits, does it matter? În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2011, vol. 3, pp. 18-22. ISBN 978-9975-913-76-8. ISSN 1857-1719.

2.2.38. **PELTEC, A. ș.a.** Cum sunt influențate de consumul de alcool riscurile cardiovasculare în sindromul metabolic? În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2011, nr. 3(31), pp. 285-290. ISSN 1857-0011.

2.2.39. **PELTEC, A.** Steatoza hepatică nonalcoolică: oare este implicată flora intestinală – mecanisme patogenetice originale? În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2013; vol. 3: 319-325. ISBN 978-9975-918-81-7. ISSN 1857-1719.

2.2.40. **PELTEC A. ș.a.** Oare fumatul este asociat cu severitatea fibrozei hepatice în boala ficatului gras nonalcoolic? În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău. 2013; nr.1(37): 50-54. ISSN 1857-0011.

2.2.41. **PELTEC, A.** Nivelul crescut al hemoglobinei ca factor de risc pentru dezvoltarea steatozei hepatice nonalcoholice. In: *Arta Medica*. Chișinău, 2016; 2(59): 17-21. ISSN:1810-1852.

3. Articole în culegeri științifice

3.1. în culegeri științifice naționale cu participare internațională

3.1.1. **PELTEC, A., PELTEC, I., DUMBRAVA, V., FRIPTU, V.** Polycystic ovary syndrome and liver disease. În: *Al V-lea Congres de Obstetrică și Ginecologie cu articipare international “Actualități și controverse în Obstetrică și Ginecologie”*. Chișinău, 2010, pp. 202-205.

4. Teze în culegeri științifice

4.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare):

4.1.1. **PELTEC, A. et al.** Is type of steatohepatites influence the cardiovascular and diabetes mellitus risk profile? The International Liver Congres 2010. In: *Journal of Hepatology*. 2010; vol. 52, suppl. 1: S151. ISSN0168-8278. **Impact factor 9.858**

4.1.2. **PELTEC, A. et al.** How does elevated gamma-glutamyltransferase activity influence cardiovascular risk profile in patients with liver steatosis? The International Liver Congres 2011. In: *Journal of Hepatology*. 2011; vol. 54, suppl. 1: S343. ISSN0168-8278. **Impact factor 9.858**

4.1.3. **PELTEC, A., IVANOV, V., DUMBRAVA, V., POPOVICI, M.** May hemoglobin be a mediator of increased cardiovascular risk in NAFLD? The International Liver Congres 2013. In: *Journal of Hepatology*. 2013; vol. 58, suppl. 1: S546. ISSN0168-8278. **Impact factor 9.858**

- 4.1.4. **PELTEC, A., IVANOV, V., DUMBRAVA, V., POPOVICI, M.** How alcohol consumption influenced cardiovascular risk profile in steatohepatitis? Материалы 19 Российской Гастроэнтерологической недели. В: *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. Москва. 2013; том XXIII, №5, прилож. № 42: 53. ISSN 1382-4376. **Impact factor 0,835:**
- 4.1.5. **PELTEC, A. et al.** Is hemoglobin level predicted the stage of nonalcoholic fatty liver disease unrelated with the metabolic syndromes? Материалы 20-ой Российской Гастроэнтерологической недели. В: *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. Москва. 2014; том XXIV, №5, прилож. № 223: 61. ISSN 1382-4376. **Impact factor 0,835**
- 4.1.6. **PELTEC, A. et al.** Is aspirine use a protector factors of nonalcoholic fatty liver disease? In: *Monothematic EASL conference „ Microbiota, metabolism and NAFLD.”* Innsbruck, Austria, 2015: 132. www.easl.eu/innsbruck2015.
- 4.1.7. **PELTEC, A. et al.** Nonalcoholic fatty liver disease with and without metabolic syndrome – two different disorder yes or no. 24th Annual Conference of APASL March 12-15, 2015, Istambul Turkey. In: *Hepatology International*. 2015; vol. 9, suppl. 1: S111. ISSN 1936-0541. **Impact factor 1,78**
- 4.1.8. **PELTEC, A. et al.** How non alcoholic steatosis influence the postoperative outcome and living donor security after hepatectomy performed for the donation. 24th Annual Conference of APASL MARCH 12-15, 2015, Istambul Turkey. In: *Hepatology International*. 2015; vol. 9, suppl. 1: S113. ISSN 1936-0541. **Impact factor 1,78**
- 4.1.9. **PELTEC, A. et al.** Is hemoglobine level predicted the stage of nonalcoholic fatty liver disease unrelated with the metabolic syndromes. 24th Annual Conference of APASL March 12-15, 2015, Istambul Turkey. In: *Hepatology International*. 2015; vol. 9, suppl. 1: S117. ISSN 1936-0541. **Impact factor 1,78.**
- 4.1.10. HOTINEANU, V., **PELTEC, A. et al.** Liver transplant experience in Republic of Moldova. 24th Annual Conference of APASL March 12-15, 2015, Istambul Turkey. In: *Hepatology International*. 2015; vol. 9, suppl. 1: p. S348. ISSN 1936-0541. **Impact factor 1,78.**
- 4.1.11. **PELTEC, A. et al.** Is aspirine use a protector factors of nonalcoholic fatty liver disease? The International Liver Congres 2015. In: *Journal of Hepatology*. 2015; vol. 62, suppl. 2: S724. ISSN0168-8278. **Impact factor 11,336.**
- 4.1.12. HOTINEANU, A., **PELTEC, A et al.** Liver transplantation experience in Republic of Modlova: issues and achievements? In: *Monothematic EASL conference „ Liver disease in resousce limited settings.”* Bucharest, Romania, May 29-30, 2015: 62. www.easl.eu/bucharest2015
- 4.1.13. TOCAN, A., **PELTEC, A. et al.** Is serum bilirubin level influence the 10 years risk of cardiovascular events in NAFLD? In: *3rd UpDate on Hepatology Course*. Bucharest, Romania, 2016, Rezumate, p. 19.
- 4.1.14. **PELTEC, A.** Cum securitatea donatorului viu după hepatectomia efectuată pentru donare depinde de gradul steatozei hepatice nonalcoolice preexistente. In: *Materiale Congresului Național de Chirurgie* 2016, 01 - 04 iunie 2016, Sinaia, România, pp.88-89.

4.1.15. HOTINEANU, V., **PELTEC, A** ș.a. Transplantul hepatic adult - adult de la donator viu. În: *Materialele Congresului Național de Chirurgie*. 2016, 01-04 iunie 2016, Sinaia, România, p. 74.

4.1.16. HOTINEANU, V. ș.a. Transplant hepatic integru de la donatori vârstnici aflați în moarte cerebrală. În : *Materialele Congresului Național de Chirurgie*. 2016, 01-04 iunie, Sinaia, România, p. 79.

4.1.17. **PELTEC, A.** et al. Monakolin A as a treatment of hyperlipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Al XXXVI – lea Congres National de Gastroentelologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. Cluj-Napoca. România. In: *Journal of Gastrointestinal and Liver Disease*, June 2016 Vol 25 Suppl.2: 223-224. ISSN 2457-3876, ISSN-L 2457-3876.

4.1.18. ХОТИНЯНУ, В., **ПЕЛЬТЕК, А.** и др. Трансплантация печени в Республике Молдова. Первый опыт. В: *Материалы XXIII Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ*. В: «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии». 14 – 16 сентября 2016, Минск, Белоруссия, с. 145.

4.1.19. FALAH, M., TARAN, N., HOTINEANU, A., **PELTEC, A.** The efficacy of MELD score in prediction liver transplantation Waiting list mortality. In: 4 UpDate on Hepatology Course Bucharest. Romania, 2017, p. 8

4.1.20. DRANGOI, I., TARAN, N., HOTINEANU, A., **PELTEC, A.** Evaluation of liver transplantation waiting list structure from Republic of Moldova. In: 4 UpDate on Hepatology, Course. Bucharest, Romania, 2017, p.12

4.1.21. TARAN, N., **PELTEC, A.** ș.a. Clinical and evolutive specifics of liver transplatation in the Republic of Moldova. In: *Journal of Gastrointestinal and Liver Disease. Abstracts of the XXXVIIth National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy*. Bucharest, Romania, 2017, 22-24 iunie, vol 26, suppl. 3, PP 147, p. 89. ISSN:2457 – 3876

4.1.22. HOTINEANU, V., **PELTEC, A.** ș.a. Experiența de 5 ani în transplant hepatic. În: *Chirurgia*, 2018; vol. 113, supplement 1: s69-s70.

4.1.23. **PELTEC, A.** ș.a. Subtypes of metabolic associated fatty liver disease in dependence of metabolic conditions and associated factors. In: *Journal of Gastrointestinal and Liver Disease. Abstracts of the XXXXIst Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy*. Bucharest, Romania, 2022, 30 June-2 July, vol 31, suppl. 3, p. 29. ISSN:2457 – 3876. Prezentare orală menționată și premiată.

4.1.24. **PELTEC, A.**, TOACA, Z., TOACA, I., MATCOVSCHI, S.. A novel model for prediction of fatty liver disease in primary care settings. In: *Surgery, Gastroenterology and Oncology*. 2023. 28 (supplement I), Oral Presentation - 02; S2.

4.1.25. **PELTEC, A.**, TOACA, Z., BEHER, V. et al. Novel automated investigational algorithm "The intelligent test for fatty liver disease" in primary care settings. In: *Surgery, Gastroenterology and Oncology*. 2023. 28 (supplement I), Poster presentation - 21; S31.

4.2. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participarea internațională:

4.2.1. PELTEC, I, **PELTEC, A.** Is duration of sleep influence the overweight? International survey. In: *The International Medical Congress for Students and Young Doctors May 12-14 2016, Chisinau, Republic of Moldova. Abstract book*. p.85. abstract and oral presentation.

4.2.2. IVANOV, M., **PELTEC, A.** et al. Study of the effects of Monocolin K on hyperlipidemic patients. In: *The International Medical Congress for Students and Young Doctors May 12-14*

- 2016, Chisinau, Republic of Moldova. Abstract book. p. 87. Abstract and oral presentation. Premium întâi sesiunea Medicina internă II.
- 4.2.3. **PELTEC, A.** Boala ficatului gras nonalcoolic și transplantul hepatic – perspective pentru viitor. În: *Materiale Cursului interdisciplinar dedicat zilei Internaționale a Steatohepatitei Non-alcoolice*. 12 iunie 2018: p.15.
- 4.2.4. **PELTEC A.** Boala ficatului gras nonalcoolic – tratament farmacologic. Când tratăm, cum tratăm, cine tratează? În: *Materialele Cursului interdisciplinar consacrat Zilei Internaționale a steatohepatitelor nonalcoolice*, 18-20 iunie, 2019. Chișinău, Republica Moldova: p.28-30.
- 4.2.5. BABITCHI V., **PELTEC A.** et al. Evaluarea calității vieții pacienților din programul de transplant hepatic. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*, 21-23 octombrie 2020: Abstract book. Chișinău: [s. n.], 2020, p. 183.
- 4.2.6. MUSTEA E., **PELTEC A.**, ș.a. Tratamentul dislipidemiei la pacienții cu boala ficatului gras metabolic asociată. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*, 21-23 octombrie 2020: Abstract book. Chișinău: [s. n.], 2020, p. 242.
- 4.2.7. PÎRVU, V., **PELTEC, A.** ș.a. Evaluarea complicațiilor precoce survenite în urma transplantului de ficat. În: *Congresul consacrat aniversării a 75 lea de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*. 21-23 octombrie 2020. Abstract book. Chișinău; p. 435.
- 4.2.8. IURCIUC V., **PELTEC A.** ș. a. Analiza scorurilor prognostice pentru estimarea supraviețuirii după transplant hepatic. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*, 21-23 octombrie 2020: Abstract book. Chișinău: [s. n.], 2020, p. 418.
- 4.2.9. IURCIUC V., **PELTEC A.** ș. a. Evaluarea scorului MELD și a scorurilor MELD derivate în predicția mortalității pe termen scurt după transplant hepatic. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*, 21-23 octombrie 2020: Abstract book. Chișinău: [s. n.], 2020, p. 419.
- 4.2.10. KRAVITZ, R., **PELTEC, A.**, et al. Quality of life questionnaires for assessment patients after liver transplantation. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*, 21-23 octombrie 2020: Abstract book. Chișinău: [s. n.], 2020, p. 420.
- 4.2.11. TARAN, N., **PELTEC, A.**, ș. a. Transplantul – o speranță la viață. Caz clinic. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*, 21-23 octombrie 2020: Abstract book. Chișinău: [s. n.], 2020, p. 454.
- 4.2.12. TOACĂ, I., **PELTEC, A.** ș. a.. Complicațiile în transplantul hepatic. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*, 21-23 octombrie 2020: Abstract book. Chișinău: [s. n.], 2020, p. 457.
- 4.2.13. PÎRVU, V., **PELTEC, A.** ș.a. Evaluarea particularităților clinico biologice la pacienți cu ciroza hepatică în programul de transplant hepatic. In: *Conferința Științifică Anuală, Cercetarea în Biomedicină și Sănătate*. 20-22 octombrie 2021. Abstract Book, p.116.
- 4.2.14. ALNABGALIE, M., **PELTEC, A.** Endothelia dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. In: *Conferința Științifică Anuală, Cercetarea în Biomedicină și Sănătate*. 20-22 octombrie 2021. Abstract Book, p.152.
- 4.2.15. PÎRVU, V., **PELTEC, A.** ș.a. Factori de risc pentru mortalitatea la 90 de zile la pacienți din lista de așteptare pentru transplant hepatic. In: *Conferința Științifică Anuală, Cercetarea în Biomedicină și Sănătate*. 19-21 octombrie 2022. Abstract Book, p.330.

Lucrări științifico-metodice și didactice

5. Protocol Clinic Național

5.1. HOTINEANU, V., **PELTEC, A.**, ș.a. Transplant Hepatic. Protocol clinic național. PCN- 347. Chișinău, 2019. 133 p. https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/20128/1/pcn_347_transplantul_hepatic_2019.pdf

5.2. LUPAȘCO, I., **PELTEC, A.**, ș.a. Ficatul gras nonacoolic la adult. Protocol clinic național. PCN- 206. Chișinău, 2023. 37 p.

ADNOTARE

Peltec Angela

BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC: OPȚIUNI DE DIAGNOSTIC ȘI DE CONDUITĂ

Teză de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2023

Structura tezei: introducere, șapte capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din de 272 titluri, 9 anexe, 241 pagini de text de bază, 48 figuri, 58 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 87 lucrări științifice și științifico-metodice.

Cuvinte-cheie: boala ficatului gras nonalcoolic, steatoza hepatică, factori de risc cardiovasculari, teste neinvazive, transplant hepatic, securitatea donatorului viu de ficat.

Domeniul de studiu: medicină internă, hepatologia.

Scopul cercetării: cercetarea caracteristicilor clinico-evolutive și condițiilor ce favorizează progresia bolii, cu evaluarea profilului de risc cardiovascular a pacienților cu boala ficatului gras în dependență de factori asociați și studierea siguranței postoperatorii a donatorului viu de ficat cu steatoza hepatică nonalcoolică prezența pretransplant în vederea perfectării conduitei terapeutice în programul de transplant hepatic.

Obiectivele cercetării: (1) evaluarea caracteristicilor clinico-evolutive a pacienților cu boala ficatului gras în dependență de factori asociați; (2) analiza acurateții scorurilor non invazive privind prezența steatozei hepatice; (3) elaborarea și validarea internă a scorului noninvaziv privind depistarea bolii ficatului gras la nivel de asistență medicală primară; (4) identificarea fenotipului pacientului cu boala ficatului gras cu fibroza hepatică avansată în vederea fundamentării modelului caracteristic pentru boala hepatică progresivă; (5) stabilirea profilului de risc cardiovascular la pacienți cu boala ficatului gras prin prisma diferitor factori asociați și severității fibrozei hepatice; (6) caracterizarea particularităților clinico-evolutive a donatorilor vii de ficat în dependență de tipul hepatectomiei; (7) urmărirea evoluției postoperatorii a donatorilor vii de ficat, care au suportat hepatectomia dreaptă, în dependența de prezența steatozei hepatice nonalcoolice pre transplant; (8) crearea sistemului automatizat algoritmic "Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras" în vederea screeningului bolii ficatului gras la nivel de asistență medicală primară; (9) elaborarea modelului multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras la diferite etape de acordare a asistenței medicale.

Noutatea și originalitatea științifică: ajustarea bazată pe dovezi a opțiunilor diagnostice a bolii ficatului gras a fost însoțită de crearea modelului multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras. Rezultatele obținute privind evaluarea siguranței donatorului viu de ficat cu prezența steatozei hepatice nonalcoolice pretransplant aduc argumente în favoarea inofensivității efectuării hepatectomiei dreapta pentru donare, ce, în final, are aport privind creșterea poolului de donatori de ficat, perfectând conduita terapeutică chirurgicală, transplantul fiind un act terapeutic esențial în hepatologia modernă.

Problema științifică aplicativă de importanță majoră soluționată: fundamentarea și fortificarea managementului factorilor de risc metabolici, care sunt la baza apariției bolii ficatului gras nonalcoolic, prin crearea indicelui bolii ficatului gras; favorizarea acțiunilor de prevenire a complicațiilor fatale prin stabilirea profilului de risc cardiovascular; crearea modelului multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras la diferite etape de acordare a asistenței medicale.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării: prezenta cercetare vine în acord cu cadrul actual al politicilor și strategiilor pentru sănătate publică la nivel global și național, oferind dovezi obiective pentru a asigura sporirea capacității funcționale a sistemului de supraveghere a factorilor de risc pentru boala ficatului gras la nivelul asistenței medicale primare în Republica Moldova. Apreciate siguranța donatorilor vii de ficat prin prisma evoluției postoperatorii în contextul influenței steatozei hepatice nonalcoolice prezente pretransplant favorizează creșterea pulului de donatori în condiții de deficit acut al organelor pentru transplant.

Implementarea rezultatelor științifice: rezultatele cercetării au fost utilizate în elaborarea Ghidului național "Transplant Hepatic", sunt un suport metodologic pentru asigurarea screeningului populației cu risc pentru boala ficatului gras în centrele medicilor de familie din raionale Republicii Moldova (Căușeni, Ștefan Voda, Cantemir, Ungheni, Leova) și pentru formarea continuă a medicilor de familie, interniştilor și gastroenterologilor în cadrul Disciplinei de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”.

АННОТАЦИЯ

Пелтек Анжела

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Кишинев, 2023 г.

Структура диссертации: введение, 7 глав, выводы и рекомендации, библиография из 271 наименований, 9 приложений, 241 страницы основного текста, 48 рисунков, 58 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 87 научных и научно-методических работах.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, сердечно-сосудистые факторы риска, неинвазивные тесты, трансплантация печени, безопасность живого донора печени.

Область исследования: внутренние болезни, гепатология.

Цель исследования: изучение клинико-эволюционных особенностей и условий, способствующих прогрессированию заболевания, с оценкой профиля сердечно-сосудистого риска у больных жировой болезнью печени в зависимости от сопутствующих факторов и изучение послеоперационной безопасности живого донора печени, имеющего неалкогольный жировой стеатоз печени до трансплантации.

Задачи исследования: (1) оценка клинико-эволютивных особенностей больных с жировой болезнью печени в зависимости от сопутствующих факторов; (2) анализ точности неинвазивных тестов диагностики наличия стеатоза печени; (3) разработка и проверка эффективности неинвазивного теста для выявления жировой болезни печени на уровне первичного звена медико-санитарной помощи; (4) идентификация фенотипа пациента с жировой болезнью печени с выраженным фиброзом печени для обоснования характерной модели прогрессирующего заболевания печени; (5) установление профиля сердечно-сосудистого риска у пациентов с жировой болезнью печени в контексте различных сопутствующих факторов и тяжести фиброза печени; (6) характеристика клинико-эволютивных особенностей живых доноров печени в зависимости от вида гепатэктомии; (7) исследование послеоперационной эволюции живых доноров печени, перенесших правостороннюю гепатэктомию, в зависимости от наличия неалкогольного стеатоза печени до трансплантации; (8) создание алгоритмической автоматизированной системы «Smart Test для диагностики жировой болезни печени» для скрининга жировой болезни печени на уровне первичного звена здравоохранения; (9) разработка мультидисциплинарной модели ведения больных с жировой болезнью печени на разных этапах оказания медицинской помощи.

Научная новизна и оригинальность: разработка, основанная на объективных доказательствах, вариантов диагностики жировой болезни печени сопровождалась созданием мультидисциплинарной модели лечения жировой болезни печени. Полученные результаты относительно оценки безопасности живого донора печени с наличием неалкогольного стеатоза до трансплантации, приводят аргументы в пользу безвредности выполнения правосторонней гепатэктомии, что, в конечном счете, способствует увеличению пула доноров печени, улучшая качество лечения, трансплантация являясь важным лечебным методом в современной гепатологии.

Значимая научная проблема решенная в исследовании: создание индекса жировой болезни печени используя метаболические факторы риска, лежащие в основе возникновения неалкогольной жировой болезни печени; разработка мультидисциплинарной модели ведения пациентов с жировой болезнью печени на разных этапах оказания медицинской помощи.

Теоретическая значимость и прикладное значение работы. Это исследование согласуется с тенденциями глобальной и национальной политики и стратегии в области здравоохранения, предоставляя данные для обеспечения повышения функциональных возможностей системы эпиднадзора за факторами риска жировой болезни печени на уровне первичного звена медицинское обслуживание в Республике Молдова. Через призму послеоперационной эволюции, оценка безопасности живых доноров печени в контексте влияния неалкогольного стеатоза печени, имевшегося до трансплантации, способствует увеличению пула доноров в условиях острой нехватки органов для трансплантации.

Внедрение научных результатов: результаты исследования использованы при разработке национального руководства «Трансплантация печени», являются методическим обеспечением скрининга населения группы риска по жировой болезни печени в центрах семейных врачей районов Республики Молдова и для непрерывного обучения семейных врачей, терапевтов и гастроэнтерологов на кафедре Гастроэнтерологии ГУМФ «Николае Тестемитану» РМ.

SUMMARY

Peltec Angela

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: DIAGNOSTIC AND MANAGEMENT OPTIONS.

Thesis of doctor habilitate in medical sciences, Chisinau, 2023

Structure of the thesis: introduction, seven chapters, general conclusions and recommendations, bibliography of 271 titles, 9 annexes, 241 pages of basic text, 48 figures, 58 tables. The obtained results are published in 87 scientific and scientific-methodological papers.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, cardiovascular risk factors, non-invasive tests, liver transplantation, living liver donors' safety.

Field of study: internal medicine, hepatology.

The purpose of the research: research of the clinical and the evolutive characteristics, the conditions that favoring disease progression with assessment of the cardiovascular risk profile of patients with fatty liver disease depending on associated factors and to study the postoperative safety of the living liver donor with nonalcoholic liver steatosis present pretransplant in order to perfect the therapeutic conduct in the liver transplantation program.

Research objectives: (1) evaluation of the clinical characteristics of patients with fatty liver disease in dependance of on associated factors; (2) analysis of the accuracy of non-invasive scores regarding the presence of hepatic steatosis; (3) development and internal validation of the non-invasive score for the detection of fatty liver disease at the level of primary healthcare; (4) identifying the phenotype of the patient with fatty liver disease with advanced liver fibrosis in order to substantiate the characteristic model for progressive liver disease; (5) establishing the cardiovascular risk profile in patients with fatty liver disease through the prism of various associated factors and the severity of liver fibrosis; (6) studying the clinical characteristics of living liver donors depending on the type of hepatectomy; (7) follow-up of the postoperative evolution of living liver donors, who underwent right hepatectomy, depending on the presence of nonalcoholic hepatic steatosis before transplantation; (8) creation of the algorithmic automated system "Intelligent Test for the diagnosis of Fatty Liver disease" in order to screen fatty liver disease at the level of primary healthcare; (9) development of the multidisciplinary model of the care of patients with fatty liver disease at different stages of providing medical assistance.

Scientific novelty and originality: evidence-based adjustment of fatty liver disease diagnostic options accompanied by creation of the multidisciplinary model of fatty liver disease care. The results obtained regarding the evaluation of the safety of the living liver donor with the presence of nonalcoholic steatosis of the liver prior the transplantation, bring arguments in favor of the harmlessness of performing the right hepatectomy for donation, which, in the end, contributes to the increase of the pool of liver donors, perfecting the surgical therapeutic condition, the transplant being an essential therapeutic act in modern hepatology.

Applied scientific problem of major importance solved: substantiating and strengthening the management of metabolic risk factors, which are the basis of the occurrence of nonalcoholic fatty liver disease, by creating the fatty liver disease index; favoring actions to prevent fatal complications by establishing the cardiovascular risk profile; creating the multidisciplinary model of caring for patients with fatty liver disease at different stages of providing medical assistance.

Theoretical Significance and Applied Value of the Paper: This research aligns with the current framework of global and national public health policies and strategies, providing objective evidence to ensure increased functional capacity of the surveillance system for risk factors for fatty liver disease at the level of primary medical care in the Republic of Moldova. Appreciated the safety of living liver donors through the prism of postoperative evolution in the context of the influence of nonalcoholic hepatic steatosis present before transplantation favors the increase of the pool of donors in conditions of acute shortage of organs for transplantation.

Implementation of the scientific results: the research results were used in the development of the national Guide "Liver Transplantation", they are a methodological support for ensuring the screening of the population at risk for fatty liver disease in the centers of family doctors in the districts of the Republic of Moldova (Căușeni, Ștefan Voda, Cantemir, Ungheni, Leova) and for the continuous training of family doctors, internists and gastroenterologists within the Discipline of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, USMF "Nicolae Testemițanu".

Peltec Angela

**BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC: OPȚIUNI DE DIAGNOSTIC ȘI
DE CONDUITĂ TERAPEUTICĂ**

321.01. BOLI INTERNE (HEPATOLOGIE ȘI GASTROENTEROLOGIE)

Rezumatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar: 12.05.2023
Hârtie offset. Tipar digital
Coli de tipar.: 3,92

Formatul hârtiei A5
Tiraj 100 ex.