

3. Patton H. M., Sirlin C, Behling C. et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2006, oct; 43 (4): 413-427.
4. Буевров А. О., Маевская М. В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита//Клин. перспек, гастроэнтер., гепатол. – 2003; 3: 2-7.
5. Павлов Ч.С., Бакулин И.Г. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения. Врач. 2007, 3:24-28.

## **BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE ȘI SISTEMUL IMUN** **(review literaturii și date proprii)**

**Svetlana Țurcan**

Laboratorul Gastroenterologie, USMF „N. Testemițanu”

### **Summary**

#### ***Inflammatory bowel disease and immune system***

The article presents an analysis of literature data compared to our own data in the field of immunology of inflammatory bowel disease. Role of immunological disorders and immunological markers (including autoantibodies and cytokines) in the pathogenesis, diagnosis, evolution, prognosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis are analyzed historically and in modern perspective.

### **Rezumat**

Articolul prezintă o analiză a datelor din literatură de specialitate în comparație cu datele proprii în domeniul imunologiei bolilor inflamatorii intestinale. Rolul dereglărilor imunologice și markerilor imunologici (inclusiv, autoanticorpi și citokine) în patogeneza, diagnosticul, evoluția, pronosticul și tratamentul colitei ulceroase și al boalei Crohn sunt analizate din punct de vedere istoric și din perspectivă modernă.

Bolile inflamatorii intestinale (BII), către care aparțin colita ulceroasă (CU) și boala Crohn (BC), reprezintă una dintre cele mai dificile și complexe probleme ale gastroenterologiei actuale. Cu toate că interesul savanților în direcția studierii acestor patologii are un istoric prelungit, totuși, până în prezent etiologia lor rămâne încă neprecizată, iar patogenia este incomplet elucidată. Din perspectiva cunoștințelor actuale BII aparțin grupului de afecțiuni cu mecanisme patogenetice preponderent autoimune genetic determinate. Din punct de vedere epidemiologic BII sunt mai puțin răspândite comparativ cu alte maladii gastrointestinale, însă impactul lor medico-social este major și este determinat de evoluția severă, invalidizantă, de abordări și tactici terapeutice imperfecte. În plus, pe parcursul ultimelor decenii există tendința de creștere continuă a răspândirii BII în diferite regiuni ale globului.

Diferite ipoteze patogenice ale BII au fost propuse și studiate până în prezent. Inițial a fost minuțios studiată **ipoteza infecțioasă**. În calitate de agenți etiologici potențiali au fost analizate diverse specii de microorganisme: *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia trachomatis*, *Cytomegalovirus*, paramicovirusuri etc. Însă, în rezultatul cercetărilor nu a fost demonstrat rolul etiologic pentru oricare dintre aceste microorganisme [1]. Ulterior a fost propusă **ipoteza imunologică** în patogenia BII, care presupune un răspuns imun eronat orientat împotriva florei intestinale condiționat-patogene. Materialul științific acumulat până în prezent confirmă rolul patogenetic al tulburărilor în activitatea sistemului imun, atât de imunitate naturală, cât și adaptivă în apariția și progresarea BII [2]. Cercetările de pionerat în această direcție au fost efectuate în anii 60-80 ai secolului XX și au demonstrat că fenomenele imunologice din cadrul BII sunt cele sistematizate în clasificarea

de bază ca reacții de hipersensibilitate [3]. Astfel s-a arătat că în CU și BC se produc următoarele fenomene:

- crește concentrația în sânge a componentelor complementului C3, C4 și a produselor de degradare a acestora, fapt ce confirmă activarea sistemului complementului;
- crește esențial numărul de celule ce conțin IgG până la proporția de 50% dintre toate celulele ce conțin imunoglobuline (la normal majoritatea celulelor intestinale imunocompetente în proporția de 80-90% conțin IgA);
- scade secreția sIgA, se reduce concentrația sIgA pe suprafața mucoasei intestinale afectate de 1,5-4 ori;
- crește concentrația complexelor imunologice circulante (CIC), care sunt responsabile de manifestările extraintestinale în BII și în alte patologii autoimune;
- sporește de circa 3 ori cantitatea absolută a limfocitelor în mucoasa porțiunilor afectate ale intestinului;
- se mărește numărul CD4 și CD8 de T-limfocite, dar fără un dezechilibru important între subpopulațiile de T-limfocite [4].

Noi am studiat indicatorii generali ai sistemului imun (T- și B-limfocite, indexul imunoreglator, IgA, IgM, IgG, CIC) în 174 de cazuri de BII (148 – CU și 26 – BC). În majoritatea cazurilor de BII a fost depistată schimbarea indicilor de imunitate: cel puțin un indice anormal a fost înregistrat în 100% de cazuri. Depresia imunității celulare și activarea imunității umorale reprezintă dezechilibrul imunologic cel mai des înregistrat la pacienți cu BII active (74,6%). Nivelul de CIC a fost majorat la 64,4% de cazuri de BII active și nivelul mediu de CIC la bolnavi cu BII ( $129,9 \pm 49,2$ ) a fost semnificativ mai mare în comparație cu grupul de control ( $69,7 \pm 27,4$ ,  $p < 0,01$ ). Însă în studiul nostru nu a fost demonstrată prezența corelației între indicatorii sistemului imun și gradul de activitate a BII (coeficiente de corelare Pirson  $< [0,3]$ ,  $p > 0,05$ ). Mai mult decât atât, nu a fost demonstrată prezența corelației între indicii imunologici caracteristici proceselor autoimune (indexul imunoreglator, CIC, nivelul de T-limfocite teofilinsensibile) și frecvența și gradul de activitate a manifestărilor sistemice în BII. Probabil, dereglarea indicilor imunologici reflectă sindromul inflamator general. Specificitatea și sensibilitatea testelor imunologice generale este joasă și nu poate servi drept criteriu pentru diagnostic sau aprecierea gradului de severitate a BII.

Unele date clinice, morfologice și imunologice la modul indirect sugerează natura autoimună a BII și au contribuit la studierea impactului posibil al anumitor antigeni și anticorpi. Cei mai importanți sunt:

- autoanticorpii pANCA – anticorpi către zona perinucleară a neutrofilelor, care se decelează la 50-90% bolnavi cu CU și la 5-20% bolnavi cu BC [5];
- anticorpii ASCA – anticorpi către antigenii (oligomanozidul membranelor) *Saccharomyces cerevisiae*, mai caracteristic BC; decelat la 50-90% bolnavi cu BC și la 10% în CU [5];
- anticorpi către componentele bacteriene: porina membranei externe a *E. coli* – Omp C (outer membrane porin C) și către antigenul *Pseudomonas fluorescens* – I2 [6];
- un grup nou – anticorpi către glicanele peretelui bacterian: ACCA (anti-chitobioside carbohidrate antibodies), ALCA (anti-laminaribioside carbohidrate antibodies), AMCA (anti-mannobioside carbohidrate antibodies) [7].

Noi am studiat autoanticorpii pANCA prin analiză imunologică enzimatică imunometrică pentru determinarea cantitativă a anticorpilor IgG față de mielo-peroxidază (anti-MPO ANCA, Orgentec Diagnostika, Germany) la 58 de pacienți cu CU. Autoanticorpii pANCA au fost pozitivi la 24 de bolnavi (41,4%). Însă în studiul nostru nu a fost demonstrată prezența corelației între titrul pANCA și gradul de activitate a CU, răspândirea procesului inflamator în colon și prezența, caracterul și gradul de severitate al manifestărilor extraintestinale. În majoritatea lucrărilor, de asemenea, lipsește informația despre legătura între pANCA și activitatea, răspândirea și particularitățile evolutive ale procesului inflamator [2, 5, 7]. Acest fapt sugerează

lipsa implicării directe a pANCA în procesul patologic colonic, iar producția lor, posibil, este consecința tulburărilor în mecanismele primare de imunoreglare, asociate cu CU.

Determinarea concomitentă a pANCA și ASCA contribuie la diferențierea Cu și BC: fenotipul pANCA+/ASCA- este de 19 ori mai frecvent în caz de CU, iar fenotipul pANCA-/ASCA+ are o frecvență mai mare (de 16 ori) la bolnavii cu BC [5, 8].

Există relatări care sugerează existența legăturilor între unele tipuri de anticorpi și formele evolutive ale BII. Astfel, s-au determinat niveluri crescute de pANCA în colitele pe stânga rezistente la tratamentul cu steroizi [9]; prezența ASCA este caracteristică variantelor evolutive stenozante și penetrante ale BC [10]; creșterea nivelului de Omp C și I2 a fost asociată cu evoluția severă a CU și cu necesitatea efectuării colonectomiei [6].

Clasele noi de anticorpi: ACCA, ALCA și AMCA au demonstrat sensibilitate și specificitate înalte pentru BC (77,4% și 90,6%) și necesită cercetări ulterioare, care ar permite utilizarea acestora în scopul performanței diagnostice în stadiile precoce ale BII [7, 9].

O direcție nouă și de perspectivă a cercetărilor imunologice din cadrul BII este studierea mecanismelor de interacțiune locală a celulelor imunocompetente, realizată prin intermediul citochinelor. Spectrul de acțiune al citochinelor este larg, dar din punct de vedere al efectelor asupra inflamației, tradițional, acestea se divizează în citochine proinflamatorii (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF, IF- $\gamma$  etc.) și antiinflamatorii (IL-4, IL-10, IL-13, factorul de creștere transformator TGF- $\beta$ , antagoniștii receptorilor IL-1 etc.) [11]. Multitudinea și varietatea efectelor biologice cu caracter agonist și antagonist ale citochinelor poate fi exemplificată prin acțiunea IL-1. IL-1 produsă de macrofage și monocite ca răspuns la acțiunea factorilor toxici și infecțioși, inițiază mecanismele și fenomenele inflamației: chemotaxix leucocitar, sinteza proteinelor de fază acută și a altor mediatori ai inflamației, proliferare fibroblastică, febră, leucocitoză, producerea altor citochine. În CU activă au fost decelate creșteri importante ale IL-1 în mucoasa intestinului gros până la valori de 15-25 ori superioare cu cele din grupul de control și cu bolnavii în faza de remisie a CU [12].

Rezultate similare au fost obținute și în cercetările consacrate efectelor altor citochine proinflamatorii [13, 14]. Cel mai bine studiat și demonstrat este rolul TNF- $\alpha$  în BII. TNF- $\alpha$  este produs de monocite, macrofage, limfocite, neutrofile și alte celule. La fel ca și IL-1, TNF- $\alpha$  posedă un spectru larg de acțiuni biologice, componente ale răspunsului imun și ale inflamației: stimulează chemotaxisul granulocitelor și monocitelor spre focarul inflamator, stimulează fagocitoza, reacțiile de citotoxicitate, producerea altor citochine proinflamatorii, activarea T- și B-limfocitelor etc. În Cu și BC se decelează creșteri importante ale concentrației de TNF- $\alpha$  în sânge și în lichidul culturilor de celule ale stratului mucos colonic [15,16]. Prin introducerea anticorpilor neutralizanți a fost demonstrat rolul-cheie al TNF- $\alpha$  în dezvoltarea inflamației și destrucției în BII. Introducerea anticorpilor neutralizanți ai efectelor TNF- $\alpha$  a depășit limitele cercetărilor experimentale și de mai mult de un deceniu este o intervenție terapeutică utilizată în medicina practică. Infliximab, care conține anticorpi monoclonali împotriva TNF- $\alpha$ , este unul dintre remediile cele mai eficiente de tratament al formelor severe de CU și BC.

Dintre citochinele antiinflamatorii, cea mai studiată în contextul BII este IL-10. Această citochină inhibă secreția IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  de către monocitele sanguine și limfocitele mucoasei intestinale la bolnavii cu BII [17]. Însă, efectul pozitiv al IL-10 în caz de colitele experimentale, nu a fost confirmat prin cercetări clinice: IL-10 umană recombinată nu a demonstrat eficacitate veridică la bolnavii cu BII și nu a fost recomandată în practica medicală. Cu toate acestea, existența dezechilibrului între citochinele pro- și antiinflamatorii în CU și BC este un fapt confirmat [18, 19].

De la începutul anilor 90' ai secolului XX, se consideră că procesele de reglare a imunității celulare și umorale sunt în legătură cu funcția subpopulației CD4+ de T-limfocite (celule T-helperi: Th1 și Th2), care se deosebesc prin profilul de citochine produse. Celulele Th1 sunt secretoare de IF- $\gamma$  și TNF- $\alpha$ , iar celulele Th2 – de IL-4, IL-5, IL-6 și IL-10. Celulele Th1 și Th2 se află în interacțiune cu relații antagoniste – citochinele stimulează funcțiile proprii subpopulației și inhibă funcțiile subpopulației opozite [20]. Cu toate că, până în prezent nu sunt

clarificate pe deplin interacțiunile verigilor Th1 și Th2 ale imunității în BII, totuși, opinia generală este că în CU prevalează activitatea componentei Th2 a imunității, iar în BC – a componentei Th1 [21, 22]. Însă există și abateri de la schema generală [23]. Modificările survenite în profilul citochinelor pot avea valoare interpretativă în contextul variantelor clinico-morfologice de evoluție a CU și BC.

În secolul XXI crește interesul savanților pentru studierea imunității înăscute și a mecanismelor implicate în procesele de reglare a acesteia. Cercetările au permis studierea genelor codificante ale susceptibilității către BII, în special a genei NOD2. După câțiva ani de la descoperirea acestei gene s-au obținut dovezi că gena este responsabilă și de codificarea activității și a caracterului imunității înăscute. Ulterior au mai fost descoperite gene responsabile de răspunsul imun înăscut (TLR2, TLR3, TOLLIP, MUC3A, în total se studiază mai mult de 20 gene), în particular, cele care codifică activitatea celulelor natural killer (NK), toleranța către unele antigene (inclusiv către antigenele florei intestinale) etc. S-a relatat despre legătura dintre aceste gene și susceptibilitatea la BII [24].

În aria de interes științific al cercetătorilor preocupați de imunologia și patogeneza BII apare o direcție nouă – studierea autofagocitozei. Autofagocitoza este definită ca proces, apărut în rezultatul evoluției, care oferă posibilitatea de autoepurare a mediului intracelular în celulele eucariote [25]. Anumite sectoare din citoplasma celulelor și chiar organite întregi sau lezate (ex. mitocondrii) sunt captate de membrana izolatorie (phagophoreză) și digerate în autofosome cu participarea organitelor litice specializate, denumite autolizosome. Autofagocitoza este un proces indispensabil al spectrului larg de procese imunologice:

- eliminare directă a microorganismelor intracelulare [26];
- transmiterea semnalului prin intermediul receptorilor TLR – esențiali în recunoașterea antigenelor și transmiterea semnalului (eng.: toll-like receptors – receptori asemănători cu clopotul) [27];
- control al proliferării, diferențierii și duratei de viață a T- și B-limfocitelor [28];
- interacțiunea reciprocă a compartimentelor Th1 și Th2 ale imunității [29];
- activitatea și caracterul reactivității imune înăscute [25].

Importanța particularităților autofagocitozei în patogeneza BII este menționată în cercetările recente [30]. Au fost identificate genele ce codifică autofagocitoza (ATG16L1, IRGM) și s-a demonstrat existența susceptibilității la BC în asociere cu expresia specială a acestor gene [31]. Studierea mecanismelor reglatoare a imunității înăscute și autofagocitozei este încă la etapa inițială și necesită cercetări în continuare în scopul clarificării rolului acestor procese în patogeneza BII.

### **Concluzie**

BII se caracterizează prin stimularea importantă a sistemelor imunității naturale și adaptive, dar și a mecanismelor rezistenței nespecifice. Cu toate că aspectele imunologice ale BII, la fel ca și cele genetice sunt elucidate doar parțial, este cert faptul că studierea în complex a fenomenelor imunologice în CU și BC pe viitor va favoriza înțelegerea mai bună a mecanismelor patogenetice, dar și va contribui la elaborarea noilor metode eficiente de tratament al acestor afecțiuni.

### **Bibliografie**

1. Lakatos P. Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress? In: Dig. Dis. 2009, 27, p. 215-225.
2. Blumberg R. Immunoregulatory disturbances in IBD. In: Inflammation in the intestinal tract: pathogenesis and treatment. Falk symposium 169. Kiev, 2009, p. 22-24.
3. Серов В.В. Реакции гиперчувствительности и воспаление. В кн.: Воспаление. Москва, 1995, стр. 225-240.

4. Конович Е.А., Халиф И.Л. Иммунология язвенного колита и болезни Крона. В кн.: Воспалительные заболевания кишечника. Под ред. Воробьева Г.И., Халифа И.Л. Москва: Миклош, 2008, с. 39-70.
5. Quinton J.F., Sendid B., Reumax D. et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. In: Gut, 1998, 42, p. 788-791.
6. Marcelletti J., Moskowitz D., Stempak J et al. Anti-microbial antibody markers as prognostic indicators of inflammatory bowel disease course. In: Gastroenterol. 2005, 128 (suppl. 4), A 305.
7. Altstock R., Shtevi A., Karban A. et al. Improved IBD diagnosis via ELISA detecting novel antibodies: ACCA, ALCA and AMCA. In: Gastroenterol., 2005, 128 (suppl. 4), A 303.
8. Schwarz S., Ammirati M. et al. Identification of indeterminate colitis using pANCA and ASCA. In: Gastroenterol. 2000, 118 (suppl.2), A: 1891.
9. Dotan I. New serologic markers for inflammatory bowel disease diagnosis. In: Dig. Dis. 2010, 28, 418-423.
10. Vasiliauskas E.A., Kam L.Y. et al. Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. In: Gut 2000, 47, p. 487-496.
11. Иммунология и аллергология. Под ред. Воробьева А.А., Быкова А.С., Караулова А.В. Москва: Практическая медицина, 2006, 288с.
12. Gioncketti P., Campieri M., Belluzzi A. et al. Interleukin-1 release in patients with ulcerative colitis. In: The Italian J. Gastroenterol. 1991, 23, p. 127.
13. Fina D., Pallone F. What is the role of cytokines and chemocynes in IBD? In: Inflamm. Bowel Dis. 2008, 14 (suppl. 2), S117-S118.
14. Hosokawa T., Kusugami K., Ina K. et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor in the colonic mucosa of inflammatory bowel disease. In: J. Gastroenterol. Hepatol. 1999, 14, p. 987-996.
15. Gross U., Andus T., Royler G. et al. Tumor necrosis factor and its receptors. In: Inflammatory Bowel Disease – from Bench to Bedside. Ed. Andus T. et al. Proceeding of the Falk Sympos. N96, 1997, p. 175-183.
16. Genunche-Dumitrescu A., Mitrut P., Badea D., Badea M. The serum level of cytokines (IL-1, IL-6) and TNF-alfa in patients with inflammatory bowel disease. In: Mechanisms of intestinal inflammation. Falk Workshop. Dresden, 2007, A 14..
17. Avagi S., Hiyama E. et al. Interleukin-10 expression in intestine of Crohn's disease. In: Int. J. Mol. Med. 2000, 5, p. 389-395.
18. Atreya R., Neurath M.F. Chemokines in inflammatory bowel disease. In: Dig. Dis. 2010, 28, p. 386-394.
19. Fuss I.J. The role of IL-13 and the IL-13R $\alpha$ 2 in experimental and human ulcerative colitis. In: Mechanisms of intestinal inflammation. Falk Workshop. Dresden, 2007, p. 29.
20. Хайтов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Москва, 2000, с. 207-212.
21. Neurath M.F. T-lymphocyte dysregulation. In book: Inflammatory bowel disease. 6 edition. Ed. Sartor R., Sandborn W., 2004, p. 202-203.
22. Kobayashi T., Okamoto S., Hisamatsu T. et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. In: Gut 2008, 57, p. 1682-1689.
23. Zeitz M. Immunoregulation: Crohn's disease versus ulcerative colitis. In: Inflammatory bowel disease – Diagnostic and therapeutic strategies. Falk Symposium 154. Moscow, 2006, p. 25-26.
24. Kaser A., Nieuwenhuis E., Glimcher L., Blumberg R. Innate immunity in inflammatory bowel disease. In: Inflammatory bowel disease – Diagnostic and therapeutic strategies. Falk Symposium 154. Moscow, 2006, p. 23.
25. Deretic V. Links between autophagy, innate immunity, inflammation and Crohn's disease. In: Dig. Dis. 2009, 27, p. 246-251.

26. Levine B., Deretic V. Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity. In: Nat. Rev. Immunol. 2007, 7, p. 767-777.
27. Sanjuan M.A., Dillon C.P., Tait S.W. et al. Toll-like receptor signaling in macrophages links the autophagy pathway to phagocytosis. In: Nature 2007, 450, p. 1253-1257.
28. Pua H.H., Dzhagalov I., Chuck M. et al. A critical role for the autophagy gene Atg5 in T cell survival and proliferation. In: J. Exp. Med. 2007, 204, p. 25-31.
29. Harris J., de Haro S.A., Master S.S. et al. T helper 2 cytokines inhibit autophagic control of intracellular *Mycobacterium tuberculosis*. In: Immunity 2007, 27, p. 505-517.
30. Rioux J.D., Xavier R.J., Taylor K.D. et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn's disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. In: Nat. Genet. 2007, 39, p. 596-604.
31. Parkes M., Barrett J.C., Prescott N.J. et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. In: Nat. Genet. 2007, 39, p. 830-832.

## CONCEPTUL POLIETIOLOGIC AL PANCREATITEI CRONICE

**Rodica Bugai, Ion Țibîrnă**

Catedra Medicină Internă nr. 3, USMF „N. Testemițanu”

### Summary

#### *The polyethiologic concept of chronic pancreatitis*

The study included 265 patients who had been evaluated the pathogenic spectrum of different clinical forms of chronic pancreatitis (CP) and 25 patients with CP and a family history of CP. The results proved CP to be a disease of diverse ethiology, one being the alcohol consumption. In CP patients with a family history when the onset occurs at a young age, the recurrent form with dolor syndrome prevails, this developing into exo- and/or endocrine insufficiency. A deeper assessment of pathogenic spectrum of CP, including the genetic factors, would allow the prevention, early diagnosis, proper treatment and reduction of CP risks development.

### Rezumat

Studiul a inclus 265 pacienți, diagnosticați cu diferite forme clinice de pancreatită cronică (PC) și 25 pacienți cu PC cu anamneză familială. Rezultatele obținute au demonstrat că PC este o maladie polietiolgică, rolul principal revenindu-i consumului de alcool. La pacienții cu PC cu anamneză familială debutul are loc la o vârstă tânără, predomină forma recidivantă cu sindrom dolor, cu progresarea spre insuficiență exo- și/sau endocrină. Evaluarea mai profundă a spectrului etiopatogenic al PC ar permite prevenirea, diagnosticarea precoce, elaborarea unui tratament corect și reducerea riscurilor acestei patologii.

### Actualitate

Pancreatita cronică (PC) continuă a fi una din cele mai provocatoare și necunoscute patologii ale medicinei interne atât din punct de vedere etiopatogenic, diagnostic, cât și clinic. Diversitatea vastă de factori etiologici impune studierea lor mai profundă cu determinarea rolului fiecăruia dintre ei și interacțiunea lor în dezvoltarea diferitor forme de PC.

*PC primară* poate fi provocată de: alcool, factori ereditari, dereglări de nutriție (deficit de proteine, consumul în exces a lipidelor), unele medicamente „pancreatotropice”, ischemia cronică a pancreasului. *PC secundară* este de geneză biliară (litiata biliară, colecistita cronică, anomalii de dezvoltare ale coledocului, sindromul postcolecistectomic), de origine infecțioasă (hepatitele cronice virale, ciroza hepatică virală, infecția cu citomegalovirus, invazii parazitare), modificări duodenale (papilostenoză, diverticulul papilar, papilita, boală ulceroasă),