

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

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.329-002-008.9

SCURTU ALINA

**PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE
ALE BOLII DE REFLUX GASTROESOFAGIAN ÎN RAPORT
CU METABOLISMUL ȘI POLIMORFISMUL
GENETIC AL OXIDULUI NITRIC**

321.01 – BOLI INTERNE (Gastroenterologie)

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific: _____ **Istrati Valeriu**, doctor habilitat
în medicină, profesor universitar,
Om Emerit

Consultant științific: _____ **Dumbrava Vlada-Tatiana**, doctor
habilitat în medicină, profesor
universitar, Om Emerit

Autor: _____ **Scurtu Alina**

CHIȘINĂU 2015

© SCURTU Alina, 2015

CUPRINS

ADNOTARE (în limba română, rusă și engleză)	4
LISTA ABREVIERILOR	7
INTRODUCERE	8
1. BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN	17
1.1. Epidemiologia, clasificarea și tabloul clinic în boala de reflux Gastroesofagian	17
1.2. Mecanismele fiziopatologice ale bolii de reflux gastroesofagian	25
1.3. Diagnosticul și evoluția în boala de reflux gastroesofagian	35
1.4. Concluzii la capitolul 1	45
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	47
2.1. Metodologia generală a cercetării	47
2.2. Caracteristica generală a loturilor de studiu	50
2.3. Metode de studiu	52
2.4. Metode de procesare statistică a rezultatelor	58
2.5. Concluzii la capitolul 2	60
3. TABLOUL CLINIC AL BOLII DE REFLUX GASTROESOFAGIAN RAPORTAT LA REZULTATELE PARACLINICE	62
3.1. Analiza frecvenței simptomelor BRGE în populația matură a Republicii Moldova.	62
3.2. Particularitățile clinico-evolutive ale bolii de reflux gastroesofagian în funcție de gradul de afectare a mucoasei esofagiene	66
3.3. Estimarea comparativă clinico-evolutivă a formelor non-erozivă și erozivă a bolii de reflux gastroesofagian	83
3.4. Concluzii la capitolul 3	86
4. REZULTATELE STUDIERII METABOLIȚILOR OXIDULUI NITRIC ȘI POLIMORFISMULUI GENELOR NOS1 ȘI NOS2 ÎN BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN	88
4.1. Nivelul metaboliților oxidului nitric în serul sangvin și suc gastric în funcție de gradul de afectare a esofagului (gradul și forma BRGE)	88
4.2. Polimorfismul genelor sintazelor oxidului nitric în boala de reflux gastroesofagian.	94
4.3 concluziile la capitolul 4	111
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	112
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	125
BIBLIOGRAFIE	127
ANEXE	142
Anexa 1. Certificat de inovator	142
Anexa 2. Diplomă	143
Anexa 3. Acte de implementare	144
Anexa 4. Chestionarul clinicii Mayo	147
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	151
CV AL AUTORULUI	152

ADNOTARE

Scurtu Alina

Particularitățile clinico-paraclinice ale bolii de reflux gastroesofagian în raport cu metabolismul și polimorfismul genetic al oxidului nitric

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2015

Structura tezei: lucrarea este expusă pe 126 de pagini de text imprimat, constă din introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice, rezumat în limbile română, rusă, engleză și indice bibliografic cu 198 de referințe, include 30 de figuri, 36 tabele, 5 formule și 4 anexe. Rezultatele obținute au fost publicate în 16 lucrări științifice, inclusiv 3 fără coautori și 13 în ediții recenzate.

Cuvinte cheie: boala de reflux gastroesofagian, metabolism, oxid nitric, polimorfism genetic.

Domeniul de studiu și obiectivele lucrării: Rolul oxidului nitric (NO) în reglementarea motilității gastro-intestinale este determinat de prezența sintazei oxidului nitric n(NOS) în neuronii care inervează tractul gastro-intestinal. Cele mai importante funcții fiziologice ale NO în sistemul digestiv sunt reglarea tonusului vascular, participarea la transmiterea impulsurilor nervoase și asigurarea funcțiilor motorii gastro-intestinale.

Se presupune, că unul din cele mai importante verigi în mecanismul de producere și de evoluție a bolii de reflux gastroesofagian (BRGE), afecțiune cu o patogenie complexă multifactorială, este dereglarea metabolismului NO. Relaxările spontane ale sfîcterului esofagian inferior (SEI) sunt determinate de colecistochinină, care stimulează sinteza NO, de dereglările acțiunii colinergice sau de creșterea acțiunii de inhibiție a neurotransmițătorului NO. În plus, NO endogen este implicat, cel puțin parțial, în reglementarea fiziologică a motilității porțiunii distale a esofagului și SEI, dereglează motilitatea esofagiană, reducând frecvența și amplitudinea peristaltismului primar.

Estimarea particularităților metabolismului și rolului NO în apariția dereglărilor motorii și neuroregulatorii la pacienții cu BRGE a constatat o diferență statistic semnificativă între indicatorii metabolismului NO și severitatea manifestărilor clinice și endoscopice ale BRGE.

Scopul lucrării constă în studiul particularităților clinico-evolutive și de diagnostic al bolii de reflux gastroesofagian în raport cu nivelul oxidului nitric și polimorfismul genelor sintazelor NO.

Noutatea și originalitatea științifică: A fost apreciat rolul NO în patogenia BRGE. În premieră s-a studiat metabolismul NO și rolul lui în instalarea și evoluția afecțiunii. Rezultatele obținute permit elaborarea măsurilor de profilaxie și tratament al bolii de reflux gastroesofagian.

Problema științifică importantă soluționată în lucrare constă în studiul particularităților clinico-evolutive și de diagnostic ale bolii de reflux gastroesofagian în raport cu nivelul oxidului nitric în serul sanguin, sucul gastric și polimorfismul genelor sintazelor oxidului nitric.

Semnificația teoretică: Originalitatea cercetării constă în evidențierea particularităților clinico-evolutive, endoscopice și morfologice ale bolii de reflux gastroesofagian în funcție de gradul de afectare a mucoasei esofagiene și nivelul oxidului nitric, studiul genetic consacrat polimorfismului genelor NOS în instalarea și dezvoltarea afecțiunii și elaborarea unui algoritm de diagnostic și tratament la acest grup de pacienți.

Valoarea aplicativă a lucrării: Rezultatele obținute permit pronosticarea și elaborarea măsurilor de profilaxie și tratament al bolii de reflux gastroesofagian.

Implementarea rezultatelor științifice: Principalele rezultate ale studiului sunt aplicate în procesul didactic al Catedrei Medicină Internă Semiologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu” și implementate în activitatea curativă a Secției Gastroenterologie a IMSP Spitalul Feroviar Central din Chișinău și IMSP Spitalul Clinic Municipal nr.1.

РЕЗЮМЕ

Алина Скурту

Клинико-параклинические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в соотношении с метаболизмом и генетическим полиморфизмом оксида азота

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кишинев, 2015

Структура диссертации: Материалы диссертации изложены на 126 страницах машинописного текста. Работа включает: введение, 4 главы, выводы и практические рекомендации, резюме на румынском, русском и английском языках. Библиографический указатель содержит 198 источника литературы. Диссертация иллюстрирована 36 таблицами, 30 рисунками, 5 формулами и 4 приложениями. По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, включая 3 без соавторов и 13 в рецензированных изданиях.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, метаболизм, оксид азота, генетический полиморфизм.

Актуальность темы и задачи исследования: Роль оксида азота в регуляции моторики желудочно-кишечного тракта определена присутствием синтазы оксида азота nNOS в нейронах, иннервирующих ЖКТ. Важными физиологическими функциями оксида азота в пищеварительном тракте являются: регуляция сосудистого тонуса, передача нервных импульсов и регулирование двигательной функции ЖКТ.

Предполагается, что в патогенезе двигательных нарушений пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни одну из основных ролей может играть изменение метаболизма оксида азота. Стимуляция нейронов, обусловленная холецистокинином сопровождается увеличением активности nNOS, выделением NO и расслаблением НПС.

Оценка особенностей метаболизма и роли NO в возникновении двигательных и нейрорегуляторных нарушений у пациентов с ГЭРБ констатировала статистически значимое различие уровня метаболитов оксида азота между различными формами ГЭРБ, степенью тяжести клинических и эндоскопических проявлений.

Цель исследования состоит в изучении клинико-параклинических особенностей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в соотношении с метаболизмом и генетическим полиморфизмом синтаз оксида азота.

Научная новизна: Доказана роль оксида азота в развитии и прогрессировании ГЭРБ. Впервые установлена взаимосвязь клинической и эндоскопической стадии ГЭРБ с изменениями показателей оксида азота в плазме крови и желудочном соке.

Полученные результаты могут быть использованы в разработке мер профилактики и рекомендаций по ведению больных с ГЭРБ.

Научная проблема, решенная в рамках исследования заключается в изучении клинико-параклинических и диагностических особенностей ГЭРБ в соотношении с метаболизмом оксида азота и генетическим полиморфизмом синтаз оксида азота.

Теоретическая значимость: оригинальность исследования состоит в определении клинико-параклинических, эндоскопических и морфологических особенностей ГЭРБ в зависимости от степени поражения слизистой оболочки пищевода и уровня NO, в изучении генетического полиморфизма генов NOS и его роли в развитии заболевания, выявление диагностических критериев и тактики ведения пациентов с ГЭРБ.

Прикладное значение: полученные результаты позволят прогнозирование и разработку мер профилактики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Пути реализации результатов исследования: основные результаты обследования используются в процессе обучения на кафедре пропедевтики внутренних болезней КГМУ им.Н.Тестемицану и внедрены в терапевтическую деятельность отделения гастроэнтерологии ЦЖБ г.Кишинева и Муниципальной Клинической Больнице nr.1.

SUMMARY

Scurtu Alina

Clinical and paraclinical features of gastroesophageal reflux disease in relation to the level of nitric oxide metabolites and genetic polymorphism of its synthases

The thesis for the degree of Medical Doctor, Chişinău, 2015

Structure of the thesis: the thesis is exposed on 126 pages of printed text, consists of an introduction, 4 chapters, general conclusions, practical recommendations, summary in Romanian, Russian, English and bibliographic index with 198 references, and includes 30 figures, 36 tables, 5 formulas and 4 annexes. The obtained results were published in 16 scientific works, including 3 without co-authors and 13 in reviewed editions.

Key words: gastroesophageal reflux disease, nitric oxide, metabolism, genetic polymorphism.

Field of study and objectives: the role of nitric oxide (NO) in regulating of gastrointestinal motility is determined by the presence of nitric oxide synthase n(NOS) in neurons that innervates the gastrointestinal tract. The most important physiological functions of NO in the digestive system are the vascular tone regulation, participation in the transmission of nerve impulses and providing of gastrointestinal motor functions.

It is assumed that one of the most important factors in the mechanism of development and evolution of gastroesophageal reflux disease (GERD), a condition with a complex multifactorial pathogenesis, is impaired NO metabolism. Spontaneous relaxations of the lower esophageal sphincter (LES) are determined by cholecystikinin, which stimulates the synthesis of NO, by disturbances of cholinergic action, or by increased inhibition of the NO neurotransmitter. Besides this, endogenous NO is involved, at least partially, in the physiological regulation of the motility of the distal portion of the esophagus and LES, it disturbs esophageal motility, reducing the frequency and amplitude of the primary peristalsis.

Estimation of metabolic peculiarities and role of NO in the emergence of the motor and neuroregulatory disorders in patients with GERD had found a statistically significant difference between the NO metabolism indicators and the severity of clinical and endoscopic manifestations of GERD.

The purpose of this research is to study the clinical, evolutive and diagnostic features of gastroesophageal reflux disease in relation to the level of nitric oxide metabolites and genetic polymorphism of its synthases.

Scientific novelty and originality: the role of nitric oxide in the development and progression of GERD was proved. For the first time the metabolism of NO and its role in the installing and evolution of the disease was studied. The obtained results can be used in the development of preventive measures and recommendations for the management of patients with gastroesophageal reflux disease.

The important scientific problem solved in this research is examination of the clinical, evolutive and diagnostic features of gastroesophageal reflux disease in relation to the level of nitric oxide metabolites and genetic polymorphism of its synthases.

Theoretical value: the originality of the research consists in highlighting the clinical and evolutionary peculiarities, endoscopic and morphological features of GERD depending on the degree of damage to the esophageal mucosa and the level of nitric oxide, and the study devoted to genetic polymorphism of NOS genes and its role in the installation and development of the disease. It allowed to identify an algorithm for diagnosis and treatment in this group of patients.

Applied value: the obtained results allow to predict and develop measures on prevention and treatment of gastroesophageal reflux disease.

Implementation of scientific results: The main results of the survey are applied in the teaching process at the Department of Semiology of Internal Medicine at Medical University "Nicolae Testemitanu" and implemented in therapeutic activity of the Gastroenterology Department at Railway Central Hospital in Chişinău, Central Hospital, Municipal Hospital N1.

LISTA ABREVIERILOR

BRGE	–	boală de reflux gastroesofagian
IMSP	–	Instituția Medico-Sanitară Publică
IPP	–	inhibitori de pompă de protoni
IP USMF	–	Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
LB1	–	lotul de bază 1
LB2	–	lotul de bază 2
LM	–	lotul martor
NO	–	oxid nitric
NOS	–	sintaza oxidului nitric
Enos	–	sintaza oxidului nitric endotelială
iNOS	–	sintaza oxidului nitric inductibilă
nNOS	–	sintaza oxidului nitric neuronală
RGE	–	reflux gastroesofagian
SEI	–	sfincter esofagian inferior
EB	–	esofagul Barrett
TNF	–	tumor necrosis factor

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. BRGE este una dintre cele mai frecvente boli ale civilizației moderne [35, 54, 61, 109, 131]. La finele secolului XX, în țările economic avansate s-a constatat o tendință evidentă de reducere a morbidității prin boala ulceroasă și de creștere a morbidității prin BRGE, fapt reflectat în postulatul proclamat la cea de a VI-a Săptămână comună a gastroenterologilor (Birmingham, 1997) - „secolul XX – secolul bolii ulceroase, secolul XXI – secolul BRGE” [3].

Prevalența globală înaltă în toate grupurile de vârstă [90, 103, 153], tendința persistentă de creștere a incidenței pe toate continentele, îndeosebi în țările economic avansate [103, 120, 146, 153], persistența îndelungată a leziunii cu evoluție cronică recidivantă, agravarea semnificativă a calității vieții și statutului psihologic al pacienților [90, 153], costuri considerabile de management medico-social [90, 121, 161, 153], spectru larg de manifestări esofagiene și extraesofagiene, care complică mult diagnosticul precoce și tratamentul adecvat al bolii [36, 80, 99, 148, 171, 173], dezvoltarea unor complicații grave [12, 15, 24, 30, 171], implementarea în practica medicală a metodelor contemporane de diagnostic [19, 20, 79, 146], existența unor dificultăți în tratamentul maladiei [2, 61, 99, 180], relația indefinită și discutabilă între BRGE și infecția cu *Helicobacter Pylori* [20, 90, 106, 154] - evidențiază afecțiunea printre alte leziuni esofagiene și determină necesitatea elaborării unor noi algoritme de diagnostic și tratament [90, 153].

Prevalența BRGE variază în diferite țări: de la 10-20% în țările Europei de Vest, Americii de Nord [54, 109, 139], Americii de Sud [171] și Australiei [176] până la 5% în țările Asiei [19]. Aceste diferențe epidemiologice ale BRGE în diferite regiuni ale lumii reflectă atât stilul de viață, tradițiile culturale și obiceiurile alimentare [60, 120], cât și diversele metode și criterii utilizate pentru diagnosticul BRGE [124].

Existența unui număr mare de cazuri asimptomatice sau atipice, ignorarea sau adresarea tardivă la medic a unui procent important din populație cu simptome de reflux, care recurg la automedicație [1, 24], constatarea diagnosticului doar în baza simptomelor, fără aplicarea testelor suplimentare [77], de asemenea, nu permit determinarea exactă și creează dificultăți în evaluarea prevalenței BRGE în populația generală.

În Republica Moldova afecțiunea este mai frecventă decât se raportează, deși prevalența BRGE nu este precizată din cauza tabloului clinic polimorf și insuficienței metodelor de explorare paraclinică, necesare pentru confirmarea diagnosticului [8].

Importanța BRGE este determinată nu numai de rata înaltă de incidență și prevalență, dar și de agravarea evoluției, creșterea frecvenței complicațiilor și cheltuielile enorme alocate pentru managementul bolii. În ultimele 2 decenii, RGE grav este diagnosticat de 2-3 ori mai frecvent. Esofagul Barrett, complicație severă și leziune precanceroasă, este constatat la 6-20% pacienți cu BRGE [47, 19]. Cheltuielile anuale directe și indirecte, destinate managementului BRGE în SUA, sunt estimate la peste 14 miliarde dolari, inclusiv circa 60% - pentru achiziționarea medicamentelor [145].

Actualmente, s-au obținut progrese importante în diagnosticul și tratamentul BRGE [19, 90, 148], în evaluarea manifestărilor extraesofagiene [80, 90, 148] și a complicațiilor leziunii, deseori severe și fatale [79]. Concomitent, medicii și pacienții subestimează importanța acestei maladii. În majoritatea cazurilor, pacienții se adresează la medic tardiv și, chiar în cazul unui tablou clinic accentuat, recurg la automedicație [19]. Medicii nu posedă informații complete despre BRGE, subestimează consecințele maladiei și administrează irațional tratament. Extrem de rar este diagnosticat esofagul Barrett [19].

Odată cu recunoașterea importanței afecțiunii, BRGE constituie în prezent preocuparea „peptică” primordială a gastroenterologilor, dar și a altor specialiști, întrucât un segment important al populației nu va putea fi diagnosticat și tratat decât cu sprijinul medicului de familie și a internistului din policlinică sau din spital [3]. Creșterea gradului de conștientizare a rolului BRGE pentru sănătate a contribuit la majorarea ratei de diagnostic și de tratament eficient al pacienților [138].

Așadar, studiile realizate în diferite țări au constatat valori înalte, dar și deosebiri semnificative ale incidenței și prevalenței BRGE. Aceste diferențe epidemiologice în diferite regiuni ale lumii reflectă atât stilul de viață, tradițiile culturale și obiceiurile alimentare, cât și diversele metode și criterii utilizate pentru diagnosticul BRGE.

Patogenia BRGE rămâne și la momentul actual studiată insuficient. RGE patologic, cu expoziția excesivă a esofagului la refluatul gastric, este principalul mecanism patogenic al bolii [88, 89]. Ineficiența mecanismului antireflux este condiționată de incompetența SEI, dismotilitatea antroduodenală, diminuarea *clearance*-ului esofagian și a capacității de protecție a mucoasei esofagiene. Însă, mecanismele de instalare a BRGE rămân complet nedeterminate [94].

Scăderea presiunii SEI, cel mai important element al barierei antireflux, contribuie la creșterea numărului de relaxări spontane. Ulterior, leziunile apar ca urmare a dezechilibrului dintre factorii de agresiune din fluidul de reflux și factorii de apărare a mucoasei esofagiene [3]. Relaxările tranzitorii ale SEI (neprovocate de deglutiție) determină 80-100% din totalul

episoadelor de reflux la subiecții sănătoși și aproximativ 70% din totalul episoadelor de reflux la pacienții cu BRGE [5, 89, 110, 138].

Refluatul acid, prin impactul asupra epiteliului scuamos, duce la inflamație. Dacă inflamația nu este severă, pacientul nu poate progresa dincolo de BRGE non-erozivă. În cazul în care se declanșează un proces inflamator, asociat de eliberarea mediatorilor chimici, care produc disfuncție neuromusculară și reducerea presiunii în SEI, se amplifică refluxul și, ca urmare a *clearance*-ului întârziat, se depreciază peristaltismul cu prelungirea contactului acid. Ambele aceste efecte contribuie la o expunere mai îndelungată și prejudiciu mai mare al refluatului acid, care rezultă în amplificarea inflamației și disfuncției neuromusculare, până la boala erozivă. BRGE non-erozivă nu trebuie considerată drept o formă mai ușoară a bolii, dar ca o parte a unei afecțiuni [73, 130, 181].

Studiile experimentale, clinice și imunohistochimice arată că la pacienții cu BRGE nivelurile de acid și bilă de reflux sunt crescute, reprezintă factori-cheie în patogeniza esofagului Barrett și sunt, posibil, asociate cu dezvoltarea adenocarcinomului esofagian [93].

Așadar, leziunile mucoasei esofagiene sunt determinate de creșterea factorilor de agresiune (nocivitatea fluidului de reflux) și ineficiența factorilor de apărare ale mucoasei esofagiene [19, 184]. Tranziția de la refluxul fiziologic la BRGE este condiționată de factori anatomici și fiziologici, în cadrul cărora rolul primordial este deținut de integritatea anatomică și funcțională a SEI [5].

Una din cauzele scăderii presiunii bazale a SEI este considerată modificarea nivelului de NO [143,195] - neurotransmițător al neuronilor intramurali neadrenergici necolinergici [25].

NO este o moleculă importantă de semnalizare care acționează în aproape toate țesuturile pentru a regla o gamă largă de procese celulare și fiziologice [68, 102,195]. În organism NO rezultă din reacția de transformare a L-argininei în L-citrulină, proces catalizat de NOS [25, 68, 102, 111]. Produsele finale ale NO în organism, formate prin reacția de oxidare, sunt nitriții (NO_2) și nitrații (NO_3) [25].

Capacitatea NO de a acționa ca un regulator fiziologic sau un agent posibil toxic poate fi cauzată de prezența și activitatea izoformelor de NOS [21]. Până în prezent au fost identificate patru tipuri de NOS: endotelială (eNOS, NOS3), neuronală (nNOS, NOS1), mitocondrială (mtNOS) și inductibilă (iNOS, NOS2). Sintazele NO sunt expresia genelor NOS1, NOS2 și NOS3. Primele trei izoforme, eNOS, nNOS și mtNOS și sunt constitutive în celulele organismului, cea de-a patra (iNOS) este indusă în condiții inflamatorii prin citochine și endotoxine [25, 68, 111].

Izoformele NOS posedă particularități individuale atât în mecanismul de acțiune, cât și în semnificația efectelor biologice asupra organismului. iNOS este considerată un marker al procesului inflamator [178]. NO sintetizat de iNOS participă la instalarea proceselor inflamatorii în diverse maladii [69]. NO, produs de eNOS, codificată de gena NOS3, este cel mai puternic vasodilatator endogen și relația sa cu bolile cardiovasculare este evidentă [6, 21]. Însă, date despre rolul polimorfismului genelor NOS1 și NOS2 în declanșarea și evoluția BRGE în literatura de specialitate disponibilă nu am găsit.

Rolul NO în controlul motilității gastro-intestinale este determinat de prezența NOS în neuronii care inervează tractul gastro-intestinal. Cele mai importante funcții fiziologice ale NO în sistemul digestiv sunt reglarea tonusului vascular, participarea la transmiterea impulsurilor nervoase și asigurarea funcțiilor motorii gastro-intestinale [111].

Se presupune, că una din cele mai importante verigi în mecanismul de producere și de evoluție a BRGE, afecțiune cu o patogenie complexă multifactorială, este dereglarea metabolismului NO [94]. Relaxările spontane ale SEI sunt determinate de colecistochinină, care stimulează sinteza NO [43], de dereglările acțiunii colinergice sau de creșterea acțiunii inhibitoare a neurotransmițătorului NO [22]. În plus, NO endogen este implicat, cel puțin parțial, în reglarea fiziologică a motilității porțiunii distale a esofagului și SEI [97], dereglează motilitatea esofagiană, reducând frecvența și amplitudinea peristaltismului primar [25].

Studiul particularităților metabolismului și rolului NO în apariția dereglărilor motorii și neuroregulatorii la pacienții cu BRGE a constatat o diferență statistic semnificativă între indicatorii metabolismului NO și severitatea manifestărilor clinice și endoscopice ale BRGE [23].

Așadar, în ultimele decenii au fost obținute rezultate ce mărturisesc rolul patogenic al NO în dezvoltarea și progresarea BRGE. S-a determinat interrelația tabloului clinic și a stadiului endoscopic a bolii cu metabolismul NO. NO și celulele nervoase, în care acesta este prezent în calitate de mediator, au un rol important în patogeneza BRGE.

Scopul lucrării - studierea particularităților clinico-evolutive și de diagnostic ale bolii de reflux gastroesofagian în raport cu nivelul metaboliților stabili al oxidului nitric în serul sangvin și sucul gastric, precum și cu polimorfismul genelor NOS1 și NOS2 .

Obiectivele de cercetare:

1. Studiul epidemiologic cu evidențierea incidenței simptomelor BRGE în populația matură din unele regiuni ale Republicii Moldova conform rezultatelor anchetării a unui eșanșion de respondenți, cu vârsta cuprinsă între 17 și 79 ani.

2. Studiarea particularităților clinico-evolutive ale bolii de reflux gastroesofagian în funcție de tipul de afectare a mucoasei esofagiene.
3. Evaluarea modificărilor endoscopice, morfologice și pH-metriei în 24 ore în boala de reflux gastroesofagian în dependență de severitatea afectării mucoasei esofagiene.
4. Studiarea ritmului circadian al simptomelor pacienților cu BRGE în dependență de forma evoluției (erosivă, nonerosivă).
5. Determinarea nivelului metaboliților stabili al oxidului nitric în serul sanguin și sucii gastrici la pacienții cu diverse tipuri de afectare a mucoasei esofagului.
6. Studiarea polimorfismului genelor, care codifică sintazele oxidului nitric: NOS1 și NOS2 la pacienții cu boala de reflux gastroesofagian.
7. Elaborarea criteriilor de diagnostic și pronostic la pacienții cu boală de reflux gastroesofagian în dependența de tipul de afectare a mucoasei esofagului.

Inovația științifică a rezultatelor obținute.

- În premieră a fost efectuat studiul epidemiologic cu evidențierea incidenței BRGE la populația matură în unele regiuni ale Republicii Moldova, folosind ancheta clinicii Mayo.
- S-au apreciat unele particularități clinico-evolutive ale diferitelor forme de afectare a mucoasei esofagiene în BRGE prin aprecierea ritmului circadian al acestei maladii și analizând rezultatele endoscopice și pH-metriei în 24 de ore.
- Au fost determinați metaboliții stabili al NO în serul sanguin și sucii gastrici la pacienții cu BRGE în raport cu diferite forme de afectare a mucoasei esofagului.
- În premieră s-a studiat polimorfismul genelor NOS1 și NOS2 la pacienții cu BRGE cu diferite tipuri de afectare a mucoasei esofagului.
- Rezultatele obținute au permis elaborarea unor criterii de diagnostic al pacienților cu diferite tipuri de afectare a mucoasei esofagului în BRGE, unde au fost luate în considerare datele clinice, endoscopice, nivelul metaboliților NO din serul sanguin, sucii gastrici și rezultatele studierii polimorfismului genetic a NOS1 și NOS2.

Problema științifică importantă soluționată în teză constă în fundamentarea științifică a rolului oxidului nitric în dezvoltarea și evoluția bolii de reflux gastroesofagian și determinarea particularităților clinice ale diferitelor forme ale maladiei în cauză ceea ce va contribui la elaborarea criteriilor diagnostice, fapt ce va permite evidențierea metodelor de monitorizare și prevenire a complicațiilor severe ale BRGE.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a cercetării. Lucrarea actuală se înscrie în cadrul preocupărilor și strategiei de cercetare a IP USMF “Nicolae Testemițanu”. Originalitatea cercetării constă în evidențierea particularităților clinico-evolutive, endoscopice și morfologice ale bolii de reflux gastroesofagian în funcție de gradul de afectare a mucoasei esofagiene și nivelul oxidului nitric, studierea polimorfismului genelor NOS în instalarea și dezvoltarea afecțiunii. Rezultatele obținute permit pronosticarea și elaborarea măsurilor de profilaxie și tratament al bolii de reflux gastroesofagian.

Implementarea rezultatelor științifice: Principalele rezultate ale studiului sunt aplicate în procesul didactic al IP USMF „Nicolae Testemițanu” al Catedrei Medicină Internă Semiologie și disciplinei Gastroenterologie din cadrul Departamentului Medicina Interna cu implementarea în activitatea curativă a IMSP Spitalul Feroviar Central din Chișinău, a IMSP Spitalului Clinic Municipal №1, Chișinău și IMSP Spitalului Ministerului Sănătății.

Aprobarea rezultatelor cercetării. Rezultatele studiului au fost prezentate și discutate în cadrul următoarelor reuniuni științifice:

- Conferința Științifico-Practică “Medicina modernă, actualități și perspective”, 27-28 mai 2010, Chișinău, Republica Moldova.
- Congresul III al medicilor de familie din Republica Moldova cu participare internațională, 17-18 mai 2012, Chișinău, Republica Moldova.
- Congresul III Național de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională, 20-21 iunie 2013, Chișinău, Republica Moldova.
- Congresul național de medicină internă, 2013, România.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza este expusă pe 126 de pagini de text imprimat, constă din introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice, rezumat în limbile română, rusă, engleză și indice bibliografic cu 198 de referințe, include 28 de figuri, 36 de tabele, 5 formule și 4 anexe. Rezultatele obținute au fost publicate în 16 lucrări științifice, inclusiv 3 fără coautori și 13 în ediții recenzate.

În *introducere* este argumentată actualitatea temei de cercetare, sunt formulate scopul și obiectivele studiului, inovația științifică a rezultatelor obținute, semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării.

În *capitolul 1* sunt relatate informații contemporane din literatura de specialitate cu referire la BRGE, insistând mai mult asupra particularităților clinico-paraclinice ale bolii în raport cu nivelul metaboliților oxidului nitric și polimorfismul genetic al sintazelor oxidului nitric, și formulate problema de cercetare și direcțiile de soluționare.

Studiile realizate în diferite țări au constatat valori înalte, dar și deosebiri semnificative ale incidenței și prevalenței BRGE: indicatori semnificativ mai mari s-au constatat în America de Nord și Europa, comparativ cu țările din America de Sud, India, Africa și Orientul Mijlociu. Aceste diferențe epidemiologice ale BRGE în diferite regiuni ale lumii reflectă atât stilul de viață, tradițiile culturale și obiceiurile alimentare, cât și diversele metode și criterii utilizate pentru diagnosticul BRGE.

Leziunile mucoasei esofagiene sunt determinate de creșterea factorilor de agresiune (nocivitatea fluidului de reflux) și ineficiența factorilor de apărare ale mucoasei esofagiene. Tranziția de la refluxul fiziologic la BRGE este condiționată de factori anatomici și fiziologici, în cadrul cărora rolul primordial este deținut de integritatea anatomică și funcțională a SEI.

În ultimele decenii au fost obținute rezultate ce mărturisesc rolul patogenetic al NO în dezvoltarea și progresarea BRGE. S-a determinat interrelația tabloului clinic și a stadiului endoscopic al bolii cu nivelul metaboliților oxidului nitric. NO și celulele nervoase, în care acesta este prezent în calitate de mediator, au un rol important în patogeniza BRGE.

Persistă o discordanță de evidențe a rolului polimorfismelor genelor NOS în morbiditate, care, posibil, reflectă problemele în studiul de replicare, cum ar fi diferența în populațiile din fiecare eșanțion, fapt care impune necesitatea continuării cercetărilor în diverse populații etnice.

În *capitolul 2* sunt descrise caracteristica generală a cercetării, metodele de investigație a pacienților cu BRGE și metodele de evaluare statistică ale rezultatelor.

Conform *design*-ului studiului, epidemiologia bolii de reflux în populația matură a R.M. a fost cercetată pe un eșanțion de 1820 de respondenți, din diferite raioane ale țării și cuprind regiunile geografice de Nord, Centru, Sud. Pentru realizarea acestui scop a fost utilizat chestionarul din clinica Mayo.

Studiul complex a fost efectuat pe un lot din 252 de persoane în vârstă de 17-79 de ani, inclusiv 110 (43,7%) de bărbați și 142 (56,3%) de femei. Lotul de bază a inclus 144 de pacienți cu BRGE și a fost constituit din 2 subloturi: 57 de pacienți cu BRGE non-erozivă (lotul de bază 1) și 87 de pacienți cu BRGE erozivă (lotul de bază 2). Lotul martor a fost constituit din 108 de subiecți practic sănătoși și asimptomatici. Tratamentul pacienților s-a efectuat în secțiile gastrologie ale Spitalului Clinic Central Feroviar din Chișinău și Spitalului Raional Rîbnița în perioada 2010-2012.

Rezultatele investigațiilor au fost procesate computerizat în pachetul statistic „Statistical Package for the Social Science” versiunea 21.0 pentru Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, 2012). Pentru compararea variabililor discrete s-a utilizat metoda χ^2 cu corecția lui Yates sau metoda

exactă a lui Fisher. Valorile numerice ale cercetărilor realizate au fost supuse analizei statistice, calculându-se parametrii variaționali, valorile medii, eroarea standard a mediei, intervalul de fidelitate a mediei. Pentru compararea valorilor medii între grupuri s-a utilizat testul t pentru eșantioane independente (în cazul distribuției apropiate de normal) sau testele statisticii neparametrice (în cazul distribuției asimetrice). Statistic semnificative s-au considerat diferențele când valoarea bilaterală $P < 0,05$.

În capitolul 3 sunt expuse rezultatele cercetărilor epidemiologice, clinice și paraclinice ale bolii de reflux gastroesofagian.

Subcapitolul 3.1 cuprinde date epidemiologice referitor la răspândirea simptomelor BRGE în populația matură a RM. Pentru prima dată a fost studiată frecvența BRGE și comparată cu datele literaturii din alte țări europene.

Subcapitolul 3.2 este consacrat studiului clinic și paraclinic al BRGE. Au fost cercetate particularitățile clinice ale diferitor forme endoscopice ale bolii de reflux. Sa stabilit că în ambele forme ale BRGE manifestările circadiene sunt similare, dar pentru forma erosivă este caracteristic frecvența mai mare a unor simptome (pirozis, regurgitații, tuse) în perioada nocturnă.

Conform rezultatelor endoscopiei digestive superioare, mucoasa esofagiană normală s-a constatat mai frecvent în LB1, iar esofagita peptică și hernia hiatală au fost evidențiate mai frecvent în LB2. Esofagita peptică de gradul 1 (fără eroziuni, catarale) era statistic semnificativ mai frecventă în LB1, iar esofagita peptică erozivă de gradul 2 și de gradul 3 au fost statistic semnificativ mai frecvente în LB2. Eroziuni esofagiene și metaplazia mucoasei esofagiene la examenul histologic al biopsatului esofagian au fost determinate mai frecvent în LB2.

În subcapitolul 3.3 este expusă estimarea comparativă clinico-evolutivă a formelor non-erosivă și erosivă a bolii de reflux gastroesofagian. Sa constatat, că forma erosivă are o evoluție clinică mai severă, cu modificări morfologice ale epiteliului esofagian mai grave. În această formă metaplazia epiteliului se întâlnește cu o frecvență de 30,7%, iar în forma non-erosivă aceste modificări nu au fost depistate. De asemenea în acest subcapitol, aprofundat au fost studiate manifestările atipice, extradigestive ale BRGE și erorile de diagnostic provocate de acestea. Materialul a fost elucidat prin prisma unor cazuri clinice demonstrative.

În capitolul 4 sunt prezentate rezultatele studierii metaboliților oxidului nitric în serul sanguin și sucul gastric. Particularitățile clinice ale BRGE au fost raportate la nivelul metaboliților oxidului nitric. Sa constatat o relație directă între severitatea simptomelor, durata maladiei, modificările histologice și nivelul metaboliților NO în serul sanguin și sucul gastric.

În subcapitolul 4.2 a fost studiat polimorfismul genelor NOS1 și NOS2 în asociere cu diverși factori de risc. Studiul a demonstrat, că genotipul C/C al polimorfismului G954C al genei NOS2 la pacienții cu durata maladiei mai mult de 10 ani, poartă un risc sporit de dezvoltare a formei severe de evoluție a BRGE. În acest context sa demonstrat de asemenea, că purtători genotipului C/C al polimorfismului G954C al genei NOS2, au un risc sporit de dezvoltare a metaplaziei epitelului esofagian (OR 3,9 (1,55-9,8), $p < 0,01$), comparativ cu lotul de pacienți cu durata maladiei până la 10 ani..

În final este expusă sinteza rezultatelor obținute, avantajele și impactul acestora asupra științei și practicii medicale.

Prevalența BRGE în populația matură a Republicii Moldova este de 17,4 %. Rezultate similare sau mai mari sunt constatate în țările Europene, țările Nordice, Japonia, Rusia, Asia Mijlocie și Asia de Vest, iar indicatori mai mici sunt raportați în Asia de Est și America de Sud. Aceste diferențe epidemiologice ale BRGE în diferite regiuni ale lumii reflectă atât stilul de viață, tradițiile culturale și obiceiurile alimentare, cât și diversele metode și criterii utilizate pentru diagnosticul BRGE.

Studiul efectuat a demonstrat o răspândire largă a manifestărilor BRGE în Republica Moldova. Pirozisul continuu sau discontinuu, simptomul de bază și caracteristic al BRGE, a fost depistat la 17,4% din populația matură și indică o frecvență înaltă a maladiei. Manifestările extradigestive, în primul rând respiratorii (*e.g.* tusea, dispneea, disfonia), sunt frecvent constatate la pacienții cu BRGE.

În ultimele decenii au fost obținute rezultate ce mărturisesc rolul patogenetic al NO și profilului expresiei genelor, care codifică sintazele oxidului nitric, în dezvoltarea și progresarea BRGE. S-a determinat interrelația tabloului clinic și a stadiului endoscopic al bolii cu metabolismul NO. A fost demonstrat rolul unor polimorfisme a sintazelor oxidului nitric în dezvoltarea și progresia bolii de reflux gastroesofagian.

1. BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

1.1. Epidemiologia, clasificarea și tabloul clinic în boala de reflux gastroesofagian

Modificarea activă a structurii social-economice și psihologice a societății contemporane, manifestată prin creșterea ritmului de viață, urbanizarea rapidă, înrăutățirea bruscă a alimentației, creșterea acțiunii negative stresante a mediului ambiant și agravarea ecologică influențează starea de sănătate a populației și face unele corecții în spectrul morbidității [120]. Se observă tot mai evident o creștere persistentă a frecvenței afecțiunilor gastroenterologice, printre care un loc deosebit ocupă BRGE – patologia principală atât după frecvență, cât și după spectrul de complicații [35].

Afecțiunea, caracterizată prin refluarea conținutului gastric sau duodenal în esofag, este cunoscută de mult timp. Unele simptome ale acestei boli (pirozis și regurgitare acidă sau alcalină) sunt menționate în lucrările lui Avicena (anii 980-1037). Ca maladie independentă, determinată de RGE, a fost separată și descrisă de Albert în 1839, iar prima descriere histologică a fost efectuată de Quinke în 1879. Ulterior s-au schimbat o mulțime de termeni ce caracterizau această nozologie și doar în anul 1966 Rossetti a propus termenul BRGE. În anul 1997, la Congresul Internațional al Gastroenterologilor și Endoscopiștilor (Genval, Belgia), BRGE a fost oficial recunoscută și separată ca unitate nozologică independentă. Astfel, termenul BRGE a înlocuit termenii utilizați anterior „esofagită de reflux” și „boala de reflux”. În anul 1999 BRGE a fost inclusă în Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizuirea X [19, 22].

La ora actuală există trei noțiuni diferite și importante pentru clinician:

1. **RGE** reprezintă o trecere intermitentă sau permanentă a unei părți din conținutul gastric în esofag [27]. Conținutul refluat poate fi alcătuit din secreție gastrică pură sau amestecată cu secreții bilio-pancreatice. RGE este un fenomen fiziologic, care devine patologic când mecanismele antireflux sunt depășite [3].

2. În conformitate cu recomandările Congresului Gastroenterologilor și Endoscopiștilor din Genval (Belgia, 1997), **BRGE** apare la pacienții supuși riscului complicațiilor fizice, determinate de RGE, cât și la persoanele la care se agravează clinic concludent calitatea vieții din cauza simptomelor benigne legate de RGE. Cel mai frecvent simptom al leziunii a fost recunoscut pirozisul, determinat în 75% din cazuri. Complicații fizice erau considerate atât leziunile esofagiene (ulcerul de esofag, stenoza esofagiană, esofagul Barrett), cât și manifestările extraesofagiene ale afecțiunii (tuse cronică, laringită, astm bronșic etc.). Este important de menționat, că acest forum în documentul final nici nu a menționat un așa simptom de important ca regurgitarea – o lacună importantă a congresului [33, 75, 150, 187, 185].

Ulterior, în literatura de specialitate au fost publicate rezultatele multor studii, care reflectau diferite aspecte ale BRGE. Autorii în mod diferit reflectau afecțiunea, simptomele și criteriile de diagnostic [171]. În multe publicații este citată definiția OMS: **BRGE**, afecțiune cronică recidivantă, se definește prin prezența manifestărilor clinice, însoțite sau nu de leziuni ale mucoasei esofagiene, cu impact asupra calității vieții sau prin existența modificărilor endoscopice (și histologice) datorate RGE [3, 19, 27].

Conform ultimelor recomandări internaționale de la Congresul Internațional al Gastroenterologilor (Montreal, 2005), publicate în august 2006 și denumite „Consensul de la Montreal” [171], **BRGE** este o stare, care se dezvoltă când RGE provoacă manifestări clinice deranjante și/sau dezvoltarea complicațiilor. Cele mai caracteristice simptome sunt pirozismul și regurgitația, iar cele mai severe complicații – esofagul Barrett și adenocarcinomul esofagian [91, 171, 160, 150].

Această definiție este acceptată pe scară largă. Cu toate acestea, definiția nu specifică cum și de ce apare refluxul, organele afectate de reflux sau ce simptome și complicații pot fi asociate cu refluxul conținutului gastric? [35].

3. Termenul **esofagita (peptică) de reflux** se aplică numai subgrupului de pacienți cu BRGE care prezintă modificări endoscopice și histopatologice ale mucoasei esofagiene datorate RGE. Se estimează că prevalența esofagitei de reflux variază între 2% și 15,6% din populația generală [53]. Până nu de mult esofagita (peptică sau alcalină) de reflux era înțeleasă exclusiv ca eroziunea mucoasei esofagiene (deci leziune macroscopică-endoscopică) [3].

BRGE este unul dintre cel mai frecvent diagnostic gastrointestinal în lume. Incidența BRGE variază în diferite regiuni ale lumii [58, 103, 171], nu este exact cunoscută, iar evaluarea acesteia în populația generală este dificilă. Acest fapt se explică prin existența numeroaselor cazuri asimptomatice sau atipice, adresarea tardivă sau neprezentarea la medic a unui procent important din populație cu simptome de reflux, care recurg la automedicație, chiar în cazul unui tablou clinic accentuat [1, 24]. Mai mult, în majoritatea studiilor epidemiologice, BRGE este diagnosticată doar în baza simptomelor (pirozis intermitent și/sau regurgitare) fără efectuarea testelor suplimentare [77].

Prevalența BRGE este în continuă creștere în partea de Vest și, în ultimii ani, în partea de Est a lumii [150, 153]. Prevalență majoră a BRGE s-a constatat în America de Nord și Europa, semnificativ mai mică este prevalența afecțiunii în India, Africa, America de Sud și în Orientul Mijlociu [49, 54]. Evaluarea rezultatelor a 15 studii epidemiologice, realizate după o metodă unică cu aplicarea chestionarului clinicii Mayo, a constatat o prevalență a BRGE de 10-20% în populația generală și de 6-17% printre persoanele în vârstă (prezența pirozismului și/sau

a regurgitației 1 dată pe săptămână sau mai mult pe parcursul ultimelor 12 luni) în țările Europei de Vest și Americii de Nord [32, 54, 90, 109]. Aceasta afecțiune nu se limitează doar la populația adultă, circa 22% dintre copiii și adolescenții din SUA prezintă BRGE [126]. În America de Sud și Turcia (10-12%) [171], Australia (12,4%) [176], Elveția (17,6%) [161], Rusia (în medie 14,5%, variază de la 6,4% până la 23,6%) [31] acest indicator este similar cu cel din țările Europene.

Conform Biroului Național de Statistică Medicală, date epidemiologice privind BRGE în Republica Moldova nu sunt. Lipsesc și datele statistice despre incidența și prevalența acestei patologii în populația adultă și pediatrică din Republica Moldova [198].

În țările Asiei, conform rezultatelor unor studii, sunt raportați indicatori variabili, dar, în general, prevalența BRGE este mică – circa 5% [54, 171]: de la 2,5% la 7,1% în Asia de Est [103, 179, 183].

Prevalența BRGE este mai mică în Asia de Est (2,5-9,4%), mai mare în Asia Mijlocie (7,6-19,4%), America de Sud (4,7-11,9%) și Asia de Vest (12,5 – 27,6%). Cea mai mare prevalență în populație este raportată în Europa (23,7%), Africa (24%) și SUA (28,8%) [150].

Proporția cazurilor severe ale BRGE este de circa 4%, iar în 31% din cazuri este prezentă BRGE ușoară [103]. Importanța leziunii este determinată nu numai de prevalența acesteia, dar și de agravarea evoluției [19]. În ultimii 10-15 ani esofagitele de reflux grave sunt diagnosticate de 2-3 ori mai frecvent [19, 99]. La 10-20% pacienți cu esofagită de reflux se dezvoltă esofagul Barrett, care este o maladie precanceroasă. În plus, s-a constatat că în geneza unor afecțiuni otorinolaringologice și pulmonare un loc important îl ocupă BRGE [19, 99, 104, 141].

Analizele sistematice sunt deseori limitate, deoarece nu țin cont de utilizarea medicamentelor antisecretoarii, care ar putea masca simptomele BRGE. Deoarece utilizarea acestor medicamente a crescut, adevărata prevalența a BRGE (inclusiv tratate și netratate) poate fi mai mare decât estimările menționate anterior [153].

Nu există predilecție pentru unul din sexe, totuși în unele studii se constată o prevalență a BRGE semnificativ mai mare printre femei, comparativ cu bărbații. BRGE poate apărea la orice vârstă, dar mai frecvent este diagnosticată la vârsta de peste 40 de ani [7].

În pofida prevalenței înalte a BRGE în țările occidentale, o mare parte din persoanele cu simptome (65%) nu consultă un medic și practică automedicație [103]. Cheltuielile anuale totale (directe și indirecte) în SUA, atribuite managementului BRGE, se estimează la peste 14 miliarde dolari SUA, inclusiv circa 60% - pentru achiziționarea medicamentelor [145].

Potrivit cercetărilor străini, 44% dintre americani prezintă cel puțin 1 dată pe lună pirozis și zilnic - 7% [22]. 13% din populația adultă din SUA recurg la antiacide de două sau mai multe ori pe săptămână, iar 1/3 - o dată pe lună. Cu toate acestea, doar la 40% tabloul clinic era atât de pronunțat, încât au necesitat consultul medicului [22]. În Franța, BRGE este una dintre cele mai răspândite afecțiuni ale tractului digestiv [22], iar în SUA, simptomele bolii sunt constatate la circa 60 milioane de oameni, inclusiv peste 25 de milioane de adulți prezintă pirozis cel puțin o dată pe săptămână [131].

Așadar, studiile realizate în diferite țări au constatat valori înalte, dar și deosebiri semnificative ale incidenței și prevalenței BRGE: indicatori semnificativ mai mari s-au constatat în America de Nord și Europa, comparativ cu țările din America de Sud, India, Africa și Orientul Mijlociu. Aceste diferențe epidemiologice ale BRGE în diferite regiuni ale lumii reflectă atât stilul de viață, tradițiile culturale și obiceiurile alimentare, cât și diversele metode și criterii utilizate pentru diagnosticul BRGE [49, 120, 124].

În raport cu prezența leziunilor endoscopice, se delimitează două forme de BRGE [19, 90, 103, 177]:

1. BRGE endoscopic-negativă sau non-erozivă, cea mai frecventă formă (circa 60%), cu absența semnelor de esofagită sau cu semne de esofagită catarală de reflux și evoluție favorabilă.
2. BRGE endoscopic-pozitivă sau erozivă prezintă modificări endoscopice la nivelul esofagului distal - eroziuni, ulcere, stenoze sau esofag Barrett. Prevalența acestei forme a BRGE constituie 5,8% din populație și 30% din pacienții cu BRGE. La 10% pacienți este determinat esofagul Barrett.

Evaluarea endoscopică a esofagului pentru determinarea prezenței sau absenței BRGE, precum și în scopul evaluării gravității acesteia este crucială pentru formularea deciziilor cu privire la managementul pacientului și pronosticul afecțiunii. Severitatea leziunilor endoscopice a BRGE se apreciază după câteva clasificări. Clasificarea, propusă în anul 1978 de M.Savary și G.Miller, descrie 4 grade de exprimare a modificărilor mucoasei [27]:

- Gradul 0. Tablou endoscopic negativ.
- Gradul I. Eroziuni singulare sau hiperemie inflamatoare, neconfluente.
- Gradul II. Eroziuni multiple, confluențe, necircumferențiale.
- Gradul III. Eroziuni, ulceratii circumferențiale.
- Gradul IV. Complicații: ulcer peptic, strictură peptică, esofag Barrett.

Ulterior, clasificarea a suportat o multitudine de modificări care contribuiau la erori în estimarea și compararea stadiilor bolii [20].

Actualmente, pentru utilizare în practica medicală în scopul evaluării aspectului endoscopic și gradului de severitate a esofagitei de reflux este recomandată clasificarea adoptată în 1994 la Congresul Mondial de Gastroenterologie din Los Angeles. Sistemul de clasificare Los Angeles, publicat în forma sa finală în 1999, este cel mai frecvent și simplu utilizat, cel mai validat și reproductibil și include 4 stadii de modificări ale mucoasei porțiunii inferioare a esofagului [9, 19, 27, 150, 155]:

Stadiul A. Una sau mai multe eroziuni sub 5 mm lungime, situate pe crestele pliurilor și nu se extind între pliurile mucoasei (figura 1.1a).

Stadiul B. Una sau mai multe eroziuni peste 5 mm lungime, situate pe crestele pliurilor ce nu se extind între pliurile mucoasei (figura 1.1b).

Stadiul C. Eroziuni multiple, dintre care unele se extind între pliurile mucoasei și cuprind mai puțin de 75% din circumferința esofagiană (figura 1.1c).

Stadiul D. Eroziuni multiple, dintre care unele se extind între pliurile mucoasei și cuprind mai mult de 75% din circumferința esofagiană (figura 1.1d).

Însă, această clasificare nu caracterizează complicațiile BRGE (stenoza esofagiană, ulcerul esofagian, esofagul Barrett). Din aceste considerente, la momentul actual tot mai frecvent este utilizată clasificarea Savary-Miller (1978) în modifiția Carrison (1996) [19]:

- | | |
|-------------|---|
| Gradul 0. | Absența semnelor de reflux-esofagită. |
| Gradul I. | Eroziuni singulare (sau multiple) neconfluente cu eritem și, frecvent, cu exsudat, care ocupă sub 10% din circumferința porțiunii distale a esofagului. |
| Gradul II. | Eroziuni multiple, confluențe, care ocupă sub 10-50% din circumferința porțiunii distale a esofagului. |
| Gradul III. | Eroziuni multiple, care ocupă practic toată circumferința porțiunii distale a esofagului. |
| Gradul IV. | Complicații ale esofagitei de reflux: ulcer peptic, strictură peptică, esofag Barrett. |

Ultimii ani este larg utilizată o clasificare nouă a BRGE, clinico-endoscopică, aprobată la al IX-lea Săptămânal Gastroenterologic European din Amsterdam, care divizează BRGE în 3 stadii [150]:

1. Forma non-erozivă a BRGE.
2. Forma eroziv-ulceroasă a BRGE și complicațiile ei: ulcer și stenoză esofagiană.

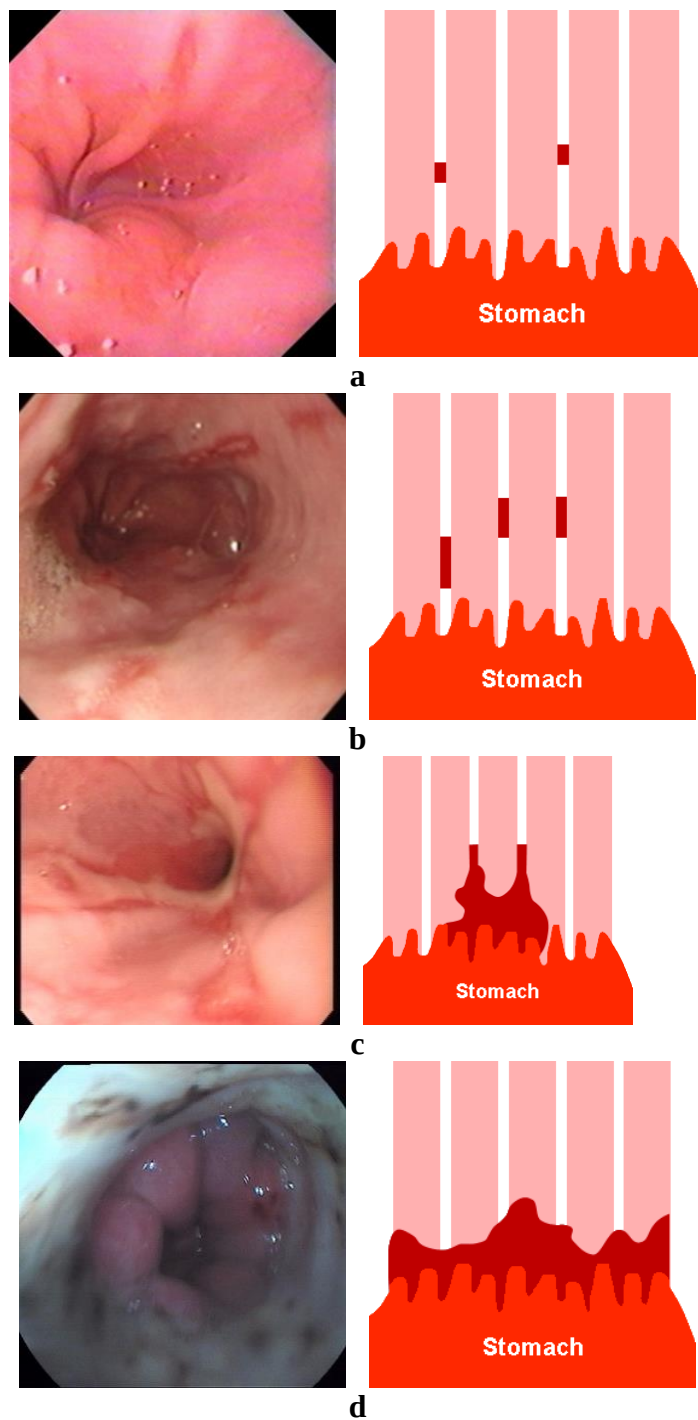


Figura 1.1. Clasificarea leziunilor endoscopice a BRGE (Los Angeles, 1994): stadiul A (a), stadiul B (b), stadiul C (c), stadiul D (d)

3. Esofagul Barrett care reprezintă o înlocuire progresivă a mucoasei scuamoase distale erodate cu epiteliu metaplazic.

Așadar, în opinia noastră nu există o clasificare clinică pentru medicul practician, care ar facilita instalarea diagnosticului și ar permite selectarea corectă a tratamentului. Ce trebuie să

întreprindă medicul pentru un pacient cu pirozis și absența modificărilor endoscopice? În acest caz este vorba de o formă ușoară sau de un rezultat bun al tratamentului BRGE?

Din acest motiv, considerăm necesar aplicarea în practica medicală a unei clasificări, bazată pe criterii clinice, endoscopice și morfologice, care include 3 forme în funcție de severitate: ușoară, medie și gravă. O clasificare similară a fost propusă în anul 1971 de Василенко В.Х. și coautorii [10].

Pacienții cu RGE relatează o alterare a stării de sănătate, a stării fizice, emoționale, sociale și profesionale, cu o scădere a capacității de muncă, calitatea vieții fiind afectată uneori mai sever decât la pacienții cu boală ulceroasă sau angină pectorală [41, 126, 132, 160, 175]. Calitatea vieții pacienților cu RGE este estimată prin utilizarea mai multor chestionare: Short-Form 36-Item (SF-36) Health Survey [41], Gastroesophageal Reflux Disease – Health Related Quality of Life (GERD-HRQL) [132], Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire [41, 138, 160], Frequency Scale for the Symptoms of GERD (FSSG) [101], Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) [140], ReQuest [38, 123].

Grupate schematic, simptomele BRGE pot fi împărțite în simptome tipice (pirozis, regurgitație acidă, eructație), simptome atipice (sialoree, gust metalic, durere toracică și/sau epigastrică), simptome de alarmă locale (disfagie, odinofagie, hemoragie digestivă superioară) sau generale (scădere ponderală, anemie, astenie) și simptome ale complicațiilor locale (stenoză peptică, ulcer esofagian, hemoragie, sindrom Barrett, adenocarcinom esofagian) sau extraesofagiene (disfonie, globus, tuse, laringită, astm bronșic, pneumonie de aspirație) [3, 75, 141, 185, 187].

Cele mai frecvente și specifice simptome, asociate cu BRGE, sunt pirozismul și regurgitația acidă, izolate sau asociate, apărute adeseori după mese abundente sau bogate în grăsimi. Deși sensibilitatea lor în diagnosticul BRGE este limitată (38% și, respectiv, 6%), specificitatea este înaltă (89% și, respectiv, 95%) [90, 91, 138, 170, 171].

Pirozismul, perceput ca o senzație de disconfort sau arsură retrosternală inferioară, care iradiază ascendent de la nivelul apendicelui xifoid către regiunea cervicală [1, 35, 90, 137], apare, prin stimularea chemoreceptorilor, la 75-98% din pacienți. Simptomul apare frecvent postprandial, în clinostatism sau la flexia anterioară a trunchiului (semnul șiretului). Sugestiv pentru diagnostic este pirozismul care apare repetat, cel puțin 2 zile pe săptămână, și care afectează calitatea vieții pacientului [27, 171].

Patogeneza pirozismului în BRGE non-erozivă este determinată de 3 factori principali: hipersensibilitatea esofagiană viscerală, contracțiile esofagiene persistente și rezistența tisulară anormală [34, 44, 125].

Regurgitația reprezintă refluarea conținutului gastric/esofagian în faringe și cavitatea bucală, fără efort, fără greață sau contractură abdominală, care apare în condiții similare, dar mai ales noaptea în decubit dorsal [35, 90, 137, 171]. De la 48% până la 91% pacienți cu BRGE acuză regurgitație [171].

Durerea retrosternală și odinofagia sunt simptome mult mai rar întâlnite. Durerea retrosternală, localizată în treimea inferioară a sternului sau procesul xifoid, care apare prin stimularea mecanoreceptorilor, creează deseori probleme de diagnostic diferențial cu patologia cardiacă, poate apărea izolat, neînsoțind pirozisul, predominant la ingestia de alimente iritante. *Odinofagia* (degluțiția dureroasă) apare foarte rar în cazul contracției spastice a SEI [30, 35, 90].

Disfagia (degluțiția dificilă) este un semn esofagian important, prezent la peste 30% din pacienții cu BRGE și produsă fie prin spasm, fie prin leziuni obstructive sau complicații ale esofagitei peptice (stenoze esofagiene, cancer asociat) [35, 90].

Simptomele extraesofagiene sunt destul de frecvente. Se estimează că 1/3 din pacienții cu BRGE pot avea simptome extraesofagiene. Durerea toracică non-cardiacă este simptomul extraesofageal cel mai frecvent (23,1%), urmată de disfonie (14,8%), bronșită (14,0%), astm (9,3%) și globus (7,0%). Conform unui prospectiv studiu (studiul ProGERD) din Europa, care a înrolat 6215 de pacienți cu pirozis, prevalența simptomelor extraesofageale a fost de 32,8% [36].

Într-un studiu sistematic al manifestărilor extraesofageale la pacienții cu BRGE s-a constatat următoarele. Tusea cronică, definită ca tusea cu durată de peste 8 săptămâni, și bronșita au fost documentate la 30-50% din pacienți cu BRGE. Circa 40-80% din pacienții astmatici prezintă BRGE, iar circa 35% dintre aceștea nu au simptome gastro-intestinale [75, 80].

Semnele respiratorii (dispnee, sufocarea nocturnă, crize de astm) [35, 75, 91, 137, 171] sau otorinolaringologice (laringită, parestezii faringiene, disfonie) [33, 35, 36, 141, 185] sunt datorate regurgitației conținutului acid refluat în esofag și, de aici, în zona faringo-laringiană și în arborele traheo-bronșic. Fenomenele, în majoritatea cazurilor, cedează atât tratamentului antireflux medicamentos, cât și tratamentului antireflux chirurgical al BRGE [33]. Repetarea episoadelor de reflux în arborele traheo-bronșic poate produce bronșite cronice obstructive, astm bronșic sau pneumonii acute situate, de predilecție, în lobul inferior drept [30, 35, 75, 141].

BRGE este o entitate clinică relativ frecventă în practica medicală și are un tablou simptomatic adesea polimorf. Majoritatea pacienților (70-80%) prezintă simptome ușoare și sporadice, nu se adresează medicului și se autotratează, de obicei, cu antiacide („refluxuri de telefon”). Circa 20-25% sunt pacienți cu esofagite de reflux, cu simptome mai accentuate sau permanente, dar fără complicații, care necesită tratament regulat („refluxuri ambulatorii”). Doar

un grup mic de pacienți (2-5%) cu complicații (ulcer peptic, hemoragie, stenoză peptică) necesită tratament spitalicesc („refluxuri spitalicești”) [19, 22].

Starea psihică și anxietatea modifică mult intensitatea simptomelor sau le poate chiar declanșa. Acestea afectează calitatea vieții bolnavului, care este proporțională cu frecvența simptomelor [132].

Unele studii au constatat că BRGE este mai gravă la persoanele cu simptome nocturne, comparativ cu persoanele cu simptome exclusiv sau preponderent diurne [52]. BRGE frecvent se asociază cu dereglări de somn [65, 171, 172]. Un sondaj național a demonstrat că 74% din persoanele cu BRGE (simptome cel puțin o dată pe săptămână) prezintă simptome pe timp de noapte [65,193,194].

Sunt câteva elemente conceptuale în BRGE necomplicată care merită să fie evidențiate [3, 19, 63, 168, 170]:

- clinica BRGE se bazează aproape exclusiv pe anamneză;
- nu există semne obiective în BRGE necomplicată;
- rareori există o concordanță între gravitatea afecțiunii și severitatea simptomelor, între severitatea simptomelor și modificările endoscopice, inclusiv cele morfologice ale sfîcterului cardiac, între severitatea simptomelor sau modificările endoscopice și diagnosticul histologic;
- există pacienți cu BRGE, care prezintă simptome tipice de reflux, dar fără pH-metrie pozitivă sau fără leziuni de esofagită.

Așadar, tabloul clinic la pacienții cu BRGE este relativ tipic, traducându-se prin regurgitări acide și pirozis cu caracter continuu sau discontinuu. Simptomele pot fi doar ocazionale, dar deseori omniprezente.

1.2. Mecanismele fiziopatologice ale bolii de reflux gastroesofagian

După cum s-a menționat anterior, în literatura de specialitate sunt diferite definiții ale BRGE, însă toți savanții unanim consideră RGE un patern patologic, cu expoziția excesivă a esofagului la refluatul gastric, principalul mecanism patogenetic al bolii [35, 44, 88, 89, 118].

În mod normal, organismul posedă o serie de mecanisme care împiedică refluxul prelungit și/sau frecvent al conținutului gastric în esofag. Periclitarea acestor mecanisme determină apariția RGE patologic [44, 62, 106, 118].

Fiziopatologia BRGE, fiind complexă și multifactorială, rămâne și la momentul actual studiată incomplet [62, 65, 106]. BRGE reprezintă o afecțiune motorie esofagiană care apare în urma relaxării inadecvate a SEI. Ulterior, leziunile apar ca urmare a dezechilibrului dintre factorii de agresiune din fluidul de reflux și factorii de apărare a mucoasei esofagiene [3, 44, 62, 118].

Cauzele BRGE sunt multiple și produc, în final, incompetența factorilor antireflux [5, 35, 44, 62, 106, 118]. Se descriu două mari cauze oportune care determină ineficiența mecanismului antireflux:

A. Cauze de ordin fiziologic [3, 19, 22]:

1. Scăderea presiunii SEI - cel mai important element al barierei antireflux. În condiții normale, presiunea SEI este de 15-35 mm Hg și nu dispare decât în momentul deglutiției [55, 62, 126].

Două tulburări principale sunt asociate cu RGE. Relaxările tranzitorii ale SEI (neprovocate de deglutiție) determină 80-100% din totalul episoadelor de reflux ale subiecților sănătoși și aproximativ 70% din cele ale pacienților cu BRGE [88, 89]. Reducerea tonusului SEI sub 6 mm Hg contribuie doar la 22% din episoadele de reflux [138].

Presiunea SEI poate fi redusă de factori medicamentoși (anticolinergice, aminofilina, nitriții, benzodiazepine, blocați ai canalelor de calciu), alimentare (cafea, ciocolată, grăsimi, ceapă, citrice, suc de roșii, produse mentolate), fumat, alcool (crește și secreția gastrică acidă) [62, 118, 126].

2. Scăderea motilității gastrice [55, 62, 126, 137] și malrotația intestinală [35] cu întârzierea golirii gastrice. Evacuarea gastrică întârziată apare la aproximativ 10-40% din pacienții cu BRGE [62, 126].

3. Afectarea *clearance*-ului esofagian de motilitatea esofagiană inefectivă [55, 62, 106, 118], conținutul gastric acid (buzunarul de acid - rezervor de acid netamponat în regiunea cea mai proximală a cardiei stomacului format după mese și disponibil pentru reflux ori de câte ori SEI este ineficient) [62, 106, 146, 169] sau chiar non-acid [62] refluat. Patru factori contribuie la *clearance*-ul esofagian: gravitația și peristaltica esofagiană, care determină propagarea bolusului alimentar, secreția salivară și esofagiană, care determină neutralizarea acidității intraluminale [19, 44, 62, 118]. *Clearance*-ul, împreună cu hidrocarbații din saliva înghițită, au rol de tampon asupra acidului refluat [19, 22, 44, 62]. Motilitatea esofagiană inefectivă este considerată o entitate specifică de tulburare primară a motilității esofagiene la pacienții cu BRGE [44, 62].

4. Mecanismele citoprotectoare esofagiene pot fi subclasificate în pre-epiteliale, epiteliale și post-epiteliale. Mecanismele pre-epiteliale sunt reprezentate de stratul de mucus,

stratul „aderent” de apă și concentrația de ioni bicarbonici de la suprafața celulelor epiteliale. Mecanismele epiteliale sunt reprezentate de barierele anatomice (membranele celulare și complexe intercelulare joncționale) și funcționale (mecanismele de apărare celulară împotriva agresiunii acide, mecanismele de reparare epitelială). Mecanismele post-epiteliale sunt reprezentate de calitatea fluxului sangvin al mucoasei și de bicarbonatul furnizat de sânge [19, 22, 44, 62].

B. Cauze de ordin mecanic [19, 22, 35, 106, 118]:

1. Hernia hiatală produce o scădere a tonusului SEI care favorizează refluxul. Persoanelor cu BRGE au hernie hiatală în aproximativ 75% din cazuri. Acest număr crește până la 90%, când hernia hiatală este asociată cu dezvoltarea esofagului Barrett [62, 126].

2. Creșterea presiunii intra-abdominale conduce la lărgirea hiatusului diafragmatic, explicând apariția RGE la gravide [14], obezi [126, 137], pacienți cu tumori abdominale gigante sau ascită. Concomitent cu creșterea dimensiunii hiatusului diafragmatic, semnificativ se reduce presiunea SEI și crește refluxul acid [39].

3. Lărgirea unghiului His, unghi dintre esofag și stomac, este, de obicei, foarte ascuțit ($<30^\circ$), determină formarea plicii Gubarev, care are rolul unei supape la intrarea în stomac. La obezi el se lărgeste și își pierde rolul fiziologic [137].

4. Relaxarea perei diafragmatice se produce când crește presiunea intra-abdominală sau volumul cavității toracice (emfizem). Hernia hiatală, care modifică topografic presiunea joncțiunii esofago-gastrice, poate crește susceptibilitatea la evenimentele de reflux, însă numai asocierea afectării presiunilor SEI și crurei diafragmatice reprezintă condiția reală de risc major pentru refluxul gastroesofagian.

5. Modificări ale țesutului conjunctiv (sclerodermia). Tulburările motorii esofagiene se datorează proceselor de fibroză și atrofie a musculaturii netede, așa-zisul “esofag de sticlă”.

În general, există trei regiuni critice: 1) anatomia și fiziologia joncțiunii esofago-gastrice, care poate predispune joncțiunea la reflux, 2) complianța mecanică a musculaturii joncțiunii esofago-gastrice, care este o bază fiziopatologică semnificativă, și 3) gradientul presional transsfincterian în perioada refluxului gastroesofagian.

Factorii anatomici care constituie barierele anti-reflux sunt: SEI, segmentul intra-abdominal al esofagului, pilierii diafragmatici, ligamentul freno-esofagian, rozeta de mucoasă și unghiul His ascuțit [19, 22].

Atât dezvoltarea și severitatea BRGE, cât și apariția complicațiilor nu constau în prezența sau absența refluxului, dar se corelează cu creșterea frecvenței și duratei acestuia, precum și cu perioada de contact și efectele nocive ale conținutului gastric asupra mucoasei

esofagiene [5]. Există o relație inversă, dependentă de volumul refluatului gastric, între pH-ul gastric și expunerea acidă a esofagului [92].

Efectul expunerii excesive de acid la pacienții cu RGE depinde de durata de contact a acidului refluat cu mucoasa esofagului proximal și de *clearance*-ul bolusului acid, dar nu numai de numărul de episoade de reflux acid [89].

Refluatul acid, care acționează asupra epiteliului scuamos, declanșează inflamație. Dacă inflamația nu este severă, pacientul nu va progresa dincolo de BRGE non-erozivă. În cazul în care se produce un proces inflamator concludent, cu eliberarea mediatorilor chimici care produc disfuncție neuromusculară și reducerea presiunii în SEI cu amplificarea refluxului, și, ca urmare a *clearance*-ului întârziat, deprecierea peristaltismului cu prelungirea contactului acid. Ambele aceste efecte contribuie la o expunere mai îndelungată și un prejudiciu mai mare a refluatului acid, care rezultă în inflamație și disfuncție neuromusculară mai mare, până la boala erozivă [130, 181].

Mai multe episoade de reflux acid se constată în forma erozivă a BRGE, comparativ cu forma non-erozivă, iar episoadele de reflux non-acid sunt similare în ambele forme ale bolii. Această observație ar susține ideea că refluxul non-acid este mai puțin dăunător pentru mucoasa esofagiană decât refluxul acid [50]. Conform altei opinii, combinația de acid și bilă în refluat ar putea fi responsabilă pentru modificări ale mucoasei esofagiene mai severe, care, probabil, contribuie la dezvoltarea ulcerărilor mucoasei și deteriorarea funcției esofagiene [128].

Totodată, persistența simptomelor de reflux la pacienții care administrează doze duble de IPP este asociată, în primul rând, probabil, cu refluxul non-acid. Au fost sugerate diverse mecanisme care explică apariția pirozisului și eșecul IPP la pacienții cu BRGE non-erozivă, cele mai relevante fiind refluxul non-acid, hipersensibilitatea esofagiană viscerală și comorbiditatea psihologică [34, 44, 125].

Studiile experimentale, clinice și imunohistochimice arată că acidul și bila de reflux sunt crescute la pacienții cu BRGE, sunt factor-cheie în patogeniza esofagului Barrett și sunt, posibil, asociate cu dezvoltarea adenocarcinomului esofagian [93].

Prin urmare, factori de risc tradiționali pentru BRGE includ vârsta, sexul masculin, rasa alba, factorii de stil de viață (dieta săracă, lipsa de activitate fizică, tabagismul, consumul de alcool), factorii metabolici, infecția cu *Helicobacter pylori* și obezitatea, în special centrală [32, 59, 153, 144, 181]. Deși, studiile epidemiologice nu indică o creștere a prevalenței BRGE cu vârsta, la persoanele în etate, populație care este în creștere permanentă în țările dezvoltate, modificările fiziologice esofagiene predispun la dezvoltarea mai frecventă a BRGE, a formelor mai severe, mai avansate și a complicațiilor, comparativ cu persoanele mai tinere [32, 40].

Așadar, BRGE este o afecțiune multifactorială și complexă. Leziunile mucoasei esofagiene sunt determinate de creșterea factorilor de agresiune: nocivitatea fluidului de reflux (acid clorhidric, pepsină, acizii biliari, enzimele pancreatice) și ineficiența factorilor de apărare (trei linii de apărare ale mucoasei esofagiene: barierele anatomice anti-reflux, *clearance*-ul luminal esofagian și rezistența tisulară) [117]. Tranziția de la reflux fiziologic tranzitoriu la BRGE este condiționată de un număr de factori anatomici și fiziologici, în cadrul cărora, rolul primordial este deținut de integritatea anatomică și funcțională a SEI.

Metabolismul NO și polimorfismul genetic al sintazelor oxidului nitric. În pofida progreselor în studiul BRGE, multe aspecte ale acestei leziuni sunt insuficient cercetate [94], în special mecanismele patogenetice ale NO în dezvoltarea și progresarea BRGE [85].

NO este o moleculă importantă de semnalizare care acționează în aproape toate țesuturile pentru a regla o gamă largă de procese celulare și fiziologice [68]: sistemul nervos central și imun, tractul gastrointestinal, cardiovascular, respirator și urogenital [72]. Rolul său a fost descoperit de mai multe grupuri de cercetători, în încercarea de a depista agentul responsabil pentru relaxarea vaselor sangvine și reglarea tonusului vascular. Însă, cinetica, rolului fiziologic și evaluarea funcției endoteliale a NO încă nu sunt cunoscute pe deplin [72].

În organism NO rezultă din reacția de transformare a L-argininei în L-citrulină, proces catalizat de NOS [17, 25, 68, 111, 158]. Produsele finale ale NO în organism, formate prin reacția de oxidare, sunt nitriții (NO_2) și nitrații (NO_3) [25, 102].

Astfel, capacitatea NO de a acționa ca un regulator fiziologic sau un agent posibil toxic poate fi cauzată de prezența și activitatea izoformelor de NOS [21, 102]. Până în prezent au fost identificate patru tipuri de NOS: endotelială (eNOS, NOS3), neuronală (nNOS, NOS1), mitocondrială (mtNOS) și inductibilă (iNOS, NOS2). Sintazele NO sunt expresia genelor NOS1, NOS2 și NOS3. Primele două izoforme, eNOS și nNOS, sunt constitutive în celulele organismului, cea de-a treia (iNOS) este indusă în condiții inflamatorii prin citokine și endotoxine. Activitatea formelor constitutive de NOS depinde de concentrația de Ca^{2+} și calmodulină. eNOS și nNOS sintetizează NO ca răspuns la creșterea concentrației de Ca^{2+} intracelular, iar în situațiile de stres, își îndeplinesc funcția și independent de Ca^{2+} intracelular. iNOS este independentă de Ca^{2+} intracelular și este reglată de expresia genei NOS2 [17, 25, 68, 95, 102, 111].

Mecanismul de acțiune a NO este definit de posibilitatea acestuia de a pătrunde cu ușurință prin membranele celulare, reactivitatea mare și reacționarea cu multe substraturi. NO are un rol important în acțiunea citotoxică a macrofagelor, relaxarea mușchilor netezi și a vaselor

sangvine ale tractului gastro-intestinal, transportul de oxigen etc. [490, 493]. Efectul NO asupra celulelor musculaturii netede vasculare este deosebit de complex - scade proliferarea și motilitatea celulară și produce vasodilatație [17, 25, 68, 85, 102, 111].

Rolul NO în reglementarea motilității gastro-intestinale este determinată de prezența NOS în neuronii care inervează tractul gastro-intestinal. Stimularea neuronilor este însoțită de sinteza NO, care pătrunde în stratul muscular și activează sinteza cGMP (cyclic guanosine monophosphate). Creșterea nivelului de cGMP duce la scăderea nivelului de calciu în celule, diminuarea legăturii dintre miozină și actină și relaxarea celulelor musculare netede [25, 111].

Așadar, cele mai importante funcții fiziologice ale NO în sistemul digestiv sunt: controlul tonusului vascular, participarea la transmiterea impulsurilor nervoase și asigurarea funcțiilor motorii gastro-intestinale [111].

Se presupune, că una din cele mai importante verigi în mecanismul de producere și de evoluție a BRGE, afecțiune cu o patogenie complexă multifactorială, este dereglarea metabolismului NO [94].

SEI este alcătuit din mușchi netezi și este inervat de fibre vegetative parasimpatice excitatorii și inhibitorii. Sfincterul rămâne închis datorită tonusului intrinsec miogenic care este modulată de nervi excitatori și inhibitori. SEI se deschide ca răspuns la activitatea nervilor inhibitori. Neurotransmițătorul neuromuscular al nervilor excitatori este acetilcolina, iar neurotransmițătorii nervilor inhibitori sunt peptidul intestinal vasoactiv și NO [143].

În normă, tonusul SEI este în limitele 15-35 mm Hg, iar numărul relaxărilor spontane nu trebuie să depășească 50 de episoade (de obicei 20-30) în 24 de ore cu o durată de 5-30 secunde [19, 22]. Studiile confirmă reducerea tonusului SEI, care corelează cu gravitatea BRGE, și creșterea semnificativă a numărului de episoade de relaxare spontană a SEI (până la 200-400 în 24 de ore) [20].

În ultimii ani a fost confirmat rolul important al relaxărilor spontane ale SEI, care apar tranzitoriu în timpul zilei. Mecanismele fiziopatologice ale acestora încă nu sunt clare [22]. Posibil, relaxările spontane ale SEI sunt determinate de colecistochinină, care stimulează sinteza NO [43], de dereglările acțiunii colinergice sau de creșterea acțiunii de inhibiție a neurotransmițătorului NO [22]. În plus, NO dereglează și motilitatea esofagiană, reducând frecvența și amplitudinea peristaltismului primar [25]. Cauzele relaxărilor spontane pot fi dereglările peristaltismului esofagian (dischinezii esofagiene), meteorismul, boala ulceroasă, colecistita cronică, staza duodenală etc. [22].

NO participă și în reglarea activității SEI [25,195]. NO endogen este implicat, cel puțin parțial, în reglementarea fiziologică a motilității porțiunii distale a esofagului și SEI [97].

Studiul particularităților metabolismului și rolului NO în apariția dereglărilor motorii și neuroreglatorii la pacienții cu BRGE a constatat o diferență statistic semnificativă între indicatorii metabolismului NO și severitatea manifestărilor clinice și endoscopice ale BRGE. La pacienții cu esofagită de reflux s-a constatat creșterea concentrației de nitriți în serul sanguin ($5,3 \pm 0,4$ mg/l) și majorarea excreției cu urina a anionilor de nitriți în 24 de ore ($16,8 \pm 1,1$ mg/24 ore), comparativ cu grupul de control ($4,25 \pm 0,23$ mg/l și $13,5 \pm 0,62$ mg/24 ore, respectiv) [89]. În plus, s-a constatat o corelare pozitivă între severitatea pirozisului și indicatorii de excreție a anionilor de nitriți ($r=0,43$, $p=0,032$) la pacienții cu esofagită de reflux de gradul 2 și 3 conform clasificării Savary-Miller [23].

Cercetările morfofuncționale au depistat asocierea formei non-erozive a BRGE cu hiperplazia celulelor esofagiene imunopozitive la NOS, iar forma erozivă a BRGE - cu creșterea numărului de celule esofagiene imunopozitive la NOS, endotelina-1 și melatonină. S-a determinat o legătură directă între gravitatea esofagitei și numărul de celule esofagiene imunopozitive la NOS și endotelina-1 (respectiv, $r=0,75$ și $r=0,68$). Nivelul pH în esofag este în dependență inversă de cantitatea NOS și endotelinei-1 (respectiv, $r=-0,62$ și $r=-0,6$) și în dependență directă de numărul celulelor esofagiene calretinin-imunopozitive ($r=0,58$) inversă din celulele imunopozitive esofagiene. Severitatea modificărilor distrofice ale epiteliului în forma erozivă a BRGE este în relație strânsă cu numărul celulelor esofagiene imunopozitive la NOS ($r=0,64$) și endotelina-1 ($r=0,63$). Astfel, forma erozivă a BRGE se formează la reducerea nivelului de pH în esofag, creșterea densității numerice a celulelor esofagiene care produc NOS, melatonină și endotelina-1 și hipoplazia celulelor esofagiene care produc calretinina [26].

În studiile experimentale recente s-a determinat rolul sistemului serotoninergic în dezvoltarea afecțiunilor gastrointestinale [112] și a genei fosfolipazei secretorii A_2 în modificările esofagiene determinate de RGE [37]. Ulcerul gastroduodenal experimental a fost reprodus prin injecția de serotonină. Au fost induse, de asemenea, BRGE și refluxul duodenogastral [112].

Prezența fosfolipazei secretorii A_2 este necesară pentru hiperplazia precoce a mucoasei esofagiene, expuse conținutului gastroduodenal. Expresia fosfolipazei secretorii A_2 este crescută de refluxul gastroduodenal, amplificând rolul său de mediator decisiv al hiperplaziei precoce a mucoasei [37].

Secreția de mucină la pacienții cu esofagită de reflux este afectată considerabil. Creșterea secreției de mucină esofagiană la pacienții care administrează rabeprazol este un efect esofagoprotectiv [157]. Mai mult, profilul de expresie a genelor mucinei (glicoproteină secretată de către celulele speciale endoteliale - mucipare) în mucoasa esofagiană este influențată de pH-ul

și compoziția refluatului gastro-esofagian. Studiile ulterioare vor explica răspunsul acestor gene la refluxul acid și biliar, rolul lor în etiologia leziunii mucoasei în refluxul gastro-esofagian [151].

Inducerea NHE-1 (Na/H exchanger-1), o proteină din membrana celulară a tuturor țesuturilor organismului care realizează schimbul transmembranar al ionilor extracelulari de Na^+ în ioni intracelulari de H^+ , este reglementată printr-o interacțiune posibilă a receptorilor de histamină. Posibil, refluxul acid induce NHE-1 pentru alcalinizarea spațiului intracelular și acidifierea spațiului extracelular, ambele fiind în stare de a provoca leziuni tisulare care conduc la BRGE. Astfel, inducerea NHE-1 și a activității pompei de sodiu ar putea fi un mecanism care se află la baza patogeniei BRGE și sugerează o inhibiție a NHE-1 în tratamentul BRGE [164].

Așadar, în ultimele decenii au fost obținute rezultate ce indică rolul patogenetic al NO în dezvoltarea și progresarea BRGE. S-a determinat interrelația tabloului clinic și a stadiului endoscopic al bolii cu metabolismul NO [23]. NO și celulele nervoase, în care acesta este prezent în calitate de mediator, au un rol important în patogeneza BRGE [25].

După cum s-a menționat anterior, BRGE reprezintă un grup eterogen de tulburări atribuite unei varietăți de cauze genetice și de mediu [67, 122]. S-a demonstrat că gemenii monoziгоți sunt, posibil, mai concordanți privind simptomele BRGE, comparativ cu gemenii dizigoți. Aceste rezultate indică o contribuție genetică substanțială în etiologia BRGE [48, 122]. S-a calculat, că influențele genetice ating cota de circa 30% din riscul total al BRGE [48]. Mai mult, rudele pacienților cu esofagul Barrett sau cu adenocarcinom esofagian sunt mai predispuși să prezinte simptome ale BRGE, decât rudele de control (ale soțului/soției), sugerând semnificația riscului genetic privind declanșarea BRGE [149].

Modelările genetice ne sugerează că jumătate din responsabilitatea pentru BRGE se datorează mai multor efecte genetice mici, care au stimulat și stimulează cercetările genelor responsabile și elaborarea noilor algoritme de tratament [122].

Studiile genetice au identificat mai multe forme de BRGE transmise ereditar. Gena BRGE1, legată de BRGE severă la copii, este localizată pe cromosomul 13q14 într-un interval de 13-centiMorgan [84]. Analizele ulterioare au redus mărimea estimată a intervalului până la 9-centiMorgan, flancat de markerii CAGR1 (MAB21L1) și D13S263 [83]. Gena BRGE1 de pe cromosomul 13q14 ar putea fi situată în apropierea locusurilor SNP160 sau SNP168 [82].

Un alt studiu, efectuat în Australia, a constatat o asociere a neuropatiei senzoriale ereditare ușoare cu tuse cronică și RGE [165]. Gena, responsabilă de această afecțiune, are un interval de 3,42-centiMorgan, se află pe cromozomul 3p24 și este flancată de markerii D3S2336 și D3S1266 [96].

Parapareză spastică cu amiotrofie și BRGE, o altă formă de afecțiune transmisă ereditar, este legată de cromozomul 10q23.3-q24.2 într-o regiune de 12-centiMorgan [162].

S-a studiat asociația între polimorfismul interleuchinei 1b și esofagita de reflux. Interleuchina 1b este o citochină proinflamatorie care are un rol important în inițierea și amplificarea răspunsului inflamator, este un inhibitor puternic al secreției de acid gastric și pepsinogen. Alelele interleuchina-1b-511T și interleuchina-1b-31C, localizate pe cromozomul 2q, au fost asociate cu esofagita de reflux la pacienții care prezentau hiperaciditate, independent de statusul infecției cu *Helicobacter Pylori* [67].

Ciclooxigenaza-2 este o enzimă cheie cu un nivel crescut în țesuturile inflamate cronic și în tumorile gastrointestinale. Enzima este responsabilă pentru dezvoltarea mai multor afecțiuni inflamatorii care pot duce la cancer. Modificările în expresia ciclooxigenazei-2 mRNA apar independent de semnele endoscopice sau histologice ale BRGE la nivelul epiteliului scuamos al esofagului distal, expus refluatului acid. Expresia genei ciclooxigenaza-2 este majorată de 5 ori în esofagul Barrett și de 16 ori în adenocarcinomul esofagian, comparativ cu esofagul normal la persoanele sănătoase. Mai mult, se sugerează ca expresia crescută a acestei gene să fie folosită ca un biomarker pentru detectarea dezvoltării adenocarcinomului esofagian legat de metaplazia Barrett.

Cu toate acestea, creșterea precoce semnificativă a expresiei ciclooxigenazei-2 în BRGE și creșterea ulterioară în dezvoltarea consecutivă a metaplaziei – displaziei – adenocarcinomului esofagian este încă necunoscută [42, 67].

Studiile genetice au determinat importanța genei NOS1, îndeosebi a polimorfismelor 1173C/T și 276C/T, în geneza dermatitei atopice și hipersensibilității în astmul bronșic [29]. În pofida absenței unei asocieri semnificative între polimorfismul NOS1 și schizofrenie, unele studii confirmă contribuția genei NOS1 la riscul genetic al schizofreniei [167].

iNOS (NOS2) este transcrisă ca răspuns la mulți stimuli, inclusiv la citochinele proinflamatorii și agenții patogeni [95, 178]. Polimorfismele genei NOS2 sunt luate în considerare în patogeniza diabetului zaharat, bolilor autoimune, neoplaziilor (inclusiv gastrice), tulburărilor atopice, precum și în susceptibilitatea la infecții [69, 71]. S-au constatat relații asociative a polimorfismelor genei NOS2 - G-954C [21, 29] și CCTTTn [29] - cu riscul de dezvoltare a bolilor cardiovasculare și astmului bronșic.

Defectele genetice NOS2A în ambele funcții reglatorii reglatorii, de transcripție și posttranscripție, pot contribui la susceptibilitatea pentru dezvoltarea tuberculozei [69]. Polimorfismele NOS2A sunt asociate cu astmul bronșic de novo la adolescenți [86].

Până în prezent, două polimorfisme NOS2 (G-954C și CCTTTn) se cunosc a fi asociate cu severitatea bolii în populația pacienților cu malarie [57]. În populația endemică cu malarie asimptomatică, polimorfismul CCTTTn nu influențează în mod independent transcrierea NOS2 *in vivo* [51, 108]. Prezența legăturii dintre polimorfismele G-954C și CCTTT₈ a fost asociată cu protecția împotriva hiperparazitemiei, în timp ce legătura dintre polimorfismele C-1173T și CCTTT₁₃ s-au dovedit a fi asociate cu cazurile mai fatale [51]. În plus, polimorfismele NOS2 (G-954C și CCTTT₈) pot fi un factor de risc al lupusului sistemic eritematos [127].

Polimorfismele NOS2 (C-1173T) se asociază cu protecția a două sindroame severe de malarie în anumite circumstanțe [108]: malaria cerebrală și anemia severă în malarie [78]. Polimorfismul C-1173T se asociază cu creșterea nivelului de nitriți și nitrați la copiii sănătoși [108]. Heterozigoții cu polimorfismul genei NOS2 (G-954C), de asemenea, cresc producerea de NO [100], protejează împotriva malariei [100] și au o incidență semnificativ mai mică de malarie [135]. Polimorfismele NOS2 (276C) nu influențează susceptibilitatea pentru malaria cerebrală [56].

Astfel, rezultatele studiilor sugerează că relația dintre polimorfismele genei NOS2 și severitatea malariei este mult mai complexă decât cea descrisă anterior.

Mai mult, polimorfismele NOS2 (CCTTTn) sunt asociate, pot fi factori de risc și pot fi implicate în etiopatogenia tuberculozei [69], cancerului urotelial [163], în susceptibilitatea pentru artrita reumatoidă [70], demenție [182], boala Parkinson [74], boala inflamatoare intestinală [115], tulburările atipice (hipersensibilitate precoce, specifică omului, cu predispoziție spre anumite manifestări alergice) [98], procesul inflamator de polipoză nazală [136]. Pe de altă parte, în unele studii s-a constatat efectul protector al alelei CCTTTn (NOS2A) în scleroza multiplă [114] și polineuropatie în diabetul zaharat de tipul I [16].

NO, produs de eNOS, codificată de gena NOS3, este cel mai puternic vasodilatator endogen și relația sa cu bolile cardiovasculare este evidentă [6, 21]. O meta-analiză a efectului polimorfismelor genetice NOS3, cerceat în 28 de studii, susține implicarea genei NOS3 în patogenia nefropatiei diabetice [186]. Dimpotrivă, polimorfismele T-786C (eNOS) nu sunt asociate cu afecțiunile cardiovasculare [119] și cu riscul de cancer mamar [105].

Așadar, această discordanță de rezultate privind rolul polimorfismelor genelor NOS în morbiditate poate reflecta problemele în studiul de replicare, cum ar fi diferența de populație în fiecare eșantion, fapt care impune necesitatea continuării acestor cercetări în diverse populații etnice.

1.3. Diagnosticul și evoluția în boala de reflux gastroesofagian

BRGE este o problemă importantă în țările occidentale. Deși incidența acesteia este mai scăzută în Asia, incidența este în creștere și, prin urmare, o strategie pentru diagnosticarea BRGE are importanță la nivel mondial [170]. Diagnosticul BRGE este, în primul rând, unul clinic. În pofida unei game largi de teste de diagnostic disponibile, nici unul nu este considerat ”standard de aur” [63, 90]. Cele mai utilizate explorări paraclinice în practica medicală curentă, necesare pentru evaluarea RGE, sunt următoarele.

Un progres semnificativ a fost obținut în diagnosticul și tratamentul BRGE. În anul 1994 în Los-Angeles a fost aprobată clasificarea esofagitei de reflux, acceptată de medicii endoscopiști și medicii gastroenterologi. Implementarea pH-metriei a contribuit la diagnosticarea bolii în perioada, când la explorarea endoscopică încă nu se decelează modificări vizibile ale mucoasei esofagiene. Aplicarea pe scară largă în practica clinică a noilor preparate medicamentoase (blocații receptorilor H_2 , IPP, prokinetice) a lărgit semnificativ posibilitățile de tratament al BRGE, chiar și în cazurile grave. Au fost elaborate indicații clare pentru tratamentul chirurgical al BRGE [19].

Endoscopia digestivă superioară - metodă rapidă, sigură, cu înaltă sensibilitate și specificitate în afirmarea unui diagnostic de RGE [46, 152, 169, 170], dar invazivă, uneori dificil de suportat și cu contraindicații relative și absolute care trebuie luate în calcul la fiecare pacient [1, 19].

Explorarea se efectuează în special la bolnavii ce nu răspund la un tratament corect sau în prezența unor simptome esofagiene supărătoare și persistente, dar, mai ales, când avem durere sau disfagie, pentru a identifica complicațiile RGE. Economii semnificative pot fi obținute prin utilizarea timpurie a endoscopiei superioare și pH-manometriei [90].

Endoscopia digestivă superioară va releva sau va exclude eventualele leziuni esofagiene (esofagită, stenoză esofagiană, esofagul Barrett), va pune în evidență hernia hiatală, o leziune gastroduodenală asociată sau chiar cauzatoare de simptome (figura 1.2, 1.3) [1, 90].

Biopsia endoscopică a mucoasei esofagiene este o explorare complementară endoscopiei și nu este indicată pentru diagnosticul BRGE. Ambele examene ar crește procentul depistării esofagitelor peptice la 82%, de la 68,1% endoscopic și 58,4% histologic [1].

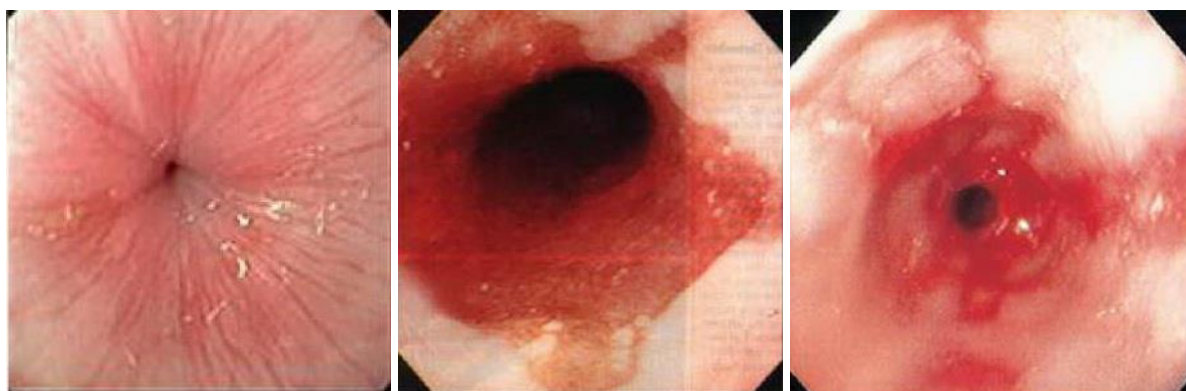


Figura 1.2. Endoscopie digestivă superioară: mucoasă esofagiană normală (A), leziuni de esofagită peptică (B) și stenoză peptică (C)



Figura 1.3. Endoscopie digestivă superioară: esofagită (A), ulcer esofagian (B), hernie hiatală (C) și esofag Barrett (D)

Evoluțiile recente în vizualizarea endoscopică (endoscopie cu mărire, cromoendoscopie, endomicroscopie, endocitoscopie etc.) permite în timp real și *in vivo* o identificare mai exactă a modificărilor mucoasei esofagiene [125].

PH-metria esofagiană monitorizată 24 de ore, de obicei ambulatorie, cu sau fără fir, evaluează pacientul în mai multe condiții fiziologice și pentru perioade lungi de timp, cuantifică BRGE și corelează episoadele de reflux cu tabloul clinic, este foarte utilă pentru a descoperi tipul de reflux (acid sau non-acid), durata refluxului, timpul petrecut de esofagul inferior la un pH sub 4,0 (acid) [77, 91, 147, 148].

În normă pH în esofag este de 5,5-7,0 [19, 20]. În BRGE refluarea în esofag a conținutului de acid gastric contribuie la micșorarea pH sub 4,0. Durata reducerii $\text{pH} < 4,0$ sau creșterii $\text{pH} > 7,0$ (variante alcalină) timp de 24 de ore nu trebuie să depășească 1 oră (sau 5% din 24 de ore) [19, 20, 35, 137]. În BRGE refluarea în esofag a conținutului de acid gastric contribuie la reducerea pH sub 4,0 de la 4 la 15 ore (sau 25-60% din 24 de ore) [20].

Conform recomandărilor practice ale Colegiului American de Gastroenterologie, durata nivelului anormal al pH care depășește 5,3% din timpul unei explorări are o sensibilitate de 74%

și o specificitate de 90% pentru diagnosticul de BRGE [77]. Pentru o explorare înregistrată 2 zile, sensibilitatea crește până la 100% și specificitatea se reduce la 85% [134].

Până nu demult, pH-metria era considerată „standardul de aur” în diagnosticul BRGE. În ultima perioadă acest fapt a fost contestat, metoda fiind insuficient de sensibilă pentru a reprezenta testul de diagnostic ideal în BRGE. Asocierea simptomelor caracteristice cu refluxul, determinat prin pH-metrie, crește sensibilitatea și valoarea metodei. Însă, testul nu poate fi realizat în toate centrele medicale, este invaziv, scump, fapt care îi limitează și mai mult posibilitățile [7].

Manometria esofagiană (manometria esofagiană de înaltă rezoluție) (figura 1.4), cuplată, de obicei, cu pH-metria esofagiană, permite o analiză mai pertinentă a esofagului și a sfincterelor esofagiene, identifică asocierea relaxării tranzitorii a SEI cu RGE, determină deficitele în funcția de barieră a joncțiunii esofago-gastrice care contribuie la RGE, corelarea hipomotilității esofagiene cu BRGE și identifică durerile toracice non-cardiace. Metoda nu este utilizată în practica curentă decât pentru precizarea diferitor tulburări de motilitate asociate refluxului, pentru evaluarea preoperatorie sau estimarea rezultatelor postoperatorii [1, 55, 142, 158].



Figura 1.4. Manometru esofagian

Impedanța esofagiană intraluminală este o metodă nouă, care prin monitorizarea modificărilor conductivității electrice, detectează refluxul acid și non-acid prin măsurarea fluxului retrograd de aer și de lichid în esofag. În prezent, metoda este întotdeauna folosită în combinație cu monitorizarea pH, numită pH-impedanță sau pH-impedanță intraluminală multicanal, și/sau cu manometria esofagiană [55, 142, 159, 156, 158].

Examenul radiologic baritat este o metodă non-invazivă, cel mai ușor de efectuat și nu necesită echipament sofisticat. Rolul principal al acestei metode este evaluarea anatomică a tractului gastro-intestinal superior. Metoda poate evidenția tulburările motorii esofagiene (acalazia, spasmul difuz esofagian), o eventuală stenoză esofagiană, o hernie hiatală în poziție Trendelenburg (figura 1.5) [1, 46, 90, 109125].

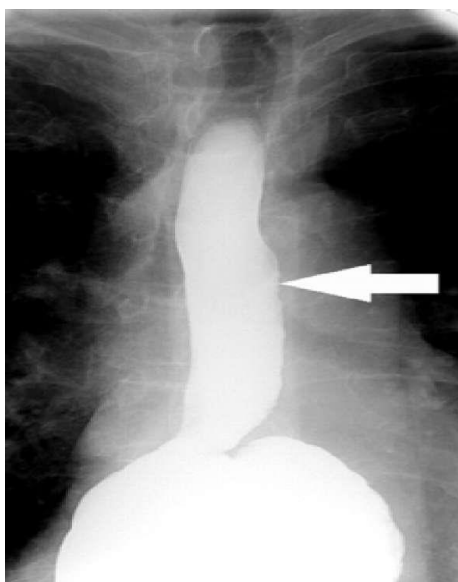


Figura 1.5. Examenul radiologic baritat:
hernie hiatală (săgeta)

Examenul radiologic este mult inferior examenului endoscopic în diagnosticul esofagitei și complicațiilor sale, nu evidențiază decât 15-20% din refluxurile existente, expune la radiații și aparatura este fixă.

Examenul histopatologic. Biopsia din mucoasa esofagiană afectată atestă diagnosticul de esofagită (figura 1.6). Concomitent cu datele clasice ale inflamației tubului digestiv (edem, vasodilatație, infiltrație cu polimorfonucleare în fazele active sau celule mononucleare), în BRGE se observă hipertrofia stratului bazal epitelial, alungirea papilelor către suprafața mucoasei, eroziuni, ulcerații [46, 90, 109, 169, 171].

Hipertrofia stratului bazal epitelial și alungirea papilelor reprezintă criteriile histologice clasice ale BRGE, descrise de Ismail Berghi în 1970 [171]. Biopsia poate evidenția displazia și metaplazia de mucoasă, elemente foarte importante pentru diagnosticul sindromului Barrett și adenocarcinomului esofagian (figura 1.7, 1.8) [107, 171].

Modificările histologice în esofagita de reflux pot fi severe (eroziuni și ulcerații epiteliale, infiltrat inflamator la nivelul mucoasei, infiltrație semnificativă cu polimorfonucleare și/sau eozinofile) sau blânde (hiperplazia stratului bazal epitelial, alungirea papilelor, creșterea

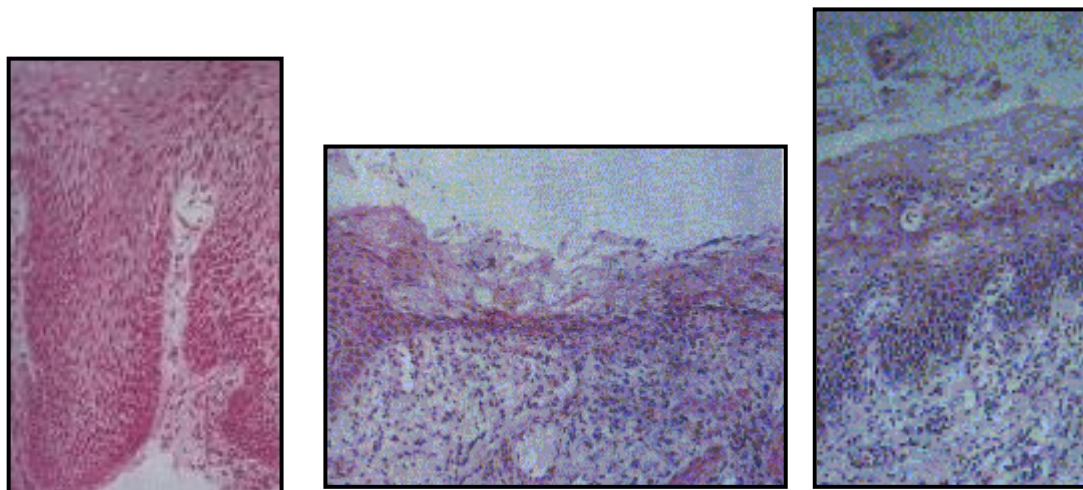


Figura 1.6. Aspecte histologice în esofagite (colorație Hematoxin-Eozină): esofagită cu leziuni minime, cu infiltrat inflamator în submucoasă și mucoasă și creșterea în lungime a papilelor consecutiv descuamării epiteliale (a), esofagită formă moderată (b), leziuni severe de esofagită cu prezența ulcerărilor la suprafața epitelului scuamos și infiltrat inflamator (c)

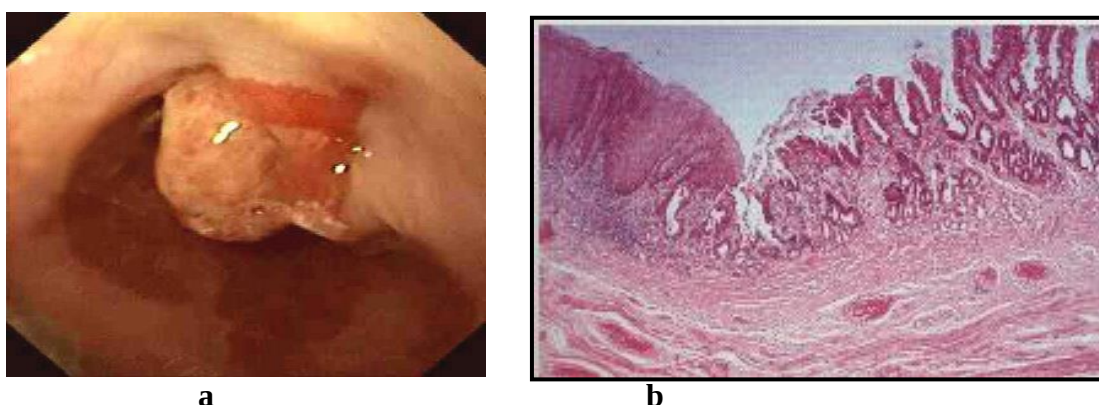


Figura 1.7. Esofag Barrett și adenocarcinom asociat (a), esofag Barrett - înlocuirea epitelului scuamos cu epiteliu vilos intestinal (colorație Hematoxin-Eozină) (b)

numărului de mitoze celulare epiteliale, modificări vasculare - vase dilatate sau „lacuri” vasculare la vârful papilelor, balonizarea celulelor epiteliale, dilatarea spațiului intercelular [166]. Dilatarea spațiului intercelular este determinată la microscopia electronică și indică existența procesului inflamator și dezintegrarea joncțiunilor intercelulare. Modificările histologice blânde (neaccentuate) sunt caracteristice și pentru BRGE non-erozivă [130, 171]. Leziunile sunt mai exprimate în BRGE erozivă, comparativ cu BRGE non-erozivă [116]. Există o asocieră între numărul de eozinofile intraepiteliale și pacienții cu BRGE sau disfagie, cel mai mare număr de eozinofile determinându-se la pacienții cu simptom primar de disfagie [166]. Sensibilitatea modificărilor histopatologice pentru diagnosticul BRGE constituie 80%, iar specificitatea 85% [116].

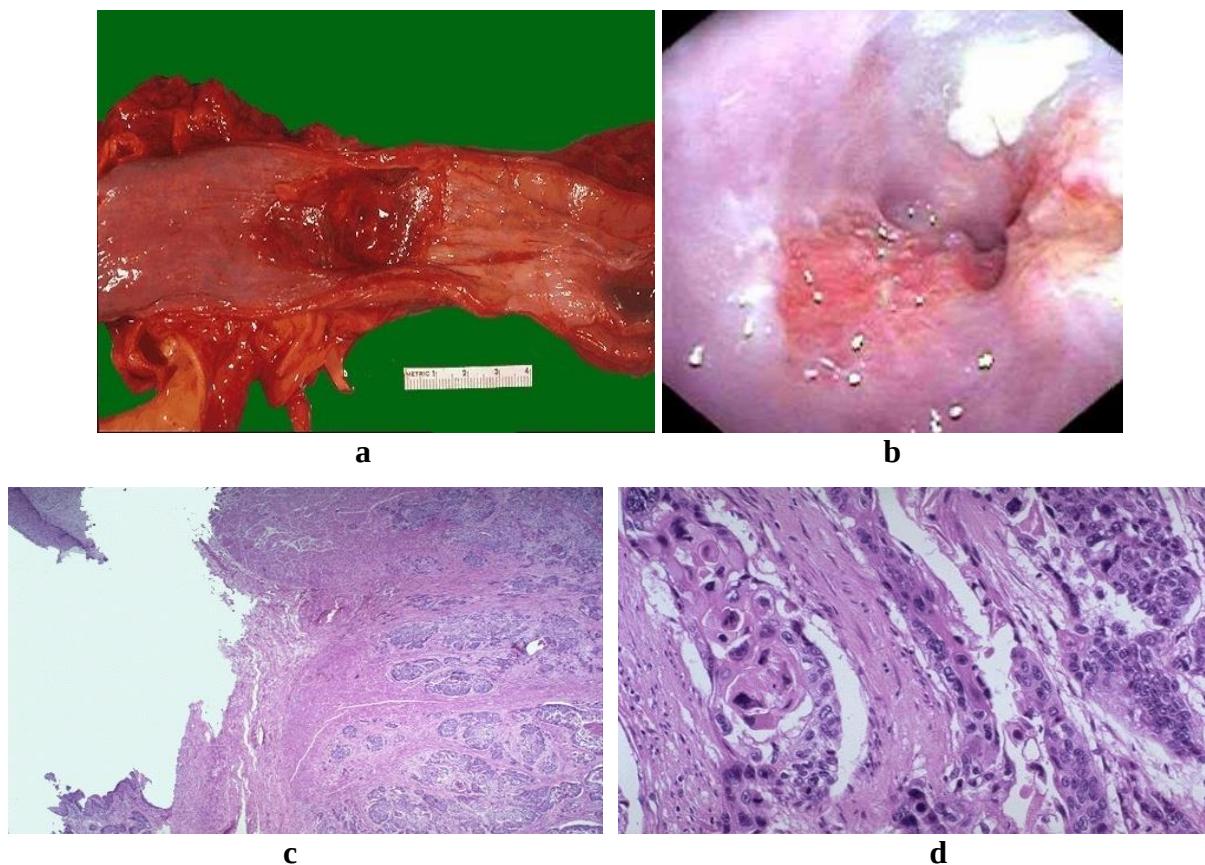


Figura 1.8. Adenocarcinom esofagian: aspect macroscopic (a), aspect endoscopic (b), aspect microscopic (Hematoxilin-Eozin) cu obiectiv mic (c) și cu obiectiv mare (d)

Conform opiniei unor autori, biopsia nu este necesară în cazurile BRGE endoscopic negative, deoarece anomaliile sunt receptive la tratament acid-supresiv [171]. Totodată, alți savanți consideră biopsia esofagiană foarte atractivă în BRGE non-erozivă în cazul în care aceasta poate contribui la diagnostic și are un rol bine definit în evaluarea comparativă a diferitor tratamente [116].

Mai mult, la pacienții cu BRGE joncțiunea esofagogastrică nu poate fi identificată prin endoscopie, dar necesită examen histopatologic al biopsatelor, prelevate din mai multe niveluri ale acestei regiuni. Joncțiunea scuamocolumnară și nivelul imediat distal de la ea poartă cel mai mare randament pentru metaplazia intestinală și au un rol important pentru identificarea riscului de dezvoltare a adenocarcinomului esofagian. Actualmente se efectuează studii pentru identificarea markerilor moleculari, care ar putea prezice progresarea potențială spre metaplazia Barrett printre pacienții cu BRGE [107].

Examenul scintigrafic gastroesofagian [1, 46, 90, 109, 124] și *eso-gastric* [1, 90, 109] poate atesta prezența refluxului și, în același timp, poate măsura timpul de tranzit esofagian. Se utilizează numai în centre ultraspecializate, în cazurile cu diagnostic mai dificil.

Evaluarea RGE este necesară pentru prevenirea și diagnosticul complicațiilor, diferențierea de alte afecțiuni, ameliorarea calității vieții și abordarea terapiei optime [3].

Există mai multe instrumente, bine concepute, care să evalueze factorii fizici, psihologici și emoționali ce pot furniza clinicienilor date pentru diagnosticarea și promovarea deciziilor eficiente de management în tratamentul BRGE. Două unelte diagnostice și ușor de manipulat fac parte din arsenalul medicului de familie [3, 18, 90, 170]:

1. Aplicarea unor chestionare structurate care ar putea deveni un instrument cu probabilitate mare de diagnostic clinic al BRGE pentru medicii generaliști. Chestionarul BRGE (Reflux Questionnaire - ReQuest™, GERD-Q), reprezentat de adresarea unui set de 4 întrebări standardizate pacientului și evaluarea unui scor, are rezultate notabile - valoarea predictivă pozitivă pentru esofagita de reflux este de 85% dacă pacientul răspunde cu „da” la toate întrebările [38, 123].
2. Testul terapeutic în BRGE, reprezentat de administrarea unui antisecretor de calitate, de exemplu esomeprazol (Nexium) 40 mg/zi, 7 zile. Dacă simptomatologia pacientului se remite, diagnosticul de BRGE este confirmat. Acest test, fiind non-invaziv, are un raport cost-eficiență deosebit de favorabil față de endoscopie și pH-metrie, investigații scumpe care nu se efectuează în toate centrele [9]. Cu toate acestea, testul pozitiv cu esomeprazol (40 mg/zi) timp de 14 zile au prezentat doar 69% dintre pacienții cu BRGE și 51% dintre pacienții fără BRGE. Sensibilitatea testului a fost de 54%, specificitatea – de 65%, probabilitatea pozitivă – de 1,52 și probabilitatea negativă – de 0,72. Autorii au concluzionat, că într-o populație de pacienți cu simptome frecvente gastro-intestinale superioare de orice tip testul cu IPP are capacitate limitată de identificare a pacienților cu BRGE.

Avantajul principal al acestor două metode diagnostice constă în posibilitatea de aplicare a unui grup populațional mare, comparativ cu numărul de pacienți cu BRGE. Pacienții cu simptome atipice sau de alarmă, cu complicații sau rezistență la tratamentul antisecretor sunt monitorizați clinic și investigați endoscopic la una din reevaluările periodice [3].

Analiza acuzelor, istoricului bolii, rezultatelor examenului fizic și evaluarea calității vieții au o mare importanță pentru diagnosticul BRGE. Doar prezența simptomelor tipice permite instalarea diagnosticului corect în 70% din cazuri. Asocierea cu alte simptome - eructații, regurgitație acidă, durere retrosternală - reprezintă un element suplimentar în sprijinul diagnosticului de reflux [7]. În acest context, după examenul clinic complet și biologic standard se recomandă examen endoscopic la următoarele categorii de bolnavi:

- cu vârsta peste 50 de ani care prezintă mult mai frecvent boli organice;

- cu semne alarmante: anemie, hemoragie digestivă superioară, scădere ponderală, disfagie, odinofagie;
- cu suspiciuni de boală organică în baza datelor clinice și biologice.

Actualmente nu există o explorare „standard de aur” pentru diagnosticul BRGE, totuși monitorizarea pH-ului esofagian pe 24 de ore rămâne cea mai acceptată pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului, îndeosebi în forma endoscopic-negativă a BRGE. Specificitatea acestui test ajunge la 95%, iar sensibilitatea la 85%. Totuși, rezultatele fals-pozitive și fals-negative nu au permis acestui test să devină „standard de aur” [99].

Examenul endoscopic de rutină nu este recomandat la pacientul ce prezintă doar simptome de reflux. Aceasta este utilă pentru diagnosticul complicațiilor. Mai puțin de 50% din pacienți prezintă modificări macroscopice de esofagită [7]. În circa 50-70% din cazurile de RGE endoscopia digestivă superioară nu constată leziuni esofagiene [9].

Pentru diagnosticul BRGE la pacienții obezi, Consensul de la Montreal, în care au fost luate în considerare simptomele deranjante și constatările endoscopice, a avut precizia de 78,7%, sensibilitatea de 72%, specificitatea de 100% și valoarea predictivă negativă de 47% [113].

Examenul radiologic esogastroduodenal cu substanță de contrast nu este indicat în stadiile precoce ale BRGE. Prezența disfagiei reprezintă o indicație pentru această investigație, evidențiindu-se o eventuală strictură determinată de BRGE.

BRGE reprezintă o boală evolutivă, care, în absența unui diagnostic corect și a unui management corespunzător, poate predispute la complicații grave [7].

Așadar, pentru instalarea diagnosticului de BRGE se utilizează o combinație din tabloul clinic, testarea obiectivă endoscopică, monitorizarea ambulatorie a refluxului și răspunsul la tratamentul antisecretoriu [45, 90].

Simptomele asociate BRGE pot fi întâlnite într-o serie de afecțiuni: litiaza biliară, gastrita, ulcerul gastroduodenal, angina pectorală, criza de astm bronșic, afecțiuni motorii esofagiene. **Diagnosticul diferențial** se realizează prin investigații suplimentare: ecografie abdominală, examen radiologic gastrointestinal, endoscopie digestivă superioară, manometrie esofagiană, electrocardiogramă, coronarografie. Deși BRGE reprezintă cea mai frecventă cauză de esofagită (esofagita peptică), un șir de agenți etiologici (infecțioși, medicamentoși, de iradiere) pot determina, la rândul lor, esofagite [1].

Complicațiile BRGE sunt stenozele peptice, hemoragia esofagiană, sindromul Barrett și adenocarcinomul esofagian. Dezvoltarea și severitatea complicațiilor BRGE sunt determinate de prezența a 3 condiții: creșterea frecvenței refluxului, creșterea duratei refluxului și efectul agresiv al conținutului gastric pe mucoasa esofagiană [1, 58, 90, 91, 138].

Modificarea cea mai tipică a RGE este esofagita de reflux - o lezare (denudare) a mucoasei esofagiene, sub efectul refluxului acid sau alcalin [1, 90] - care reprezintă o formă de evoluție a BRGE și se dezvoltă pe fondalul modificărilor histopatomorfologice. Esofagita poate evolua de la leziuni ușoare (eritem sau eroziuni superficiale) până la leziuni grave (ulcerații cu hemoragii și stenoze ale esofagului inferior).

Esofagul Barrett este o metaplazie epitelială, caracterizată prin înlocuirea în esofagul distal a epiteliului mucoasei esofagiene normale cu un epiteliu de tip cilindric (intestinal, gastric, colic), consecință a RGE cronic. La examenul liber al esofagului, mucoasa metaplazică se poate recunoaște prin culoarea roșie aprinsă, care contrastează cu culoarea roz-pal a mucoasei esofagiene. De o importanță majoră este faptul că celulele metaplazice ale esofagului Barrett sunt capabile să dezvolte anomalii ce conduc la cancer, astfel încât BRGE și esofagul Barrett sunt astăzi recunoscute ca factori de risc major pentru adenocarcinomul esofagian [35, 36, 90, 150, 153].

Studiile epidemiologice arată o prevalență de 3-4% a esofagitei de reflux în populație, iar frecvența esofagitei grave de reflux este de 5 cazuri la 100.000 populație. Prevalența esofagitei de reflux în țările Asiei de Est variază de la 3,4% la 16,3% și este ușoară în circa 90% din cazuri (stadiul A sau B conform clasificăției Los-Angeles, 1994) [64]. Afecțiunea este detectată la 6-12% din persoanele care au efectuat endoscopie digestivă superioară și la 50% persoane cu simptome de reflux [19, 22].

Complicațiile esofagitei de reflux apar cu o frecvență de 21% într-un interval mediu de 7 ani. Stenozele peptice sunt diagnosticate în 7-23%, ulcerul esofagian - în 2-7%, complicate cu perforații - în 15% și cu hemoragii - în 2% din cazuri [19, 22].

Conform datelor diferitor autori, esofagul Barrett se dezvoltă de la 8-10% pacienți cu RGE îndelungat până la 15-20% pacienți cu esofagită, fiind de 3 ori mai frecvent decât stenozele esofagiene și de 4 ori mai frecvent decât ulcerul esofagian [19, 22, 90]. Prevalența esofagului Barrett în populație constituie circa 350 de cazuri la 100.000 populație. Conform statisticii patologo-anatomice, la un caz cunoscut de afecțiune revin 20 de cazuri nediagnosticate [19].

Adenocarcinomul esofagian este de 30-40 de ori mai frecvent întâlnit la pacienții cu esofag Barrett, comparativ cu populația generală [19, 22], și este evidențiat anual la 0,5% pacienți cu sindromul Barrett cu displazie de grad mic și la 6% - cu displazie de grad înalt [35, 36, 150, 153, 160]. Istoricul natural al BRGE este prezentat în figura 1.9.

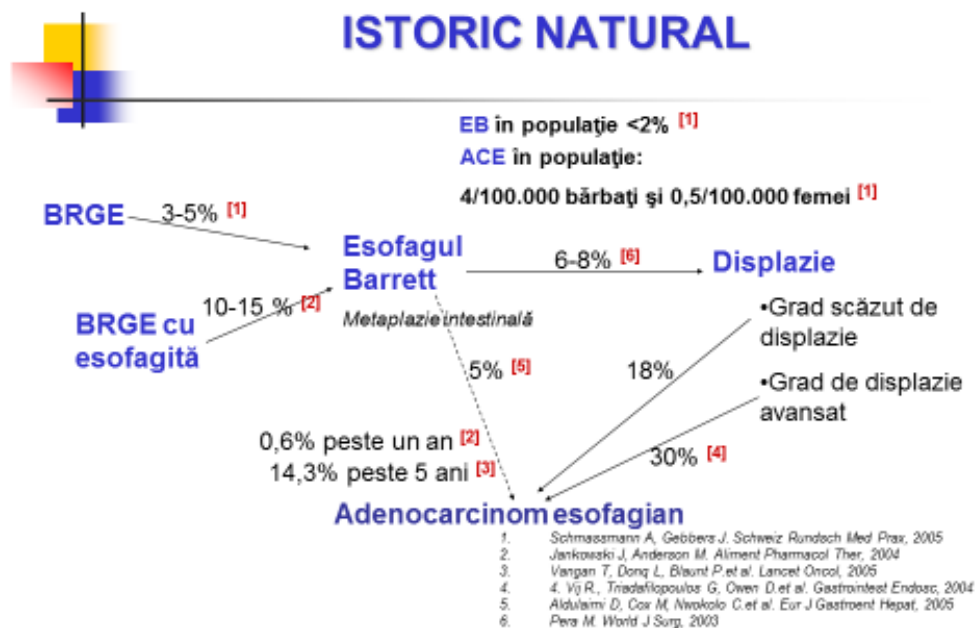


Figura 1.9. Istoricul natural al BRGE

Prevalența și apariția complicațiilor BRGE este dependentă și de rasă. Așa, hispanicii sunt cei mai susceptibili pentru a face esofagită (19,6% hispanici, 17,3% albi, 15,8% negri, 9,5% persoane din Asia și de pe insulele Pacificului). Subiecții albi au cea mai mare posibilitate de a fi suspectați de esofagul Barrett sau stricturi esofagiene (albi 5,0%, hispanici 2,9%, Asiatici sau persoane de pe insulele Pacificului 1,8%, negri 1,5%) [174].

Majoritatea bolnavilor cu reflux ce prezintă pirozis și/sau regurgitații acide nu consultă medicul, fapt condiționat de benignitatea simptomelor și caracterul uneori intermitent al acestora. Pacienții rămân nediagnosticați de-a lungul vieții. Cea mai mare parte a acestei categorii de bolnavi recurg la autotratament cu antiacide și câteva restricții igieno-dietetice în perioadele dificile. Acești bolnavi nu justifică în practică efectuarea unui test de diagnostic pentru reflux sau esofagită. Din contra, categoriei de bolnavi cu suferință mai severă se indică explorarea [1].

BRGE reprezintă o afecțiune lent progresivă cu pronostic favorabil, care rareori determină complicații vitale, chiar în absența tratamentului. La o proporție substanțială de pacienți cu reflux patologic, dar fără simptome de esofagită, leziunile mucoasei pot persista sau se pot dezvolta în timpul tratamentului convențional, fără nici o aparentă schimbare în paternele de RGE [133]. Severitatea esofagitei de reflux nu crește la majoritatea pacienților pe parcursul unei perioade de 20 de ani. De aceea, managementul inițial al BRGE este medical (modificarea stilului de viață și tratament medicamentos), numai o mică proporție de pacienți necesitând tratament chirurgical

antireflux [171]. Actualmente, principalele probleme ale BRGE sunt: determinarea definitivă a etiologiei, descifrarea mecanismelor relaxării tranzitorii a SEI, veriga principală în patogenie, crearea tabloului epidemiologic, diagnosticul precoce al esofagului Barrett, evaluarea clinică a eficienței tratamentului și prognozarea recidivelor afecțiunii.

Luând în considerare datele literaturii contemporane, apare necesitatea de a studia incidența BRGE în teritoriul Republicii Moldova, cu identificarea factorilor majori de risc în declanșarea și evoluția diferitor forme ale acestei patologii. Analizând rezultatele cercetărilor efectuate se conturează importanța demarării studiului diferitor tipuri ale BRGE (eroziva și nonerozivă) prin aprecierea atât a nivelului metaboliților oxidului nitric gastric și plasmatic, cât și a polimorfismului genetic al sintazelor NOS1 și NOS2, ceea ce ne va permite să apreciem rolul lor atât în declanșarea acestei patologii, cât și în aprecierea prognosticului de evoluție.

Pentru realizarea acestui scop a fost realizat studiul în care s-a evaluat nivelul metaboliților oxidului nitric în serul sanguin și sucul gastric la pacienții cu diferite forme ale BRGE, în premieră fiind apreciat polimorfismul genetic al sintazelor oxidului nitric în asocieră cu alți factori de risc ai bolii de reflux gastroesofagian.

1.4. Concluzii la capitolul 1

1. Studiile realizate în diferite țări au constatat valori înalte, dar și deosebiri semnificative ale incidenței și prevalenței BRGE: indicatori semnificativ mai mari s-au constatat în America de Nord și Europa, comparativ cu țările din America de Sud, India, Africa și Orientul Mijlociu. Aceste diferențe epidemiologice ale BRGE în diferite regiuni ale lumii reflectă atât stilul de viață, tradițiile culturale și obiceiurile alimentare, cât și diversele metode și criterii utilizate pentru diagnosticul BRGE. În Republica Moldova lipsesc date statistice despre incidența și prevalența BRGE.
2. BRGE este o afecțiune multifactorială și complexă. Leziunile mucoasei esofagiene sunt determinate de creșterea factorilor de agresiune: nocivitatea fluidului de reflux și ineficiența factorilor de apărare. Tranziția de la reflux fiziologic tranzitoriu la BRGE este condiționată de un număr de factori anatomici și fiziologici, în cadrul cărora, rolul primordial este deținut de integritatea anatomică și funcțională a SEI.
3. În ultimele decenii au fost obținute rezultate ce mărturisesc rolul patogenetic al NO în dezvoltarea și progresarea BRGE. S-a determinat interrelația tabloului clinic și a stadiului endoscopic al bolii cu metabolismul NO. NO și celulele nervoase, în care acesta este prezent în calitate de mediator, au un rol important în patogenia BRGE.

4. Tabloul clinic la pacienții cu BRGE este relativ tipic, traducându-se prin regurgitări acide și pirozis cu caracter continuu sau discontinuu. Simptomele pot fi doar ocazionale, dar uneori cvasipermanente. Pentru instalarea diagnosticului de BRGE se utilizează o combinație din tabloul clinic, testarea obiectivă endoscopică, monitorizarea ambulatorie a refluxului și răspunsul la tratamentul antisecretoriu.
5. Actualmente, principalele probleme ale BRGE sunt: determinarea definitivă a etiologiei, descifrarea mecanismelor relaxării tranzitorii a SEI, veriga principală în patogenie, crearea tabloului epidemiologic, diagnosticul precoce al esofagului Barrett, evaluarea clinică a eficienței tratamentului și prognozarea recidivelor afecțiunii.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Metodologia generală a cercetării

La momentul actual nu avem date despre epidemiologia BRGE în Republica Moldova. Pentru realizarea scopului de bază al cercetării și determinarea ratei eșantionului experimental, am examinat prevalența BRGE în Republica Moldova. În literatura autohtonă, dar și la Centrul Național de Management în Sănătate, nu am găsit careva date despre incidența și prevalența BRGE la populația matură și la copii în Republica Moldova.

În multe țări și regiuni ale lumii au fost efectuate studii epidemiologice privind prevalența BRGE. Autorii au raportat o răspândire variată a prevalenței BRGE în dependență de localitate. În Republica Moldova astfel de date totalmente lipsesc. Noi am inițiat un studiu epidemiologic al BRGE în populația matură a Republicii Moldova.

Scopul a constatat în cercetarea epidemiologică a bolii de reflux gastroesofagian în populația matură a Republicii Moldova. Pentru realizarea acestui scop a fost elaborat un program special - Studiu Epidemiologic al Bolii de Reflux GastroEsofagian. În acest scop a fost utilizat chestionarul din clinica Mayo, tradus în limba română și rusă, care este aprobat și recomandat de Societatea Americană de Gastroenterologie pentru studierea epidemiologiei BRGE.

Au fost anchetați 1820 de respondenți din toată republica cu vârsta cuprinsă între 16 și 79 de ani. Convențional toți respondenții au fost subdivizați în trei grupe, în conformitate cu cele 3 regiuni geografice ale Republicii Moldova (Nord - Bălți, Rîșcani, Edineț, Briceni, Râbnîța; Centru - Chișinău, Nisporeni, Ungheni, Strășeni; Sud - Besarabeasca, Comrat, Cahul, Vulcănești). Prelucrarea statistică a fost efectuată după un program elaborat în Centrul Universitar de Statistică a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, conducător d-l C.Jucovschi. Noi aducem mari mulțumiri administrației Centrelor Medicilor de Familie enumerate și îndeosebi medicilor de familie pentru înțelegere, susținere și participare activă în cadrul acestui studiu.

În studiu au fost incluși 252 de subiecți cu vârsta de 17-79 de ani, inclusiv 144 de pacienți cu BRGE – lotul de bază și 108 persoane sănătoase, care au constituit lotul martor. Examenul clinic și paraclinic (endoscopic, morfologic, de laborator) a fost efectuat în secțiile gastrologie ale Spitalului Clinic Central Feroviar din Chișinău și Spitalului Raional Rîbnîța în perioada anilor 2010-2014.

Diagnosticul de BRGE la 144 de pacienți din lotul de bază a fost stabilit în baza tabloului clinic și a fost confirmat prin examenul endoscopic și morfologic. Lotul de bază a fost divizat în 2 subloturi: 57 de pacienți cu BRGE non-erozivă (lotul de bază 1) și 87 de pacienți cu BRGE erozivă (lotul de bază 2). În scopul determinării valorilor normale ale NOS (iNOS și

nNOS) și compararea cu valorile indicatorilor respectivi din lotul de bază au fost examinați 108 de persoane practic sănătoși asimptomatici, similari din punct de vedere a vârstei și sexului, care au alcătuit lotul martor (figura 2.1).

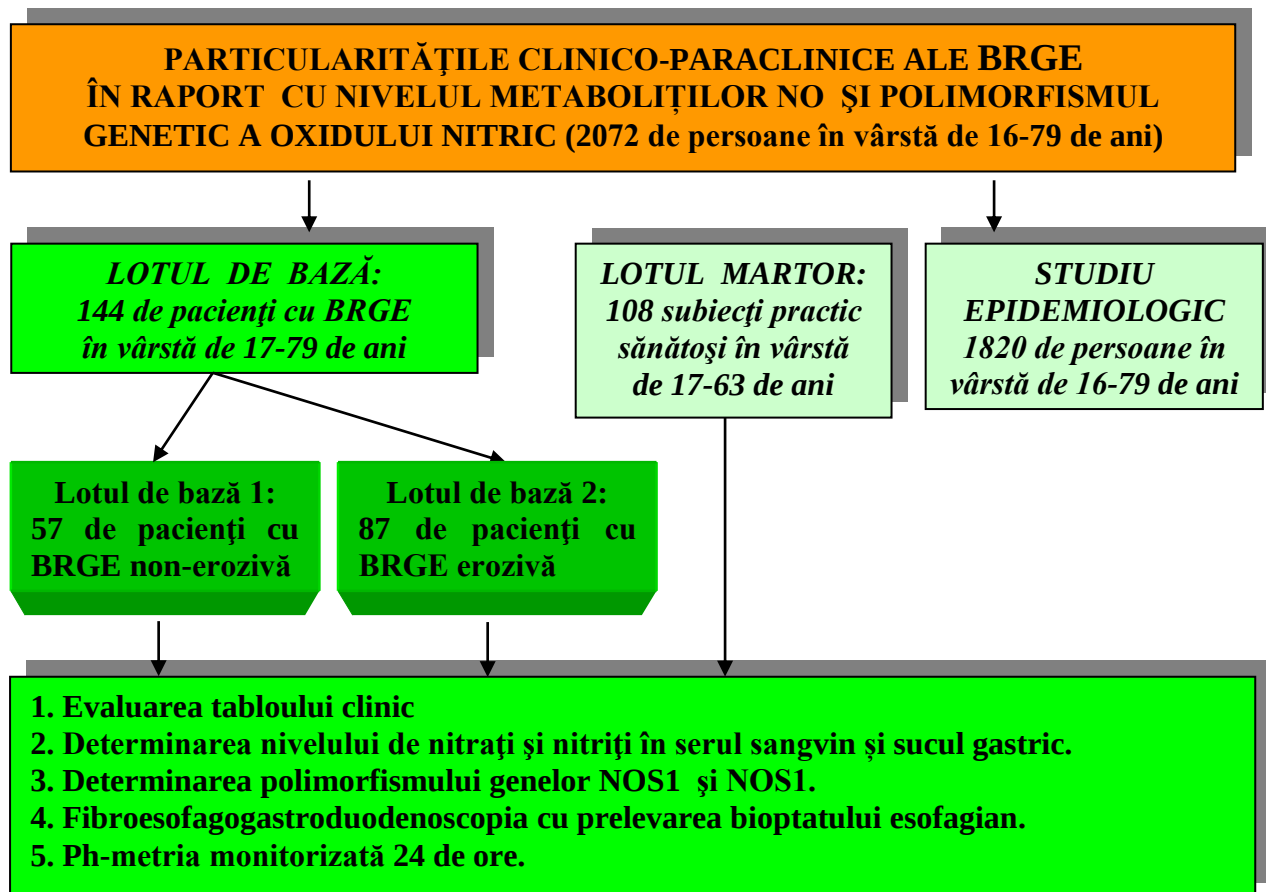


Figura 2.1. Designul studiului

În studiu au fost incluși bărbați și femei cu BRGE erozivă și non-erozivă în vârstă de 17 ani sau mai mult care nu au administrat tratament cu IPP pentru cel puțin 7 zile înainte de studiu pH și au semnat consimțământul informat în scris.

Au fost excluși din studiu pacienții cu: antecedente de tratament chirurgical gastrointestinal (antireflux, la esofag sau stomac), cu simptome clinice sugestive pentru obstrucția intestinală, contraindicații generale la endoscopie, tulburări de coagulare, hepatită cronică și ciroză hepatică, afecțiuni asociate avansate ale altor organe și sisteme (sistemul pulmonar, sistemul cardiovascular, sistemul digestiv, sistemul urogenital), afecțiuni oncologice, tuberculoză și femeile gravide.

Persoanele incluse în lotul de bază au fost examinate conform unui chestionar, special elaborat de noi, care includea: informații demografice, anamneza, istoricul medical și de

medicație, obiceiurile sociale (fumat și consum de alcool), tabloul clinic al afecțiunii (frecvența și severitatea simptomelor), utilizarea metodelor speciale de investigație pentru determinarea caracterului modificărilor funcționale și proceselor patologice ale BRGE. Protocolul studiului a fost aprobat de Comitetul de Etică al IP USMF "Nicolae Testemițanu". Consimțământul informat în scris pentru a participa în studiu a fost obținut de la fiecare pacient înainte de înrolarea în studiu.

În scopul diagnosticării și evaluării în dinamică a BRGE am utilizat următorul algoritm de examinare:

1. Anamneza.
2. Examenul clinic general.
3. Examenul de laborator clinic și biochimic.
4. Ultrasonografia organelor interne.
5. Endoscopia digestivă superioară (efectuată la 166 de persoane, inclusiv: 57 pacienți din LB1, 87 din LB2 și 22 din lotul martor) cu prelevarea biopsatului esofagian și colectarea sucului gastric.
6. Examenul histologic și histochimic, efectuat la 114 persoane (39 din LB1 și 75 din LB2).
7. Monitorizarea timp de 24 de ore a pH-ului esofagian și gastric, efectuată la 31 de pacienți (13 din LB1 și 18 din LB2).
8. Evidențierea infecției cu *Helicobacter Pylori* prin testul cu urează și metoda morfologică, efectuată la 112 persoane (40 din LB1 și 72 din LB2).
9. Examenul radiologic cu bariu al esofagului și stomacului, efectuat la 96 de pacienți (35 din LB1 și 61 din LB2).
10. Determinarea nivelului de nitrați în serul sanguin (efectuată la 252 de persoane: 57 din LB1, 87 din LB2 și 108 din LM) și nivelului de nitrați în sucul gastric (efectuată la 160 de persoane: 56 din LB1, 82 din LB2 și 22 din LM).
11. Determinarea polimorfismului genelor NOS: C/T genei NOS1 și G954C genei NOS2, efectuată la 212 persoane: 106 din LB și 106 din LM.
12. Metode statistice.

BRGE non-erozivă a fost diagnosticată la pacienții care a) au raportat pirozis cel puțin 1 dată pe săptămână, timp de cel puțin 1 an (sau timp de cel puțin 1 lună), b) au efectuat anterior cel puțin 2 endoscopii superioare gastro-intestinale și c) nu au prezentat eroziuni în pofida prezenței pirozisului și nu au administrat tratament antisecretor în perioada periendoscopiei. BRGE erozivă a fost definită la pacienții care a) au raportat pirozis cel puțin 1 dată pe

săptămână, timp de cel puțin 1 an, b) au efectuat anterior cel puțin 2 endoscopii superioare gastro-intestinale și c) au avut cel puțin un diagnostic de esofagită erozivă.

BRGE a fost diagnosticată dacă pacienții prezentau oricare dintre următoarele criterii: (1) endoscopia superioară a demonstrat modificări la nivelul mucoasei esofagiene caracteristice pentru esofagita de reflux sau (2) monitorizarea pH-ului esofagian timp de 24 de ore a constatat un pH $<4,0$ pentru $\geq 4,5\%$ din timpul zilei de studiu. Rezultatele nivelului de pH au fost stratificate în reflux în poziție ortostatică și reflux în poziție clinostatică. Valoarea pH-ului $\leq 4,0$ pentru $\geq 8,0\%$ din timp este considerată anormală în poziție ortostatică și valoarea $\geq 3,0\%$ din timp este considerat anormală în poziție clinostatică. „Episoadele de reflux” au fost definite ca episoade discrete de acidificare esofagiană la un pH $\leq 4,0$ cu durata ≥ 5 minute [160].

Criteriile de diagnostic al BRGE non-erozivă au fost următoarele: (1) pirozis și/sau regurgitare recurente (≥ 2 ori pe săptămână) tipice pentru BRGE cu durata de peste 6 luni și care răspund la IPP, (2) nici o dovadă de esofagită erozivă la endoscopia superioară recentă (în 2-6 săptămâni) sau anterioară, efectuată după stoparea tratamentului farmacologic (>2 luni) cu IPP și/sau antagoniști ai receptorilor H_2 [142].

Esofagul Barrett a fost diagnosticat la pacienții cu un segment lung de esofag Barrett (un segment de cel puțin 3 cm de epiteliu columnar între limita superioară a pliurilor gastrice și cea mai proximală parte a liniei Z) și metaplazie intestinală confirmate histopatologic în biopsiile prelevate din segmentul de esofag Barrett.

2.2. Caracteristica generală a loturilor de studiu

Studiul complex a fost efectuat pe un lot din 2072 de persoane în vârstă de 16-79 de ani, inclusiv 1820 de respondenți conform anchetei din clinica Mayo, tradusă în limba română și rusă și adaptată condițiilor Republicii Moldova, și 252 de persoane care au alcătuit lotul de studiu. Din 1820 de respondenți, 1141 (62,7%) au fost femei și 679 (37,3%) bărbați.

A fost respectat raportul de respondenți în zonele geografice ale republicii în conformitate cu numărul populației din aceste zone.

În funcție de etnie, am inclus 202 (80,8%) de persoane de etnie europeană și 48 (19,2%) de persoane de etnie turcă în lotul general de studiu, 95 (89,6%) de persoane de etnie europeană și 11 (10,4%) persoane de etnie turcă în LM, 107 (74,3%) persoane de etnie europeană și 37 (25,7%) de persoane de etnie turcă în LB (inclusiv 31 (54,4%) de persoane de etnie europeană și 26 (45,6%) de persoane de etnie turcă în LB1, 76 (87,4%) de persoane de etnie europeană și 11 (12,6%) persoane de etnie turcă în LB2).

Structura respondenților după vârstă a fost următoarea: sub 20 ani – 43 (2,4%), 21-30 ani – 322 (17,7%), 31-40 ani – 253 (13,9%), 41-50 ani – 383 (21,0%), 51-60 ani – 416 (22,9%), 61-70 ani – 274 (15,1%) și după 70 ani – 129 de persoane (7,1%). Analizând structura de vârstă constatăm, că respondenții au fost repartizați uniform, cu excepția vârstei de până la 20 ani și peste 70 de ani (2,4% și 7,1%, respectiv).

În zona de nord au fost anchetate 685 (37,1%) de persoane, în zona de centru – 735 (40,4%) de persoane și în zona de sud – 380 (22,5%) de persoane (tabelul 2.1.). Conform datelor statistice din 2011, numărul populației mature în mii în aceste zone erau respectiv: 996,4 (28%), 1862,7 (52%) și 701,4 (20%).

Tabelul 2.1
Structura respondenților după zone

Zona	Numărul respondenților		Numărul populației mature (mii)	
	abs	%	abs.	%
Nord	685	37,1	996,4	28
Centru	735	40,4	1862,7	52
Sud	380	22,5	701,4	20

Studiul complex a fost efectuat pe un lot din 252 de persoane în vârstă de 17-79 de ani, inclusiv 110 (43,7%) de bărbați și 142 (56,3%) de femei. Lotul martor a inclus 108 (42,9%) de persoane practic sănătoase și asimptomatice: 44 (40,7%) de bărbați și 64 (59,3%) de femei. În lotul de bază au fost înrolați 144 (57,1%) de pacienți cu BRGE. Lotul de bază a fost divizat în 2 subloturi: lotul de bază 1 format din 57 (22,6%) de pacienți cu BRGE non-erozivă, inclusiv 24 (42,1%) de bărbați și 33 (57,9%) de femei, și lotul de bază 2 format din 87 (34,5%) de pacienți cu BRGE erozivă, inclusiv 42 (48,3%) de bărbați și 45 (51,7%) de femei.

În scopul confirmării diagnosticului de BRGE s-au folosit metode clinice, biochimice și paraclinice de investigații, consultațiile specialiștilor Catedrei Medicină Internă Semiologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, și colaboratorilor IMSP Spitalul Feroviar Central din Chișinău și IMSP Spitalul Central Raional Rîbnița.

Pacienții cu BRGE non-erozivă ($46,46 \pm 1,9$ ani) și erozivă ($48,64 \pm 1,4$ ani) nu se deosebeau semnificativ în funcție de vârstă, sex, starea civilă, starea socială și principalii factori de risc (consum excesiv de ceai și/sau cafea, fumat, consum de alcool, exces ponderal, condiții de trai) ($p > 0,05$). Însă, subiecții din LM erau statistic semnificativ mai tineri ($33,15 \pm 1,2$ ani), comparativ cu pacienții din LB1 ($46,46 \pm 1,9$ ani; $p < 0,001$) și cu pacienții din LB2 ($48,64 \pm 1,4$ ani;

$p<0,001$). Repartizarea subiecților din loturile de studiu în funcție de grupurile de vârstă și sex este prezentată în tabelele 2.2. și 2.3.

Tabelul 2.2. Repartizarea subiecților din loturile de studiu în funcție de vârstă

Grupul de vârstă	Lotul martor (n=108)		Lotul de bază 1 (n=57)		Lotul de bază 2 (n=87)		Lotul de bază (n=144)		Total	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
<30 ani	58	53,7	8	14,0	12	13,8	20	13,9	78	31,0
31-40 ani	21	19,4	11	19,3	13	14,9	24	16,7	45	17,9
41-60 ani	26	24,1	31	54,4	49	56,4	80	55,5	106	42,1
>60 ani	3	2,8	7	12,3	13	14,9	20	13,9	23	9,0
Total	108	100,0	57	100,0	87	100,0	144	100,0	252	100,0

Tabelul 2.3. Repartizarea subiecților din loturile de studiu în funcție de sex

Sexul	Lotul martor (n=108)		Lotul de bază 1 (n=57)		Lotul de bază 2 (n=87)		Lotul de bază (n=144)		Total	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Bărbați	44	40,7	24	42,1	42	48,3	66	45,8	110	43,7
Femei	64	59,3	33	57,9	45	51,7	78	54,2	142	56,3
Total	108	100,0	57	100,0	87	100,0	144	100,0	252	100,0

Astfel, 78 (31,0%) de persoane examinate aveau vârsta sub 30 de ani, 45 (17,9%) de persoane - 31-40 de ani, 106 (42,1%) de persoane - 41-60 de ani și doar 23 (9,0%) de persoane – peste 60 de ani. Sub supraveghere s-au aflat 144 de pacienți cu BRGE care s-au internat pentru investigații și tratament. Printre pacienții cu BRGE, 20 (13,9%) aveau vârsta sub 30 de ani, 24 (16,7%) - 31-40 de ani, 80 (55,5%) - 41-60 de ani și 20 (13,9%) - peste 60 de ani.

Investigațiile persoanelor din loturile de studiu s-au efectuat în aceeași perioadă de timp-a.a. 2010-2014, de una și aceeași persoană și cu utilizarea metodelor unificate. La determinarea metodelor și selectarea testelor consecutive am reieșit, în primul rând, din obiectivele trasate, și, în al doilea rând, din condițiile și posibilitățile investigațiilor gastrointestinale.

2.3. Metode de studiu

Anamneza a relevat acuzele referitoare la procesul patologic. Simptomele majore, pentru care pacientul se prezintă la medic sunt pirozismul și/sau regurgitația.

Simptomele de bază ale BRGE (pirozis, regurgitație, dureri retrosternale, dereglări cardiace, disfagie, tuse, disfonie, dispnee) au fost clasificate în funcție de frecvență și gravitate: absent, foarte rar (1-3 ori pe lună), rar (1 dată pe săptămână), des (de 2 sau mai multe ori pe săptămână) și permanent (zilnic).

Anamneza poate stabili vechimea afecțiunii, modul de debut, eventuale tratamente urmate anterior, profilul psihologic, antecedentele personale patologice, condițiile de viață și de

muncă, prezența unor noxe profesionale. Anamneza are o valoare diagnostică sporită în afecțiunile esofagului, completând examenul clinic de cele mai multe ori sărac.

Examenul clinic general a cuprins examenul clasic (inspecția, palparea, percuția și auscultația) ale sistemelor respirator, cardiovascular, digestiv și urogenital.

Examenul de laborator clinic și biochimic a inclus hemoleucograma, analiza sumară a urinei, probele hepatice și renale (protrombina, bilirubina, alaninaminotransferaza, aspartataminotransferaza, glicemia, ureea, creatinina), electrocardiograma, microradiografia cutiei toracice.

Ultrasonografia organelor interne s-a practicat la necesitate în scopul vizualizării și depistării leziunilor organelor interne și stabilirii unui diagnostic.

Endoscopia digestivă superioară a fost realizată de un endoscopist experimentat după metoda standard [28], cu un videoendoscop GIFQ 40 (Olympus, Japonia) în secția endoscopie a IMSP Institutul Mamei și Copilului. Investigația a fost efectuată de șeful secției Valentina Rașcov, doctor în medicină, conferențiar universitar, la toți pacienții și subiecții incluși în studiu, fără sedare. Investigația s-a realizat după 6-8 ore de foame (pe stomacul gol). Au fost examinate motilitatea esofagului, starea funcțională a SEI și a joncțiunii esofagogastrice, aspectul mucoasei esofagiene în locul de tranziție (linia „Z”) și a pliurilor (înălțimea, grosimea, elasticitatea și capacitatea de a se nivela).

S-a evaluat prezența esofagitei conform sistemului de clasificare Los Angeles [155], a complicațiilor BRGE (stricturi esofagiene, esofagul Barrett sau cancerul esofagian), a herniei hiatale (o distanță de cel puțin 2 cm între joncțiunea esofagogastrică și hiatusul diafragmatic), a ulcerului esofagian, a inflamațiilor, tumorilor sau altor probleme de la nivelul tractului digestiv superior.

În toate cazurile, endoscopic s-a determinat pH-ul esofagian și gastric. Tehnica se bazează pe determinarea pH-ului cu ajutorul unui electrod care efectuează măsurători la diferite nivele. Am considerat prezența refluxului acid atunci când pH este sub 4.

La toți pacienții s-au prelevat **fragmente bioptice** de epiteliu scuamos aparent normal folosind forceps mari pentru biopsie. Biopsiile au fost ulterior examinate citologic și histopatologic consecutiv. S-a practicat prelevarea cel puțin a trei fragmente bioptice din mucoasa treimii inferioare a esofagului și trei fragmente la nivelul antrului prepiloric (2-3 cm proximal de pilor), unghiului gastric și corpului gastric (curbura mare).

Esofagul a fost evaluat cu atenție și toate concluziile endoscopice au fost înregistrate și stocate într-o bază de date computerizată.

pH-metria esofagiană. Metoda se bazează pe studiul refluxului gastroesofagian prin măsurarea pH-ului esofagian. Această explorare se realizează prin introducerea în esofagul distal a unei sonde prevăzute cu un electrod de sticlă sau de antimoniu, ce înregistrează variațiile de pH, le transmite unui recorder și sunt ulterior analizate de un computer (figura 2.2).

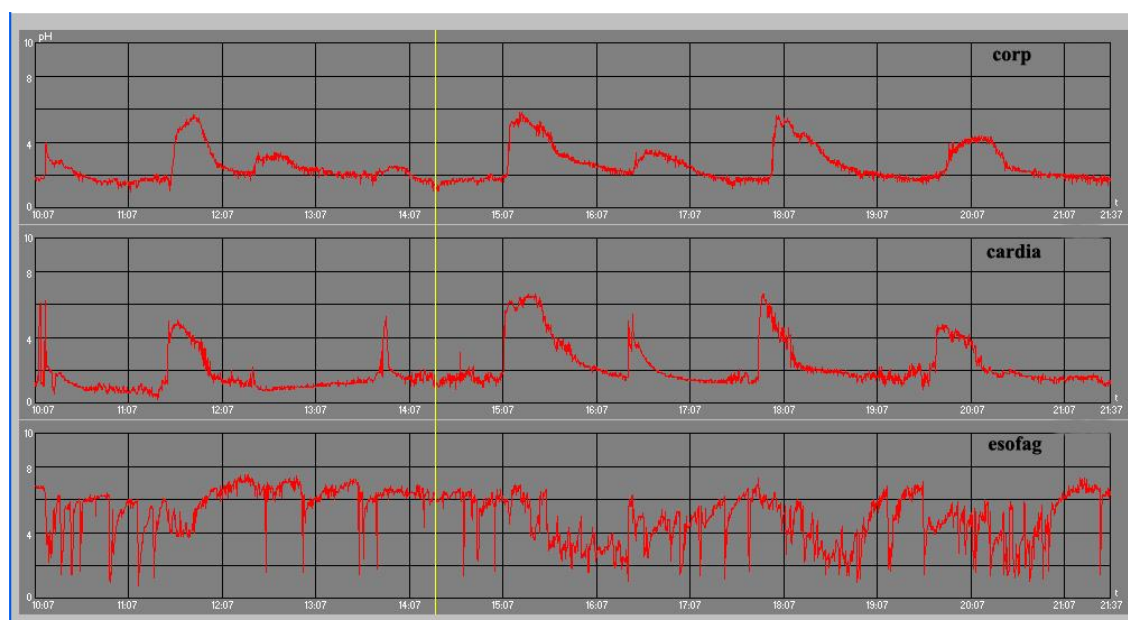


Figura 2.2. Variația pH-ului esofagian în pH-metria esofagiană

pH-metria monitorizată a stomacului și duodenului a fost efectuată cu ajutorul unui monitor computerizat "Гастроскан – 24" (Frezino, Rusia). În componența monitorului sunt incluse: 1) sonda specială naso-gastrică cu 3 sensori (unul esofagian și doi gastrici – unul se instalează în corpul gastric și unul în regiunea antrală), 2) mecanismul de înregistrare (inscripitor) continuă a datelor pH-ului în esofag și stomac, 3) computer personal cu program special de prelucrare a datelor înregistrate.

Au fost înregistrate continuu valorile pH-ului din esofagul distal, lăsându-i pacientului libertatea de a-și desfășura normal activitățile curente și de a lua mese regulate, cu excepția alimentelor și băuturilor acide. Utilizarea aparatelor mobile permite înscrierea pH-ului intraesofagian în cursul zilei și în cursul nopții. Parametrii evaluați sunt: procentul de timp în care pH-ul esofagian este sub 4, numărul episoadelor de reflux mai lungi de 5 minute, cel mai lung reflux acid, refluxul în poziție ortostatică și clinostatică, refluxul cel mai lung, relația dintre simptome și prezența refluxului, indexul DeMeester.

Relaxarea tranzitorie a SEI a fost constatată în următoarele cazuri: (1) lipsa deglutiției timp de 4 secunde înainte și până la 2 secunde după de la debutul relaxării SEI, (2) rata de

relaxare de 1 mm Hg/s sau mai mult, (3) timpul de la debutul până la relaxarea completă de 10 secunde sau mai puțin și (4) nivelul cel mai mic al presiunii de 2 mm Hg sau mai puțin. Relaxarea SEI asociată cu deglutiția, cu o durată de cel puțin 10 secunde și care îndeplinește criteriile 2, 3 și 4 a fost clasificată ca relaxare tranzitorie a SEI asociată cu deglutiția [142].

Diagnosticul poate fi pus și prin efectuarea unei pH-metrii cu durată mai scurtă, însă influența stilului de viață, analiza corelațiilor între somn sau alimentație și reflux sunt posibile numai prin practicarea pH-metriei esofagiene de 24 de ore.

Sensibilitatea pH-metriei pentru diagnosticul de BRGE este de 88-95%, iar specificitatea – de 75-84%.

Indicațiile pentru monitorizarea pH-ului esofagian timp de 24 de ore au fost: (1) diagnosticul incert la pacienții cu simptome atipice de BRGE (durere toracică non-cardiacă, tuse cronică sau simptome cronice otorinolaringologice), (2) diagnostic incert la pacienții cu suprapunerea BRGE tipice și simptomelor de dispepsie funcțională, (3) pacienții cu simptome tipice de BRGE refractari la tratament [137].

Contraindicațiile sunt absolute (obstrucții nazofaringiene sau esofagiene superioare, coagulopatii severe, traumatisme maxilo-faciale severe) și relative (intervenții chirurgicale recente pe stomac, tumori esofagiene, ulceratii esofagiene, varice esofagiene).

Am considerat prezența refluxului acid atunci când pH este sub 4.

Infecția cu Helicobacter Pylori s-a determinat prin testul ureazei și examenul microscopic din biopsiile recoltate din mucoasa gastrică. Colorația standard cu hematoxină-eozină este oportună în evidențierea bacteriei, în cazul persistenței în cantități mari. Colorațiile argente (Warthiu-Starry) au o valoare excepțională în evidențierea Helicobacter Pylori, însă nu denotă structura histologică a mucoasei cointeresate. Atributele ambelor metode de colorație se regăsesc în colorația mixtă Genta - prin combinarea hematoxilinei eozinei cu o metodă oazătă pe folosirea nitratului de argint.

Examenul radiologic cu substanță de contrast (sulfat de bariu) pune în evidență tulburările motorii esofagiene, modificările morfologice, de sediu, de contur și de volum (îngustări sau dilatații de lumen, hernia hiatală etc.).

Examenul radiologic al esofagului s-a efectuat prin două metode: radiografia esofagiană cu simplu contrast și cu dublu contrast.

Radiografia esofagiană cu dublu contrast este investigația de elecție pentru examinarea morfologică a esofagului. Esofagul a fost examinat la pacientul în ortostatism, în decubit ventral (cu repleție totală) și în decubit dorsal cu film subțire, pentru relieful mucoasei și evaluarea RGE.

Examinarea în poziția Brombart sau a șiretului (pacientul stă cu toracele aplecat înainte, ca și cum și-ar lega șiretul de la pantofi, apoi înghite substanța baritată) permite evidențierea RGE.

Radiografia esofagiană cu simplu contrast este utilă pentru studiul tulburărilor de motilitate la pacienții cu corpi străini intraesofagieni, leziuni parțial obstructive sau compresii extrinseci.

Sensibilitatea pentru diagnosticul de BRGE a radiografiei esofagiene cu contrast simplu este de 26%, iar specificitatea – de 50%, iar cu dublu contrast, respectiv, de 60-90% și de 56-92%.

Determinarea metaboliților NO în materiale biologice (ser sangvin și suc gastric).

Principiul metodei. Nivelul metaboliților NO (concentrația sumară de nitrați și nitriți) s-a determinat prin metoda calorimetrică la spectrofotometrul cu microplăci Power Wave HT, firma BioTek (SUA), prin evaluarea intensității culorii reacției de azotare a sulfamidei de către ionul NO^{2-} [4, 11].

Reagenții:

1. Etanol 96°.
2. Para-clormercurbenzoat de sodiu, soluție 4 mmol/l.
3. Soluție 0,05% N-naftil-etilendiamină: 50 mg se dizolvă în 100 ml H_2O distilată.
4. Soluție 1% sulfanilamidă: 1g de sulfanilamidă se dizolvă în acid fosforic 2,5%.
Ambele soluții se păstrează în frigider la 4°C timp de câteva luni.
5. Reactivul Griss se prepară extempore prin amestecarea soluției 3 cu soluția 4 în raport 1:1.
6. Soluție de clorură de vanadiu (VCl_3) 0,8%: 400 mg VCl_3 se dizolvă în 50 ml 1M HCl.

Tehnica. La 100 mkl material biologic (serul sangvin) se adaugă 25 mkl sol. N_2 , se amestecă și se ține la temperatura camerei 5-10 min. Apoi proba se suplimentează cu 225 mkl etanol 96° și se agită, se centrifughează la 5000 rpm timp de 5 min. Ulterior în godeurile planșetei pentru metodele ELISA se introduce 50 mkl supernatant transparent, se adaugă 50 mkl reactiv Griss și 50 mkl sol. 0,8% clorură de vanadiu. Se amestecă și se incubează 30 min la 37°C. Se măsoară densitatea optică la 540 nm la analizorul imunoenzimatic.

Calculul. Cantitatea de ioni nitrit se calculează în μmol după graficul de calibrare, care se construiește în soluția de NaNO_2 , linearitatea curbei de calibrare se păstrează în diapazonul de concentrație a ionului nitrit 5-320 μmol . Sensibilitatea metodei (concentrația minimă depistată în probă) constituie 1,7 μmol .

Valori de referință. Conținutul sumar al metaboliților NO, determinat prin metoda propusă în serul sanguin al persoanelor sănătoase, simplitatea efectuării, posibilitatea utilizării microcantităților materialului biologic și a reagenților costisitori, precizia și reproductibilitatea înaltă a metodei permit de a recomanda aplicarea largă în practică a activității NOS în calitate de marker al tulburărilor dereglărilor producerii NO în organism.

$$C(NO) \mu\text{mol/l} = 1514 * E_{\rho\tau} \quad \text{Formula 2.1}$$

Analiza concentrației metaboliților NO a fost efectuată în laboratorul de biochimie al USMF „Nicolae Testemițanu”, sub conducerea doctorului habilitat în medicină, profesor universitar Valentin Gudumac.

Metoda de identificare a genotipurilor genei NOS1 și NOS2. Determinarea genelor NOS a fost efectuată la 106 de pacienți cu BRGE erozivă și non-erozivă și la 106 de persoane practic sănătoase asimptomatice. Investigațiile genetice s-au realizat în laboratorul Genetica Moleculară al Institutului de Genetică și Fiziologie a Plantelor al Academiei de Științe a Moldovei sub conducerea profesorului universitar, doctor habilitat în științe biologice Nicolae Barbacari.

Polimorfismul genelor candidate (C/T al genei NOS1 și G954C al genei NOS2-promotor) s-a identificat prin metoda de analiză a lungimii fragmentelor amplificate și a fragmentelor polimorfe de restricție (restriction fragment length polymorfism, RFLP). ADN-ul genomic a fost extras din probele de sânge prin metode standard.

Identificarea genotipurilor genei NOS1 și NOS2 la persoanele investigate s-a efectuat prin amplificarea porțiunilor corespunzătoare a genomului ale genelor NOS1 și NOS2, utilizând metoda PCR cu primerii specifici:

- primerii pentru determinarea polimorfismului genei nNOS (NOS1):
 - forward (sense)-5'AAGGCAGGACTGGATGGA-3'
 - revers (antisense)-5'AGCCCTTCAGTCACCTGTA-3'
- primerii pentru determinarea polimorfismului genei iNOS-promotor :
 - forward (sense)-5'GTATGAGGTGGGGAGACTCAGAAAGC-3'
 - revers (antisense)-5'TTCTAAATGCCAAGAGCTTCAGC-3'.

Prođușii de amplificare au fost tratați cu enzime de restricție corespunzătoare pentru separarea ulterioară prin electroforeză în gel de agaroză 1,5% și vizualizate prin fixarea cu etidium bromide.

Parametrii ciclurilor de temperatură s-au respectat conform descrierii în baza de date genomice.

Examenul histologic și histochimic pune în evidență leziuni microscopice: inflamații (specifice și nespecifice), ulcerații, leziuni displazice, tumori. În studiul actual s-a ținut cont de criteriile de diagnostic ale BRGE descrise în 1970 de Ismail-Beigi F. și coautorii [87] și completate în 1980 de Geboes K. și coautorii [66].

Prelevarea probelor bioptice, de obicei 4-5, s-a efectuat din treimea inferioară a esofagului, din diferite sectoare ale zonei afectate, și s-au colorat cu hematoxină și eozină - metodă bine cunoscută în literatura de specialitate [13]. Preparatele bioptice au fost pregătite și examinate în secția morfopatologie a Spitalului Clinic Central Feroviar din Chișinău, șef secție V.Vatamanu. doctor în științe medicale, conferențiar universitar.

2.4. Metode de procesare statistică a rezultatelor

În scopul procesării statistice a materialului au fost elaborate fișe speciale unde erau codificate datele anamnezei, rezultatele examenului clinic, explorările paraclinice și rezultatele examenului în dinamică. Materialele primare ale studiului au fost procesate computerizat cu ajutorul programului „Statistical Package for the Social Science” versiunea 21.0 pentru Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, 2012) prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă.

Pentru analizarea comparativă a valorilor indicatorilor am aplicat tehnici matematico-statistice (indicatori ai seriilor dinamice, indicatori de proporție, valori medii etc.). Pentru prelucrarea statistică am aplicat un set de operații efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice:

- sistematizarea materialului prin procedee de centralizare și de grupare statistică, după parametri și niveluri, obținând valorile indicatorilor primari și seriile de date statistice;
- calcularea frecvențelor absolute (numere) și/sau relative (procente) pentru variabilele nominale sau categoriale, valorii medii și erorii standard a mediei pentru variabilele continue;
- calcularea valorilor indicatorilor derivați în dependență de forma repartizării - indicatorii relativi, ai tendinței centrale, dispersiei, formei de repartiție, variației în timp și spațiu, coeficientul t-Student:

$$P = \frac{X \times 10^n}{Y}$$

• Rata:

Formula 2.2

P - rata

X - eveniment

Y - mediu care a produs acest eveniment

10^n - multiplicator

$$\bar{X}_a = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

• Media aritmetică simplă:

Formula 2.3

$\bar{X}_a$ - media aritmetică a valorilor

Σ - simbolul sumării

x_i - valorile unei variabile

n - numărul total de investigații

$$ES = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

• Eroarea valorii medii:

Formula 2.4

ES - devierea valorii medii aritmetice

σ - devierea standard

$\sqrt{}$ - simbolul rădăcina pătrată

n - numărul total de cazuri (investigații)

• t – criteriul Student:

$$t = \frac{X_1 - X_2}{\sqrt{ES_1^2 + ES_2^2}}$$

Formula 2.5

t - criteriul Student

$\bar{X}_1$ și $\bar{X}_2$ - valorile medii aritmetice ale totalităților comparate

$\sqrt{}$ - simbolul rădăcina pătrată

ES_1 și ES_2 - erorile mediilor aritmetice ale totalităților comparate.

- compararea variabilelor discrete aplicând testul χ^2 după Pearson pentru tabelele de contingență pe eșantioane mari; testul χ^2 după Pearson cu corecția lui Yates pentru tabelele de contingență 2x2 cu un număr mic de observații (40-50) sau cu un număr de observații 20-50 dacă toate frecvențele așteptate (teoretice) sunt >5 ; metoda exactă după Fisher pentru tabelele de contingență 2x2 care nu satisfac criteriilor descrise anterior;
- diferența valorilor medii dintre grupuri utilizând testului „t” pentru eșantioane independente (în cazul variabilelor cu scală de interval și cu distribuție normală a valorilor) sau a testelor statisticii neparametrice (pentru variabile cu scală ordinară sau cu scală de interval și cu distribuție anormală a valorilor);
- analiza de varianță cu aplicarea testelor de analiză post-hoc pentru testarea diferenței dintre valorile medii în loturile de studiu;
- aprecierea gradului de intensitate a legăturilor statistice și a influenței factorilor asupra variației fenomenelor studiate utilizând procedeul corelației, riscului relativ, coeficienții Student, Fisher și Spearman;
- analiza parametrilor statisticii descriptive (tabele de frecvențe, grafice, indicatori numerici - valoarea cea mai mică, valoarea cea mai mare, media etc.) și inferențiale (estimarea caracteristicilor populației și testarea ipotezelor statistice);
- prezentarea datelor statistice prin procedee tabelare și grafice;
- statistic semnificative am considerat diferențele, când valoarea bilaterală $p < 0,05$.
- odds ratio (OR) și intervale de încredere (95% CI) – stabilirea asocierii între polimorfisme și complicațiile BRGE.

Prelucrarea statistică a fost efectuată conform cerințelor contemporane, ceea ce ne-a permis să facem concluzii și aprecieri obiective.

2.5. Concluzii la capitolul 2

1. Studiul epidemiologic a fost efectuat pe un lot din (de) 1820 de persoane cu vârsta de 16-79 de ani, inclusiv conform anchetei din clinica Mayo, tradusă în limba română și rusă și adaptată condițiilor Republicii Moldova.
2. Studiul complex a fost efectuat pe un lot din (de) 252 de persoane cu vârsta de 17-79 de ani, inclusiv 110 (43,7%) de bărbați și 142 (56,3%) de femei. Lotul de bază a inclus 144 de pacienți cu BRGE și a fost constituit din 2 subloturi: 57 de pacienți cu BRGE non-erozivă (lotul de bază 1) și 87 de pacienți cu BRGE erozivă (lotul de bază 2). Lotul martor a fost constituit din 108 subiecți practic sănătoși și asimptomatici.
3. Examenul pacienților cu BRGE a inclus informații demografice, anamneza, istoricul medical și de medicație, obiceiurile sociale, tabloul clinic al afecțiunii, utilizarea metodelor speciale de investigație pentru determinarea caracterului modificărilor funcționale și proceselor patologice ale BRGE.
4. Rezultatele investigațiilor au fost procesate computerizat în pachetul statistic „Statistical Package for the Social Science” versiunea 21.0 pentru Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, 2012) prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă.

3. TABLOUL CLINIC AL BOLII DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

RAPORTAT LA REZULTATELE PARACLINICE

3.1. Analiza frecvenței simptomelor BRGE în populația matură a Republicii Moldova

În urma repartii a 1820 de respondenți se atestă că 1141 (62,7%) au fost femei și 679 (37,3%) bărbați.

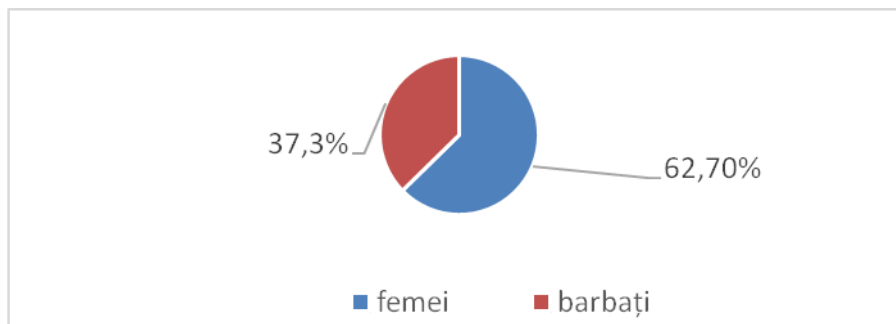


Figura 3.1. Repartiția respondenților după sex.

După cum reiese din diagramă, din numărul total de respondenți, participanți la screening, evident predomină persoanele de gen feminin (62,7%).

În screening au participat persoane de diverse vârste (conform tabelului № 3.1)

Efectuând stratificarea conform vârstei a fost detectată următoarea distribuție: sub 20 ani – 43 (2,4%), 21-30 ani – 322 (17,7%), 31-40 ani – 253 (13,9%), 41-50 ani – 383 (21,0%), 51-60 ani – 416 (22,9%), 61-70 ani – 274 (15,1%) și peste 70 de ani – 129 (7,1%) de persoane. Analizând structura de vârstă se constată, că respondenții au fost repartizați uniform, cu excepția categoriei de vârstă până la 20 de ani și peste 70 de ani (respectiv, 2,4% și 7,1%). A fost respectat raportul de respondenți în zonele geografice în conformitate cu incidența populației în zonele respective.

Tabelul 3.1 Structura respondenților după vârstă

Vârsta	abs.	%
<20	43	2,4
21-30	322	17,7
31-40	253	13,9
41-50	383	21,0
51-60	416	22,9
61-70	274	15,1
>71	129	7,1
Total	1820	100.0

Conform anchetei propuse pentru screening au fost depistate un șir de simptome ce caracterizează boala de reflux gastroesofagian și au fost subdivizate în modul următor (incluse în chestionar):

- 1) Simptome tipice pentru BRGE: pirozis, regurgitație, durere retrosternală, disfagie.
- 2) Simptome atipice (extradigestive) ale BRGE:
 - a) respiratorii: tuse, disfonie, dispnee (sufocare nocturnă)
 - b) cardiace: cardialgii, palpitații.

Pirozismul, cel mai frecvent și caracteristic simptom al esofagitei peptice și al dispepsiei funcționale, cel puțin un episod în viață, a fost depistat la 1408 (77,4%) din 1820 anchetați. Doar 412 (22,6%) persoane nu au avut nici odată senzație de arsură (tab.3.2).

Tabelul 3.2. Frecvența pirozismului, depistate la respondenți.

	Frecvența pirozismului	abs.	%
1	Pirozis absent	412	22,6
2	Cel puțin un episod în viață	1408	77,4
3	Rar- un episod în lună	978	53,7
4	Frecvent- 1-2 și mai multe episoade pe săptămână	317	17,4
5	Zilnic	248	13,6
6	Permanent	113	6,2

Din cele 1408 cazuri, care au indicat prezența pirozismului, 978 au avut acest simptom foarte rar (1 episod în lună) și au alcătuit 53,7%. La 317 (17,7%) de respondenți senzația de arsură epigastrică a fost menționată frecvent (1-2 ori pe săptămână), iar în 113 (6,2%) - arsura a fost prezentă permanent. Zilnic pirozismul a fost menționat de către 248 (13,6%) de persoane.

Un alt simptom important al BRGE este durerea retrosternală sau la nivelul procesului xifoid postprandial. Acest simptom a fost depistat, de asemenea, destul de frecvent - la 805 (44,2%) de persoane, iar, cel mai important, este că la 269 (14,8%) dintre aceștia durerea era prezentă și în timpul nopții.

Durerea a fost rar întâlnită la 624 (34,3%) de interogați, frecvent la 230 (12,6%) și permanent la 51 (2,8%) de subiecți. (tab.3.3)

Tabelul 3.3. Durerea retrosternală și la nivelul procesului xifoid

	Durerea retrosternală	abs.	%
1	Un episod în lună	805	44,2
2	Un episod pe săptămână	624	34,3
3	3-4 ori pe săptămână (frecvent)	230	12,6
4	Permanent	51	2,8

Desigur, prezența durerilor retrosternale, în deosebi în timpul nopții la persoanele după 40 ani, necesită o atenție deosebită în diferențiere cu durerile de origine cardiacă.

Importante date am obținut analizând manifestările respiratorii, determinate de refluxul gastroesofagian. Au negat acest fenomen 969 (53,2%) de persoane anchetate, rareori a fost întâlnită tusea la 606 de persoane (33,3%) și disfonia la 546 (30,0%) de interogați. În același timp, de menționat că la 61 (3,4%) tusea a avut caracter permanent, iar la 22 (1,2%) a predominat în timpul nopții, căpătând caracter de dispnee.(tab 3.4).

Tabelul 3.4. Manifestările respiratorii ale BRGE.

	Manifestările respiratorii	abs.	%
1	Absent	969	53,2
2	Tusea	606	33,3
3	Tusea permanent	61	3,4
4	Tusea nocturnă	22	1,2
5	Disfonia	546	30,0

Analizând frecvența tusei la persoanele anchetate, depistăm o dependență directă între numărul cazurilor de disfonie și numărul persoanelor care indicau tuse cu caracter permanent. Analizând acești indici putem menționa, că circa 50% din respondenți ce menționează prezența arsurii retrosternale suferă de tuse cronică, disfonie, accese de dispnee nocturnă. Se poate confirma, că acele persoane, care prezintă simptomul pirozis, ca manifestare permanentă - 113 (6,2%), tuse permanentă – 61 (3,4%) și dispnee nocturnă – 22 (1,2%), sunt potențial bolnavi de BRGE cu complicații respiratorii ale acestei patologii, necesită examinare complexă și tratament adecvat.

Așadar, studiul efectuat a demonstrat o răspândire largă a manifestărilor BRGE în Republica Moldova. Pirozismul, simptomul de bază și caracteristic al BRGE, a fost depistat cu o

frecvență de 2 și mai multe ori la 17,4 % din populația matură și indică o frecvență înaltă a maladiei în cauză.

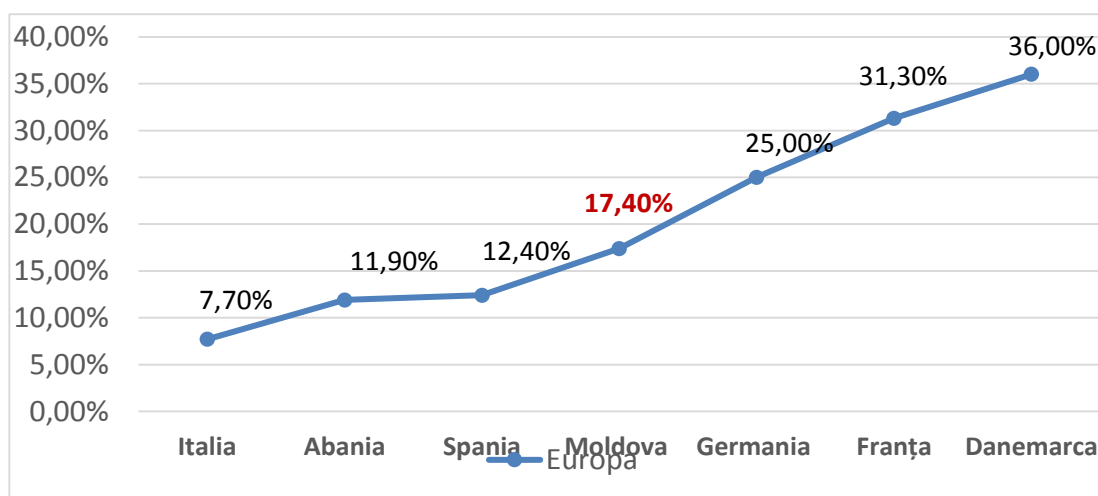


Figura 3.2. Indidența BRGE în Moldova comparativ cu țările europene

Analizând frecvența răspândirii simptomelor BRGE în Republica Moldova, comparativ cu alte studii epidemiologice, constatăm că media (17,4%) corespunde cu media generală în țările Europei, unde au fost efectuate studii similare (media - 18,6%, de la 7,7% până la 36,0%). În Albania (11,9%), Spania (12,4%), Italia (7,7%), iar în Danemarca (36,0%), Franța (31,3%) și Germania (25,0%) se constată o prevalență considerabilă, comparativ cu media europeană.

De menționat că în diferite regiuni ale aceiași țări prevalența BRGE este diferită: în Suedia, unde media este de 18,6%, dispersarea constituie de la 8,8% până la 25,9%. În America, de asemenea, prevalența BRGE este diferită: media este de 17,1%, în America de Nord – 20,6%, în America de Sud – 13,4%.

În Asia prevalența acestei maladii este mai mică, comparativ cu Europa și America (media – 10,2, de la 1,7% până la 35,0%). În Turcia acest indicator constituie 22,5%. Prevalență destul de mică este raportată și în Japonia: media – 6,6%, de la 3,0% până la 10,0% (fig 3.3).

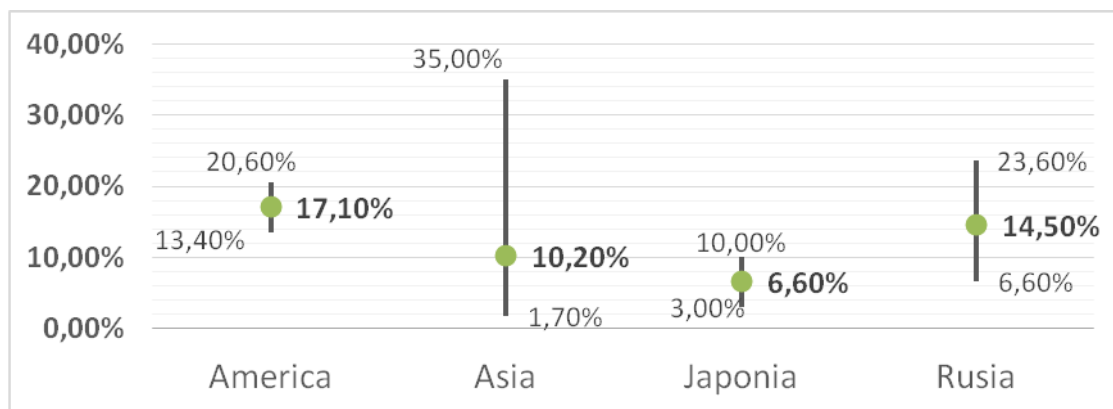


Figura 3.3 Indidența BRGE în unele țări ale lumii

Deci, studiul nostru ne permite să determinăm locul Republicii Moldova privind frecvența BRGE.

Manifestările extradigestive, în primul rând respiratorii (tusea, dispneea, disfonia) indică frecvența înaltă a acestor complicații în boala de reflux gastroesofagian. Este necesar de a continua și aprofunda programul de studiere a epidemiologiei, etiologiei, particularităților de evoluție și a complicațiilor BRGE și a elabora un plan strategic de evaluare și tratament al acestei patologii.

3.2. Particularitățile clinico-evolutive ale bolii de reflux gastroesofagian în funcție de gradul de afectare a mucoasei esofagiene.

Studiul particularităților BRGE a fost efectuat pe un lot alcătuit din 144 pacienți, care a fost divizat în 2 subloturi de bază, în dependentă de forma endoscopică a BRGE:

a) **lotul de pacienți cu BRGE non-erozivă (LB1)** a inclus 57 de pacienți, inclusiv 24 (42,1%) de bărbați și 33 (57,9%) de femei, 31 (54,4%) de persoane de etnie europeană și 26 (45,6%) de persoane de etnie turcă. Valoarea medie a vârstei în LB1 a constituit $46,46 \pm 1,9$ ani (de la 17 ani până la 74 de ani).

b) **lotul de pacienți cu BRGE erozivă (LB2)** a inclus 87 de pacienți, inclusiv 42 (48,3%) de bărbați și 45 (51,7%) de femei, 76 (87,4%) de persoane de etnie europeană și 11 (12,6%) persoane de etnie turcă. Valoarea medie a vârstei în LB2 a constituit $48,64 \pm 1,4$ ani (de la 17 ani până la 79 de ani).

c) **lotul martor** a fost alcătuit din 108 persoane practic sănătoase.

În funcție de starea civilă, 49 (86,0%) de persoane din LB1 și 78 (89,7%) de persoane din LB2 erau căsătorite, 7 (12,3%) persoane din LB1 și 8 (9,2%) persoane din LB2 erau necăsătorite, 1 (1,7%) persoană din LB1 și 1 (1,1%) persoană din LB2 era divorțată (figura 3.4).

În funcție de studii - 11 (19,3%) persoane din LB1 și 3 (3,4%) persoane din LB2 aveau studii primare, 27 (47,4%) de persoane din LB1 și 35 (40,2%) de persoane din LB2 aveau studii medii, 19 (33,3%) persoane din LB1 și 49 (56,4%) de persoane din LB2 aveau studii superioare (figura 3.5.).

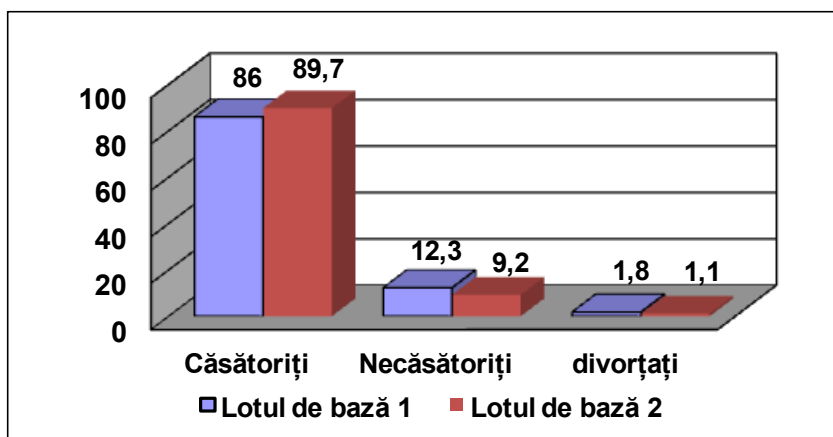


Figura 3.4. Repartizarea pacienților cu BRGE non-erozivă și erozivă (%) în funcție de starea civilă

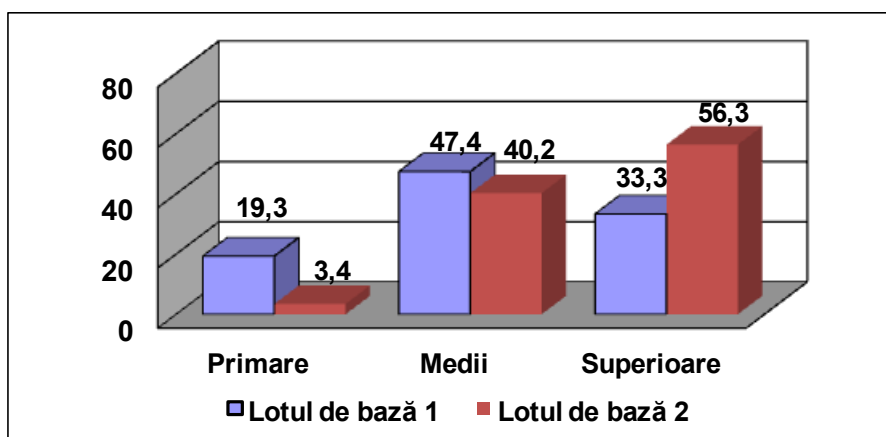


Figura 3.5. Repartizarea pacienților cu BRGE non-erozivă și erozivă (%) în funcție de studii

Conform stării sociale, 41 (71,9%) de persoane din LB1 și 57 (65,5%) de persoane din LB2 erau angajate în câmpul muncii, 10 (17,5%) persoane din LB1 și 19 (21,8%) persoane din LB2 nu erau angajate în câmpul muncii, 2 (3,5%) persoane din LB1 și 9 (10,3%) persoane din LB2 erau invalizi sau pensionari, 4 (7,0%) persoane din LB1 și 2 (2,3%) persoane din LB2 erau studenți sau elevi.

În dependență de caracterul activității, 12 (21,1%) persoane din LB1 și 28 (32,2%) de persoane din LB2 nu activau în câmpul muncii, 12 (21,1%) persoane din LB1 și 14 (16,1%) persoane din LB2 practicauc lucrul fizic, 29 (50,9%) de persoane din LB1 și 43 (49,4%) de

persoane din LB2 practicau lucrul intelectual, 4 (7,0%) persoane din LB1 și 2 (2,3%) persoane din LB2 erau la studii.

La pacienții cu BRGE non-erozivă s-a constatat refluat peptic în 46 (80,7%) de cazuri și refluat alcalin în 11 (19,3%) cazuri, iar la pacienții cu BRGE erozivă refluatul era peptic la 85 (97,7%) de pacienți și alcalin la 2 (2,3%) pacienți. Caracterul refluatului a fost apreciat subiectiv, conform gustului conținutului – acid sau alcalin.

Estimarea factorilor de risc ai bolii de reflux gastroesofagian. Studiul factorilor de risc ai BRGE a relevat că 40 (70,2%) de pacienți din LB1 și 65 (74,7%) de pacienți din LB2 consumau excesiv ceai și/sau cafea. În ambele loturi de studiu consumul de ceai și/sau cafea este identic (respectiv 70,2% și 74,7%), atât doar că frecvența medie zilnică de utilizare este diferită: în LB1- 3-4ori/zi, LB2- 6-8ori/zi. Un factor de risc important pentru declanșarea BRGE este temperatura hrăni administrate. Astfel în LB1 35 (61%) de pacienți erau amatori de hrană cu temperatura înaltă, iar în LB2 69 (97,4%) de pacienți erau amatori de acest patern alimentar. Analiza factorilor de risc remarcă o influență statistic veridică a tabagismului asupra evoluției bolii de reflux gastroesofagian. Sa constatat că în lotul de bază 2 – 51,7% de pacienți erau fumători, comparativ cu forma non – erosivă (35,1%) de pacienți, iar în lotul martor tabagismul era răspândit numai la 25% ($p < 0,05$). Un alt factor nociv pentru mucoasa esogastrice este alcoolul. Acest factor a fost depistat la 8 (14,0%) pacienți din LB1, 42 (48,2%) de pacienți din LB2 și 20 (20,2) din lotul martor.

Tabelul 3.5. Factorii de risc care contribuie la trecerea evoluției ușoare în evoluție severă a bolii de reflux gastroesofagian

Factor de risc	Forma BRGE				Criteriu Student	Proгноza la colectivități generale	Difere- nța este semnifi- cativă *	Factorul de risc este semnifi- cativ *	Rang
	LB 1		LB2						
	%	Eroa- rea stan- dardă	%	Eroa- rea stan- dardă					
Consumă ceai/cafea	70,2	1,7	74,7	0,0	1,0	P > 0,05			
Frecvența consumului ceai/cafea > 6 ori / 24 ore	17,4	3,1	78,5	2,9	9,7	P < 0,001	*	*	2
Temperatura ceai/cafea fierbinte	45,1	2,4	97,4	2,7	8,9	P < 0,001	*	*	3
Pirozis (motivul abandonării consumului de ceai/cafea)	12,4	2,4	71,4	3,1	15,0	P < 0,001	*	*	1

Analiza factorii exogeni, care influențează evoluția BRGE a stabilit, că circa trei pătrimi din pacienți utilizează ceai sau cafea în abundență. Este cunoscut faptul, că abuzul de cafea provoacă hiperaciditatea gastrică, astfel se manifestă ca un factor nociv. De menționat, că pacienții cu BRGE forma erosivă utilizează ceaiul (sau cafea) cu o temperatură supranormală (întă), respectiv LB1-45,1%, LB2-97,4%. Din aceste motive 71,4% din pacienți lotului de bază au abandonat de sinestătător administrarea produselor ce conțin cofea.

Este cunoscut faptul că obezitatea influențează relaxarea SEI, creșterea presiunii abdominale. Astfel, obezitatea este prevăzută ca factor de risc a bolii de reflux gastroesofagian. In cercetarea actuală sa constatat că pacienții din lotul de bază 1 au avut exces ponderal (IMC >27kg/m²) -26,3% de pacienți și 17,2% de pacienți din LB2 (figura 3.6).

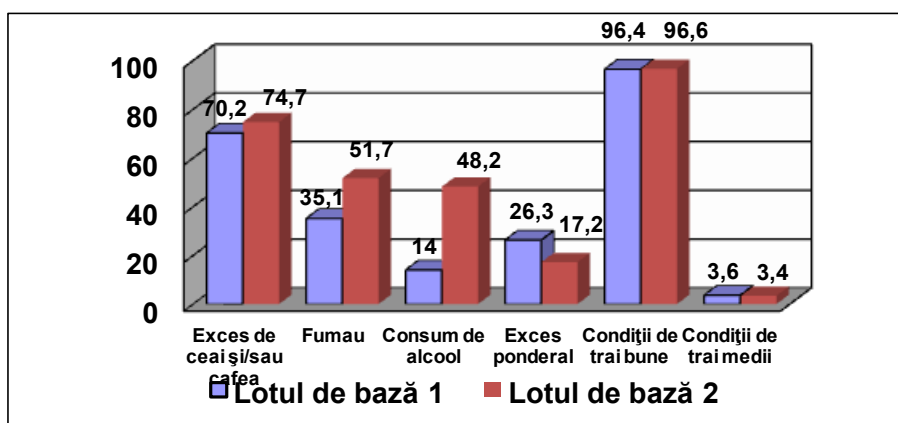


Figura 3.6. Repartizarea pacienților cu BRGE non-erozivă și erozivă (%) în funcție de prezența factorilor de risc

Analizând condițiile de trai, constatăm că 54 (96,4%) de pacienți din LB1 și 84 (96,6%) de pacienți din LB2 aveau condiții de trai bune, 2 (3,6%) pacienți din LB1 și 3 (3,4%) pacienți din LB2 aveau condiții de trai medii.

Un factor important, care influențează severitatea afectării mucoasei esogastrice în BRGE este durata maladiei (tab.3.6).

Tabelul 3.6 Repartizarea pacienților cu BRGE non-erozivă și erozivă (%) în funcție de durata maladiei.

Nr	Forma BRGE	Durata maladiei					
		< 5 ani, (M±m:4,3±0,3)		5 – 10 ani (M±m:7,2±0,7)		>10 ani (M±m:12,8±0,4)	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
1.	BRGE,forma non erosivă	52	36,1	7	4,9	-	-
2.	BRGE, forma erosivă	-	-	60	41,7	27	18,8

Analizând acest criteriu, am constatat că durata bolii la pacienții cu BRGE forma non erosivă a alcătuit în medie $4,3 \pm 0,3$ ani (de la 2 până la 5 ani), iar pacienții lotului 2, forma erosivă au avut o longevitate mai mare – de la 5 până la 10 ani, având media bolii de $7,2 \pm 0,7$ ani (60 pacienti), iar 27 de pacienți au avut o longevitate mai mare de 10 ani (media fiind de $12,8 \pm 0,4$ ani).

Importanță are nu numai frecvența simptomelor, dar și particularitățile circadiene de manifestări (tab 3.7).

Tabelul 3.7. Manifestările circadiene a BRGE.

№	Criteriu	Perioadă diurnă				p	Perioadă nocturnă				p
		BRGE,forma non erosivă		BRGE,forma erosivă			BRGE,forma non erosivă		BRGE,forma erosivă		
		abs.	%	abs.	%		abs.	%	abs.	%	
1	Pirozis	57	100	87	100		37	64,9	76	87,4	<0,05
2	Regurgitația	48	84,2	76	87,4	> 0,05	35	61,4	69	79,3	<0,05
3	Dureri retrosternale și nivelul pr.xifoid	29	50,9	62	71,3	<0,05	17	29,8	47	54,0	<0,05
4	Tusea	25	43,9	40	46,0	>0,05	17	29,8	31	35,6	<0,05
5	Dispnea (sufocări)	-	-	-	-	-	10	17,5	18	20,7	>0,05
6	Dereglări cardiace	10	17,5	24	27,6	<0,05	7	12,3	13	14,9	>0,05

Manifestări digestive și extradigestive în boala de reflux gastroesofagian și particularitățile circadiene. Analiza tabloului clinic și a frecvenței simptomelor în perioada diurnă a ultimii luni la pacienții cu BRGE a constatat următoarele rezultate. Pirozisul și regurgitația, ca simptome cardinale, tipice ale BRGE identic de frecvent se întâlnesc în ambele forme a bolii, atât în perioada diurnă cât și nocturnă. Frecvența lor în perioada nocturnă totuși este subiacentă frecvenței diurne. În perioadă diurnă tusea nu are o diferență statistică semnificativă în LB1 și LB2, dar mai frecvent se întâlnește la pacienții cu forma erosivă în timpul nopții (LB1-29,8, LB2-35,6%, $p < 0,05$). Sindromul dolor se întâlnește mai frecvent în LB2, comparativ cu LB1 în perioada diurnă ($p < 0,05$) și de asemenea în perioada nocturnă (LB1-29,8%, LB2-54,0%, $p < 0,05$). Astfel, putem constata, că în forma erosivă, așa simptome ca durerea și tusea poartă o semnificație diagnostică mai înaltă pentru forma erosivă a bolii de reflux gastroesofagian. De asemenea constatăm că pirozisul, regurgitația, durerea și tusea

semnificativ sunt mai frecvente în perioada nocturnă la pacienții cu forma erosivă comparativ cu forma nonerosivă a bolii de reflux gastroesofagian.

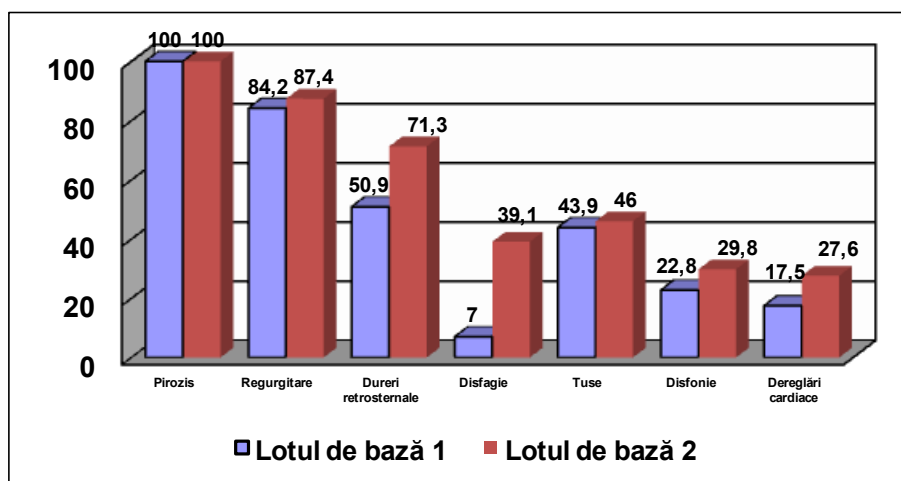


Figura 3.7. Frecvența simptomelor la pacienții cu BRGE non-erozivă și erosivă (%) în perioada diurnă

Pirozisul, cel mai important și caracteristic simptom al BRGE a fost depistat la 57 (100%) de pacienți din LB1 și 87 (100,0%) de pacienți din LB2. Respectiv, 5 (8,9%) și 3 (3,4%) pacienți acuzau pirozis foarte rar, 16 (28,6%) și 8 (9,2%) pacienți rar, 24 (42,9%) și 37 (42,5%) de pacienți des, 11 (19,6%) și 39 (44,8%) de pacienți permanent. Valoarea medie a severității pirozisului a constituit $6,43 \pm 0,3$ în LB1 și $7,9 \pm 0,2$ în LB2 (figura 3.9).

Regurgitația a fost evidențiată la 48 (84,2%) de pacienți din LB1 și 76 (87,4%) de pacienți din LB2, inclusiv: 26 (45,6%) de pacienți din LB1 și 20 (23,0%) de pacienți din LB2 acuzau regurgitare rar, 19 (33,3%) pacienți din LB1 și 49 (56,3%) de pacienți din LB2 des, 3 (5,3%) pacienți din LB1 și 7 (8,0%) pacienți din LB2 permanent. Valoarea medie a severității regurgitării a constituit $5,63 \pm 0,2$ la pacienții din LB1 și $6,69 \pm 0,2$ la pacienții din LB2.

Durerile retrosternale au fost prezente la 29 (50,9%) de pacienți cu BRGE non-erozivă și la 62 (71,3%) de pacienți cu BRGE erosivă. La 21 (36,8%) de pacienți din LB1 și la 27 (31,0%) de pacienți din LB2 acest simptom a fost întâlnit rar, condiționat, de obicei, de caracterul și volumul meselor, la 4 (7,0%) pacienți din LB1 și la 26 (29,9%) de pacienți din LB2 durerea retrosternală a fost prezentă frecventă, iar la 4 (7,0%) pacienți din LB1 și la 9 (10,3%) pacienți din LB2 a persistat permanent, indiferent de caracterul și volumul meselor. Valoarea medie a severității durerilor retrosternale a constituit $5,93 \pm 0,4$ în LB1 și $6,68 \pm 0,2$ în LB2.

Tabelul 3.8. Caracteristica durerii în funcție de evoluția BRGE

Specificarea durerii	Forma erosivă n=87		Forma non erosivă n=57		P
	abs	%	abs	%	
I. Localizarea					
epigastriu	16	18,4	14	24,6	>0,05
retrosteral	33	37,9	4	7,0	<0,01
procesul xifoid	13	14,9	11	19,3	>0,05
Total	62	71,3	29	50,9	>0,05
II. Frecvența					
durere permanentă	9	10,3	1	1,8	>0,05
frecvent întâlnită	26	29,9	5	8,9	<0,05
rar întâlnită	27	31,03	23	40,4	>0,05
IV. Dependența de ingerarea alimentelor					
nu depinde	6	6,9	0	0	
în timpul mesei	33	37,9	7	12,3	<0,01
postprandial	23	26,4	22	38,6	>0,05
V. Dependență de caracterul hranei					
orice tip de hrană	24	27,6	1	1,8	<0,01
Hrană condimentată	37	42,5	21	36,8	>0,05
ceai / cafea	22	25,3	10	17,5	>0,05

Sindromul dolor se întâlnește în ambele forme ale BRGE, dar semnificativ mai frecvent la pacienții cu forma erosivă a maladii.

Acuze la disfagie au prezentat 4 (7,0%) pacienți din LB1 și 34 (39,1%) de pacienți din LB2, 4 (7,0%) pacienți din LB1 și 20 (23,0%) de pacienți din LB2 acuzau disfagie rar, 11 (12,6%) pacienți din LB2 des și 3 (3,4%) pacienți din LB2 permanent. Valoarea medie a severității disfagiei a constituit $2,92 \pm 0,5$ la pacienții din LB1 și $5,91 \pm 0,3$ la pacienții din LB2.

Pe parcursul cercetării au fost depistate și analizate un șir de simptome extradigestive, extraesofagiene, care sunt condiționate de RGE patologic. Mai frecvent au fost întâlnite simptomele respiratorii, datorate refluxului gastroesofagian superior: tusea, dispneea nocturnă, disfonia.

Acuzau tuse 25 (43,9%) de pacienți din LB1 și 40 (46,0%) de pacienți din LB2. 14 (24,6%) pacienți din LB1 și 28 (32,2%) de pacienți din LB2 acuzau tuse rar, 9 (15,8%) pacienți din LB1 și 10 (11,5%) pacienți din LB2 des, 2 (3,5%) pacienți din LB1 și 2 (2,3%) pacienți din LB2 permanent. Valoarea medie a severității tusei a constituit $5,61 \pm 0,4$ în LB1 și $5,83 \pm 0,3$ în LB2.

Disfonia a fost remarcată la 13 (22,8%) pacienți din LB1 și 26 (29,8%) – LB2. 11 (19,3%) pacienți din LB1 și 6 (6,9%) pacienți din LB2 acuzau disfonie rar, 2 (3,5%) pacienți din LB1 și 16 (18,4%) pacienți din LB2 des, 4 (4,6%) pacienți din LB2 permanent.

Valoarea medie a severității disfoniei a constituit $3,29 \pm 0,4$ la pacienții din LB1 și $5,71 \pm 0,4$ la pacienții din LB2.

Dereglări cardiace au prezentat 10 (17,5%) pacienți din LB1 și 24 (27,6%) de pacienți din LB2, inclusiv 7 (12,3%) pacienți din LB1 și 19 (21,8%) pacienți din LB2 acuzau acest simptom rar, 1 (1,8%) pacient din LB1 și 3 (3,4%) pacienți din LB2 des, 2 (3,5%) pacienți din LB1 și 2 (2,3%) pacienți din LB2 permanent. Valoarea medie a severității dereglărilor cardiace a constituit $5,33 \pm 0,6$ în LB1 și $6,24 \pm 0,4$ în LB2.

Tabelul 3.9. Severitatea simptomelor în perioadă diurnă.

№	Criteriu	Severitatea simptomelor în perioadă diurnă				p
		BRGE,forma non erosivă		BRGE, forma erosivă		
		M	m	M	m	
1	Pirozis	6,43	0,3	7,9	0,2	<0,05
2	Regurgitația	5,63	0,2	6,69	0,2	> 0,05
3	Dureri retrosternale și nivelul pr.xifoid	5,93	0,4	6,68	0,2	>0,05
4	Disfagie	2,92	0,5	5,91	0,3	<0,05
	Tusea	5,61	0,4	5,83	0,3	>0,05
5	Disfonie	3,29	0,4	5,71	0,4	<0,05
6	Dereglari cardiace	5,33	0,6	6,24	0,4	>0,05

A fost studiată severitatea simptomelor tipice și atipice ale BRGE în perioadă diurnă, depistate la pacienții ambelor loturi, conform scalei Laikert. Sa constatat, că așa simptome ca pirozisul, disfagia și disfonia, au o severitate mai înaltă în forma erosivă comparativ cu cea non erosivă a BRGE (tab 3.9).

În perioada nocturnă pacienții au consemnat următorul tablou clinic. Pirozis acuzau 37 (64,9%) de pacienții din LB1 și 76 (87,4%) de pacienții din LB2, inclusiv, 3 (5,3%) pacienți din LB1 și 1 (1,1%) pacient din LB2 foarte rar, 25 (43,9%) de pacienți din LB1 și 37 (42,5%) de

pacienți din LB2 rar, 7 (12,3%) pacienți din LB1 și 30 (34,5%) de pacienți din LB2 des, 2 (3,5%) pacienți din LB1 și 8 (9,2%) pacienți din LB2 permanent (figura 3.8).

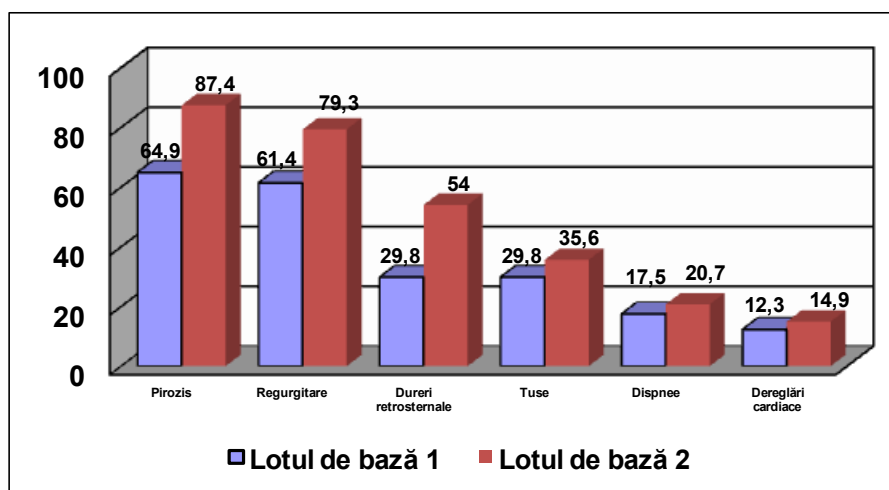


Figura 3.8. Frecvența simptomelor la pacienții cu BRGE non-erozivă și erozivă (%) în perioada nocturnă

Regurgitarea a fost constatată la 35 (61,4%) de pacienți din LB1 și la 69 (79,3%) de pacienți din LB2, inclusiv 25 (43,9%) de pacienți din LB1 și 37 (42,5%) de pacienți din LB2 acuzau regurgitare rar, 9 (15,8%) pacienți din LB1 și 30 (34,5%) de pacienți din LB2 des, 1 (1,8%) pacient din LB1 și 2 (2,3%) pacienți din LB2 permanent.

Durerile retrosternale au fost prezente la 17 (29,8%) pacienți din LB1 și la 47 (54,0%) de pacienți din LB2, inclusiv 11 (19,3%) pacienți din LB1 și 25 (28,7%) de pacienți din LB2 acuzau dureri retrosternale rar, 4 (7,0%) pacienți din LB1 și 16 (18,4%) pacienți din LB2 des, la 2 (5,3%) pacienți din LB1 și la 6 (6,9%) pacienți din LB2 acest simptom era permanent.

Tusea, cel mai important simptom extradigestiv și extraesofagian, acuzau 17 (29,8%) pacienți din LB1 și 31 (35,6%) de pacienți din LB2, inclusiv 11 (19,3%) pacienți din LB1 și 22 (25,3%) de pacienți din LB2 prezentau această manifestare rar, 5 (8,8%) pacienți din LB1 și 7 (8,0%) pacienți din LB2 des, 1 (1,8%) pacient din LB1 și 2 (2,3%) pacienți din LB2 permanent.

Dispneea și sufocarea nocturnă a fost depistată la 10 (17,5%) pacienți din LB1 și 18 (20,7%) pacienți din LB2, dintre care 8 (14,0%) pacienți din LB1 și 12 (13,8%) pacienți din LB2 acuzau dispnee rar, 2 (3,5%) pacienți din LB1 și 3 (3,4%) pacienți din LB2 des și 3 (3,4%) pacienți din LB2 permanent.

Prezentau diverse dereglări cardiace 7 (12,3%) pacienți din LB1 și 13 (14,9%) pacienți din LB2, inclusiv 3 (5,3%) pacienți din LB1 și 8 (9,2%) pacienți din LB2 acuzau dereglări

cardiace rar, 2 (3,5%) pacienți din LB1 și 5 (5,7%) pacienți din LB2 des și 2 (5,3%) pacienți din LB1 permanent.

Manifestările atipice ale bolii de reflux gastroesofagian, deseori provoacă dificultăți de diagnostic pentru medicina practică. Simptomatologia extradigestivă predomină în tabloul clinic, iar manifestările clinice tipice rămân umbrite, fapt care poate provoca erori diagnostice, evident și eșecul alegerii tacticii terapeutice corecte. Pentru elucidarea acestor probleme vom aduce două cazuri clinice din practica cotidiană.

Cazul clinic 1.

Pacientul H. de 53 de ani, sex masculin, cu domiciliul în orașul Chișinău, funcționar, s-a internat la Spitalul Clinic Central Feroviar în mod urgent cu diagnosticul: „C.I. Angină pectorală De Novo? Extrasistolie ventriculară, tip bigeminie”. La internare, pacientul prezenta acuze de dureri la nivelul sternului, în treimea inferioară, palpitații. Debut acut la serviciu, după stres emoțional.

Diagnosticul la internare: extrasistolie ventriculară

Obișnuințe de viață și de muncă: funcție de conducere, lucrează mult, deplasări de durată, stres psihoemoțional la serviciu, mese dezordonate, consumator de cafea, frecvent-5-6 ori/zi, alcool ocazional.

Istoricul bolii: Cu aproximativ 5 ani în urmă a început să acuze sporadic pirozis și regurgitații, dar nu considera că acestea îi afectau calitatea vieții; în ultimile luni simptomele au devenit mai frecvente decât 2-3 ori pe săptămână, a apărut durere în treimea inferioară a pieptului în timpul aplecării corpului înainte, senzație de „răsturnare” a inimii, în poziție orizontală sau când mănâncă, senzație de arsură în piept după masă, ce durează câteva ore, arsuri în gât, răgușeală în special dimineața, respirație cu miros urât, senzație de arsură a limbii.

Examen clinic: starea satisfăcătoare. Pacientul normostenic. Tegumentele de culoare obișnuită. Edeme periferice absente. Ganglionii limfatici nemodificați. În pulmon se atestă murmur vezicular, raluri nu s-au depistat. FR 20/ min. Contracțiile cordului frecvente, clare. Extrasistole. FCC - 80/ min. TA - 130/80mmHg. Limba saburată cu depuneri albe. Abdomenul la palpare dureros moderat în epigastriu. Ficatul, splina nu se palpează. Tendința spre constipații. Diureză fără dereglări.

Examen paraclinic: hemoleucograma Hb - 154g/l; Er - 4.9-10 /l; IC - 0.96; L. 4.8-10; formula fără modificări, VSH - 12 mm/oră. Sumarul urinei: fără modificări. Analiza biochimică a sângelui; Ureea 4.9mmol/l; bilirubina 13.8 (directă 2.5, indirectă 11.3) mmol/l, ALAT - 11.7 mmol/l, ASAT - 13.8 mmol/l, Amilaza 158.1 g/l/h, Proba cu timol 2.25 mmol/l; Glucoza 4.9 mmol/l. **USG organelor interne; ficatul LD - 13.6cm, LS - 6.7cm**, omogen, ecogenitate

moderat crescută. Vena portă - 1,2. **Concluzie:** schimbări difuze în parenchimul ficatului. Colecisto-pancreatită cronică. Dedublarea rinichilor drept și stâng. Nisip renal.

ECG: Ritm sinusal cu FCC -74. Poziția AEC intermediară. Extrasistole ventriculare frecvente, tip qvadrigimene, monomorfe, monotopice. **Tredmlyl test:** toleranță medie. Test negativ. **EcoCG:** Indurația moderată a pereților Ao, VAO, VM. Cavitățile cordului nu sunt dilatate. Funcția de pompă a miocardului VS nu este afectată. FE - 59%. Insf. VM gr. I, Insf. VTr gr.I. **FEGDS:** pH- 2,0-3,0 conținut slab acid/ conține bilă, Helicobacter Pylori: pozitiv +. Esofagul permeabil, pereții elastici. Mucoasa esofagului în treimea inferioară hiperemiată, cu depuneri albicioase și unele din ele sunt organizate în depozite albe de 2 mm. La detașarea lor, mucoasa nu este schimbată (s-au colectat biopat din mucoasa treimii inferioare esofagiene și biopat din joncțiunea esogastrică mucosala). Periodic în lumenul esofagului refluează conținutul gastric. Linia Z situată obișnuit față de hiatalul diafragmal, parțial ștersă. Venele esofagiene nu sunt dilatate. Cardia se închide complet. Lumenul stomacului este obișnuit. În stomac, conținut gastric, spumă și bilă în cantitate sporită. Mucoasa stomacului, duodenului este congestionată. Pilonul este permeabil, liber. Lumenul bulbului duodenal nedeformat. Ieșirea din sfincterul Kapanji este liberă. Pliurile duodenale organizate. În lumenul intestinului - conținut biliar. Papila duodenală mare pe peretele duodenal descendent, fără modificări endoscopice. **Concluzie:** Esofagită de reflux gr. II. Gastroduodenopatie eritematoasă. **Examen histologic al biopatului:** Fragmente de epiteliu pavimentos stratificat cu atrofi și focare de metaplazie intestinală a epitelului.

A fost stabilit diagnosticul: BRGE forma erosivă. Esofagita de reflux gr.II. Esofagul Barrett. Sindromul Bergman. Gastroduodenopatie eritematoasă. HP (+)

Scopul tratamentului medical este de a reduce refluxul anormal al sucului gastric acid în esofag, de a preveni recurențele, de a reduce complicațiile majore și intervenția chirurgicală. Măsurile generale au o importanță majoră în tratamentul BRGE; mese frecvente și în cantitate mică, evitarea ridicării obiectelor grele, a hainelor foarte strânse, masa de seară cu trei ore înainte de culcare, capul puțin mai ridicat în timpul somnului. **Tratament medicamentos;** Pantoprazol 40 mg/zi – 12 săptămâni, Venter 1g de 3 ori/zi – o lună, Domperidon 10mg de 3ori/zi – o lună, Remora 150mg 2 prize – 10 zile. **Tratamentul antirecidivant:** sezonier și la necesitate. Pe parcursul supravegherii – 2 ani, acutizări (inclusiv și manifestări cardiace) nu s-au constatat.

Cazul clinic 2.

Prezentăm cazul unui pacient C., de 59 ani, de profesie montor de linie din r. Comrat, nefumător. A fost internat în SCC st. Chișinău în data de 27.03.2013 cu îndreptarea medicului de întreprindere cu D-cul: Bronșită cronică mucopurulentă în acutizare.

Din istoricul afecțiunii aflăm că actuala suferință din luna februarie, 2013, când au apărut tusea seacă, dureri în regiunea inferioară a sternului. Ambulator a fost inițiată cura de **antibioticoterapie**, însă rezultatul a fost negativ prin păstrarea tusei. Pacient primar consultat de către MF, care a îndreptat pacientul la IFP „Ch. Draganiuc”. În instituția dată a fost efectuată radiografia cutiei toracice cu rezultat Bronșită cronică, FBS- rezultat endobronșită catarală, spirometria concluzia FEV1/ IFVC83%.

D-za definitivă a fost de: Bronșită cronică mucopurulentă, remisie incompletă.

Luând în vedere prezența unui ganglion limfatic cervical mărit, cu suspiciune la limfom, sau Mt, pacientul a fost îndreptat pentru consultații la Policlinica oncologică. Investigațiile și consultațiile în această instituție au fost: puncția ganglionului limfatic- celule limfoide de diferit stadiu de blasttransformație; tomografia mediastinului- semne de mărire a ganglionilor nu sunt. USG glandei tiroide fără schimbări. FEGDS- Gastruodenită. A fost consultat ORL după care a fost efectuată plastia septului nazal. Pacientul continuă să acuze tusea uscată. Examenul obiectiv menționăm starea pacientului bună, afebril, tegumentele roz-pale, curate. Alți ganglionii limfatici nu sunt măriți. Ritm respirator corect. Auscultativ în plămâni murmur vezicular, raluri absente, cordul fără particularități. Limba saburală albicioasă, miros din cavitatea bucală. Dantura sanată. Abdomen moale dureros în epigastriu. Hepar, splina în limita normei. Aparatul urogenital fără schimbări.

Examenul paraclinic hemoleocograma areactivă, sumar de urină normal. Examenul biochimic fără schimbări, sputa BK negativă.

Din elementele de anamneză pacient ce anterior suferea de pirozis, regurgitații frecvente, dureri în abdomen, plângeri actuale de disfagie, regurgitații acide însoțite de tusea seacă ne-a orientat către o suferință de tip gastric. Pentru stabilirea diagnozei am efectuat o explorare ținută așa ca radioscopia baritată funcțională a canalului digestiv superior. Această investigație denotă prezența herniei hiatale prin alunecare, reflux gastroesofagian înalt, până la C6 (imag. 1 și 2).

Radioscopia baritată funcțională a canalului digestiv superior ne permite conturarea unui diagnostic pozitiv, cum ar fi boală de reflux gastroesofagian fără esofagită, hernie hiatală prin alunecare. S-a inițiat tratament cu IPP, receptori dopaminergici, a fost explicat regimul antireflux după care la a treia zi s-a constatat dinamica pozitivă prin scăderea tusei, regurgitației. Pacientul a urmat tratament după care a fost externat în stare satisfăcătoare cu recomandări în extras.

Prognosticul este favorabil în caz de respectare a regimului antireflux și tratament medicamentos.

Particularitatea cazului constă în aceea, că sindromul major de tuse uscate cu regurgitații acide nu au fost luate în calcul ca o manifestare a unui reflux gastroesofagian, de asemenea examenul endoscopic nu poate fi explorarea decisivă cum ar fi radioscopia baritată care rămîne examenul standard pentru asemenea suferință.

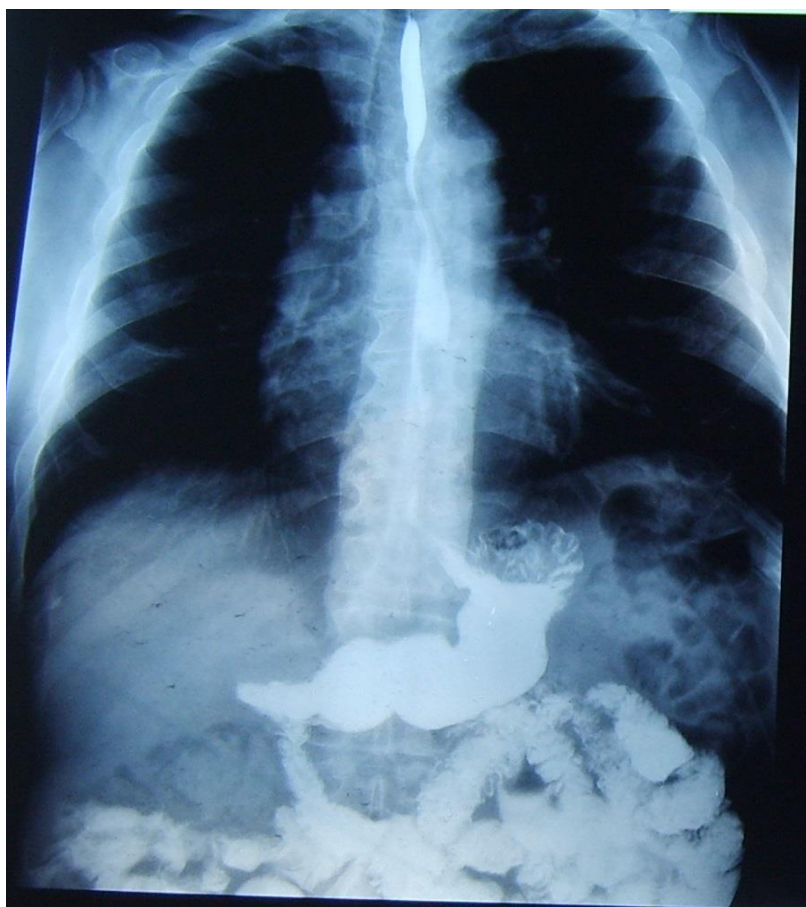


Figura 3.9. Imaginea R-logică a pacientului C. în poziție ortostatică.

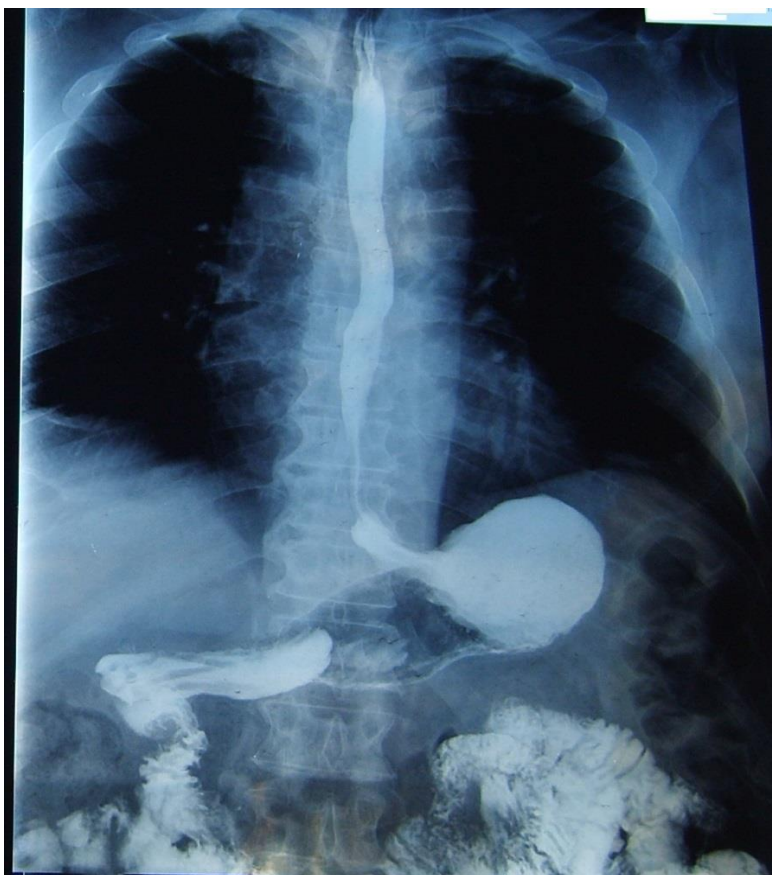


Figura 3.10. Imaginea R-logica a pacientului C. în poziție clinostatică.

În poziție clinostatică, decubit dorsal și lateral, de asemenea în anteflexie, se constată retrogradarea masei baritate în esofag, pînă la nivelul vertebrei cervicale C6. Examenul endoscopic a fost negativ deoarece în cazul dat am avut BRGE cu forma non erosivă (endoscopic negativă). Din aceste considerente, în forma endoscopic negativă a BRGE, R-scopia funcțională a canalului digestiv este acceptată ca metodă de elecție în diagnosticarea acestei maladii.

Analizind manifestările circadiene ale BRGE, constatam că în perioadă nocturnă la forma erosivă atît tipice, cît și cele extraesofagiene au o frecvență mult mai înaltă în perioadă nocturnă (statistic semnificativă, $p < 0,05$). Accesele de sufocare nocturnă, care se declanșează datorită regurgitației nocturne superioare, nu au o diferență statistică semnificativă în cele 2 loturi de pacienți ($> 0,05$).

Având în vedere, că una din manifestările extraesofageale ale BRGE este eroziunea dentară, la stomatolog s-au adresat 8 (14,0%) pacienți cu BRGE non-erosivă și 9 (10,3%) pacienți cu BRGE erosivă.

Așadar, consumau excesiv ceai și/sau cafea 70,2% pacienți din LB1 și 74,7% pacienți din LB2, fumau 35,1% pacienți din LB1 și 51,7% pacienți din LB2. Cel mai frecvent pacienții acuzau pirozis (100,0% în LB1 și 100,0% în LB2), regurgitare (84,2% în LB1 și 87,4% în LB2), dureri retrosternale (50,9% în LB1 și 71,3% în LB2) și tuse (43,9% în LB1 și 46,0% în LB2) în perioada diurnă, pirozis (64,9% în LB1 și 87,4% în LB2), regurgitare (61,4% în LB1 și 79,3% în LB2), dureri retrosternale (29,8% în LB1 și 54,0% în LB2) și tuse (29,8% în LB1 și 34,1% în LB2) în perioada nocturnă.

În scopul instalării unui diagnostic corect și a depistării complicațiilor, la adresarea sau internarea pacienților am efectuat un set de investigații paraclinice, teste funcționale și de laborator.

Caracteristica endoscopică a bolii de reflux gastroesofagian. Endoscopia digestivă superioară are ponderea cea mai mare pentru diagnosticarea BRGE, eventual cu biopsie de mucoasă, determinarea pH-ului esofagian și gastric. Endoscopia digestivă superioară, efectuată la 57 de pacienți din LB1, a evidențiat esofagită catarală în 22 (43,1%) de cazuri, fără prezența macroscopică a eroziunilor mucoasei, hernie hiatală în 3 (5,9%) cazuri, insuficiența SEI în 45 (88,2%) de cazuri. Stenoză esofagiană, ulcer esofagian și esofag Barrett nu au fost diagnosticate.

În LB2, endoscopia digestivă superioară a fost efectuată la 87 de pacienți și a evidențiat esofagită peptică în 87 (100,0%) de cazuri, stenoză esofagiană în 1 (1,2%) caz, inele Șațki - 5 (5,8%), ulcer esofagian în 2 (2,3%) cazuri, hernie hiatală în 22 (25,6%) de cazuri, esofag Barrett în 5 (5,8%) cazuri, insuficiența SEI în 75 (87,2%) de cazuri. Repartizarea esofagitei de reflux în funcție de gradul, conform clasificării Los-Angeles (1994), au prezentat 14 (13,1%) pacienți, gradul 2 - 53 (63,1%) de pacienți, gradul 3 - 19 (22,6%) pacienți și gradul 4 - 1 (1,2%) pacient.

Caracteristice histopatologice ale bolii de reflux gastroesofagian. La pacienții cu BRGE și esofagite, examenul histologic al mucoasei esofagului se efectuează în scopul depistării oportune a sindromului Barrett și cancerului esofagian. În studiul nostru, examenul histologic al biotatului a fost realizat la 39 de pacienți din LB1 și la 75 de pacienți din LB2. Examinarea a constatat modificări histologice ușoare (inflamație esofagiană, creșterea stratului de celule bazale, alungirea papilelor) la 39 (100,0%) de pacienți din LB1 și la 75 (100,0%) pacienți din LB2, eroziuni esofagiene la 6 (15,4%) pacienți din LB1 și la 75 (100%) pacient din LB2, displazie ușoară (2-2,7%) și metaplazia mucoasei (sindromul Barrett) la 21 (28%) de pacienți din LB2; ulceratii esofagiene au fost constatate doar la 4 (5,3%) pacienți din LB2 (figura 3.11).

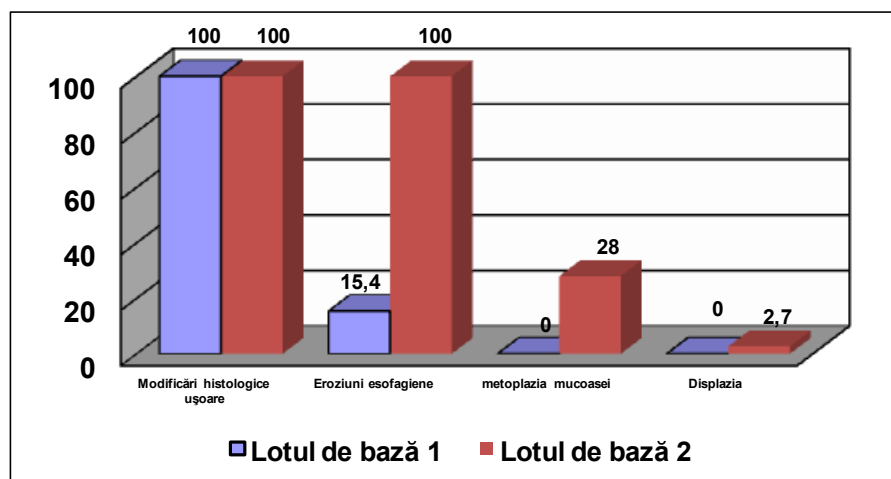


Figura 3.11. Frecvența modificărilor histologice (%) ale mucoasei esofagului la pacienții cu BRGE

Există o relație indefinită și discutabilă între BRGE și infecția cu *Helicobacter Pylori*. În studiul nostru, *Helicobacter Pylori*, determinat prin metoda morfologică, a fost pozitiv doar la 10 (25,0%) pacienți din LB1 și la 49 (68,1%) de pacienți din LB2.

Așadar, endoscopia digestivă superioară a determinat esofagită catarală în 22 (43,1%) de cazuri în LB1 și în 87 (100%) de cazuri în LB2, hernie hiatală în 3 (5,9%) cazuri în LB1 și în 22 (25,6%) de cazuri în LB2 și insuficiența SEI în 45 (88,2%) de cazuri în LB1 și în 75 (87,2%) de cazuri în LB2. Examenul histologic al biopsatului esofagian a constatat, respectiv, modificări histologice ușoare la 39 (100,0%) și 75 (100,0%) de pacienți, eroziuni esofagiene la 6 (15,4%) și 75 (100,0%) de pacienți, metaplazia mucoasei (sindromul Barrett) la 21 (28,0%) de pacienți. Ulcerații esofagiene au fost depistate doar la 4 (5,3%) pacienți din LB2.

Testul de determinare a pH-ului esofagian și gastric este utilizat pentru stabilirea efectelor BRGE, pentru determinarea eficienței medicamentelor administrate în scopul prevenirii RGE și pentru a evalua dacă episoadele de reflux gastric determină dureri în cutia toracică. La adresarea sau la internarea pacienților cu BRGE non-erozivă, valoarea medie a pH-ului esofagian, determinat în cadrul endoscopiei digestive superioare, reprezenta $2,32 \pm 0,3$ (de la 1,0 până la 6,5) și valoarea medie a pH-ului gastric - $2,31 \pm 0,3$ (de la 0,9 până la 6,5). La pacienții cu BRGE erozivă acești indicatori au atins cote medii de $1,63 \pm 0,1$ (de la 0,9 până la 4,0) și $1,52 \pm 0,1$ (de la 0,9 până la 6,0).

Examenul radiologic, realizat la 35 de pacienți din LB1 și la 61 de pacienți din LB2, a constatat, respectiv, reflux superior în 10 (28,6%) și 37 (60,7%) de cazuri, reflux distal în 25 (71,4%) și 24 (39,3%) de cazuri, hernie hiatală în 13 (37,1%) și 42 (68,9%) de cazuri. Esofagul

Barret a fost constatat la 2 (3,3%) pacienți din LB2, stenoza esofagiană nu a fost depistată în ambele grupuri de studiu.

Insuficiența SEI a fost depistată la toți 35 de pacienți din LB1 și la toți 61 de pacienți din LB2.

Valorificarea pH-metriei în diagnosticul bolii de reflux gastroesofagian.

În scopul precizării cantitative a severității RGE, diferențierii patologiei de reflux de alte boli, stabilirii existenței unei corelații între regurgitarea de acid și diverse simptome extraesofagiene am realizat pH-metria timp de 24 de ore. Procedura, efectuată la pacienții cu BRGE, a constatat următoarele rezultate: timpul total cu $\text{pH} < 4$ – $7,48 \pm 0,8\%$ în LB1 și $12,1 \pm 3,5\%$ în LB2, timpul cu $\text{pH} < 4$ în poziție ortostatică - $5,15 \pm 0,8\%$ în LB1 și $19,5 \pm 3,5\%$ în LB2, timpul cu $\text{pH} < 4$ în poziție clinostatică - $7,17 \pm 1,1\%$ în LB1 și $28,0 \pm 19,0\%$ în LB2, numărul de refluxuri cu $\text{pH} < 4$ în 24 de ore - $37,38 \pm 6,4$ în LB1 și $98 \pm 4,8$ în LB2, numărul de refluxuri cu $\text{pH} < 4$ și durata peste 5 min – $4,0 \pm 0,7$ în LB1 și $8,0 \pm 0,8$ în LB2, durata celui mai lung reflux - $14,4 \pm 3,8$ minute în LB1 și $29,55 \pm 6,2$ minute în LB2. Cuantificarea RGE a fost efectuat prin intermediul scorului DeMeester, valoarea medie a cărui era de $23,03 \pm 1,8$ la pacienții din LB1 și $63,47 \pm 9,3$ la pacienții din LB2 (figura 3.12.).

Analiza de corelație a rangurilor (ρ Spearman), realizată în lotul pacienților cu BRGE non-erozivă, a constatat corelație pozitivă și statistic semnificativă a nivelului nitraților în serul sangvin la debutul studiului cu nivelul nitraților în sucul gastric la debutul studiului ($\rho=0,7$,

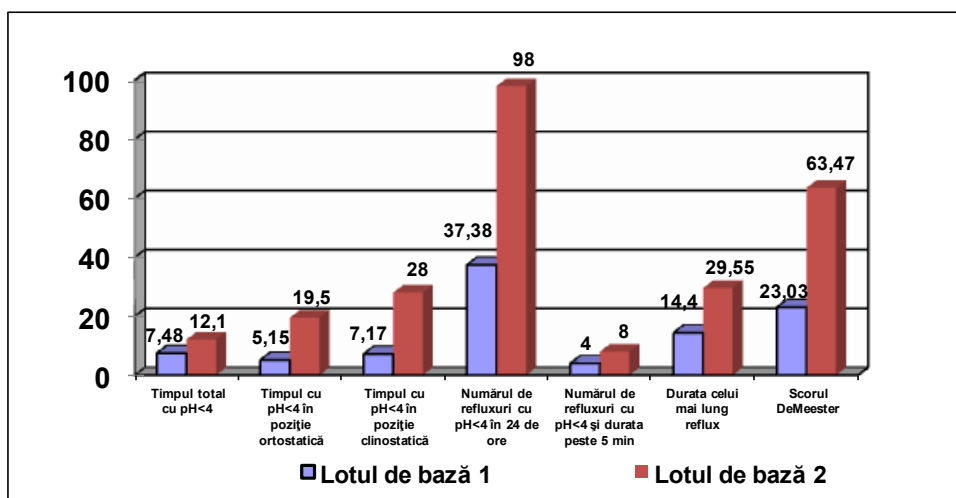


Figura 3.12. Rezultatele pH-metriei la pacienții cu BRGE

$p < 0,001$); a timpului total cu $\text{pH} < 4$ cu numărul de refluxuri cu $\text{pH} < 4$ în 24 de ore ($\rho=0,9$, $p < 0,001$), durata celui mai lung reflux ($\rho=0,7$, $p < 0,05$) și scorul DeMeester ($\rho=0,9$, $p < 0,001$); a numărului de refluxuri cu $\text{pH} < 4$ în 24 de ore cu scorul DeMeester ($\rho=0,9$, $p < 0,001$); a

numărului de refluxuri cu $\text{pH} < 4$ și durata peste 5 min cu durata celui mai lung reflux ($\rho = 0,8$, $p < 0,01$); a duratei celui mai lung reflux cu scorul DeMeester ($\rho = 0,7$, $p < 0,01$).

În lotul pacienților cu BRGE erozivă a fost constatată o corelație pozitivă și statistic semnificativă a nivelului nitraților în serul sangvin la debutul studiului cu nivelul nitraților în suc gastric la debutul studiului ($\rho = 0,8$, $p < 0,001$) și cu durata celui mai lung reflux ($\rho = 0,6$, $p < 0,01$); a timpului total cu $\text{pH} < 4$ cu scorul DeMeester ($\rho = 0,9$, $p < 0,001$); a numărului de refluxuri cu $\text{pH} < 4$ în 24 de ore cu numărul de refluxuri cu $\text{pH} < 4$ și durata peste 5 min ($\rho = 0,6$, $p < 0,05$); a duratei celui mai lung reflux cu nivelul nitraților în serul sangvin la debutul studiului ($\rho = 0,6$, $p < 0,01$) și cu scorul DeMeester ($\rho = 0,5$, $p < 0,05$).

Așadar, la pacienții cu BRGE non-erozivă valoarea medie a pH-ului esofagian reprezenta $2,32 \pm 0,3$ (de la 1,0 până la 6,5) și valoarea medie a pH-ului gastric - $2,31 \pm 0,3$ (de la 0,9 până la 6,5).

3.3. Estimarea comparativă clinico-evolutivă a formelor non-erozivă și erozivă a bolii de reflux gastroesofagian

Analiza comparativă a particularităților clinico-evolutive a BRGE non-erozive și BRGE erozive a constatat următoarele.

În BRGE non-erozivă, comparativ cu BRGE erozivă, statistic semnificativ mai frecvent s-a constatat refluat alcalin (19,3% în LB1 și 2,3% în LB2; $p < 0,01$). Pacienții cu BRGE erozivă, dimpotrivă, prezentau statistic semnificativ mai frecvent refluat peptic (80,7% în LB1 și 97,7% în LB2; $p < 0,01$).

În LB1 statistic semnificativ mai rar au fost incluse persoane de etnie europeană, comparativ cu LB2 (54,4% vs 87,4%; $p < 0,001$) și cu LM (54,4% vs 89,6%; $p < 0,001$), și statistic semnificativ mai frecvent persoane de etnie turcă, comparativ cu LB2 (45,6% vs 12,6%; $p < 0,001$) și cu LM (45,6% vs 0,4%; $p < 0,001$).

Diferențe semnificative între loturile de bază de studiu s-au constatat și privind nivelul de studii al pacienților. În LB1, comparativ cu LB2, erau incluși statistic semnificativ mai frecvent pacienți cu studii primare (19,3% vs 3,4%; $p < 0,01$), similar pacienți cu studii medii (47,4% vs 40,2%; $p > 0,05$) și statistic semnificativ mai rar pacienți cu studii superioare (33,3% vs 56,3%; $p < 0,01$).

Așadar, pacienții cu BRGE non-erozivă prezentau statistic semnificativ mai frecvent refluat alcalin, iar pacienții cu BRGE erozivă - statistic semnificativ mai frecvent refluat peptic.

Cu certitudine statistică, pacienții cu BRGE non-erozivă posedau mai frecvent studii primare, iar pacienții cu BRGE erozivă - studii superioare.

Estimarea tabloului clinic la pacienții incluși în studiu a constatat că în LB1 și LB2 nu se deosebeau statistic semnificativ ($p>0,05$) frecvența în ultima lună a următoarelor simptome (figura 3.13, 3.14): pirozis în perioada diurnă (57 - 100,0% vs 87 - 100,0%, respectiv), regurgitare

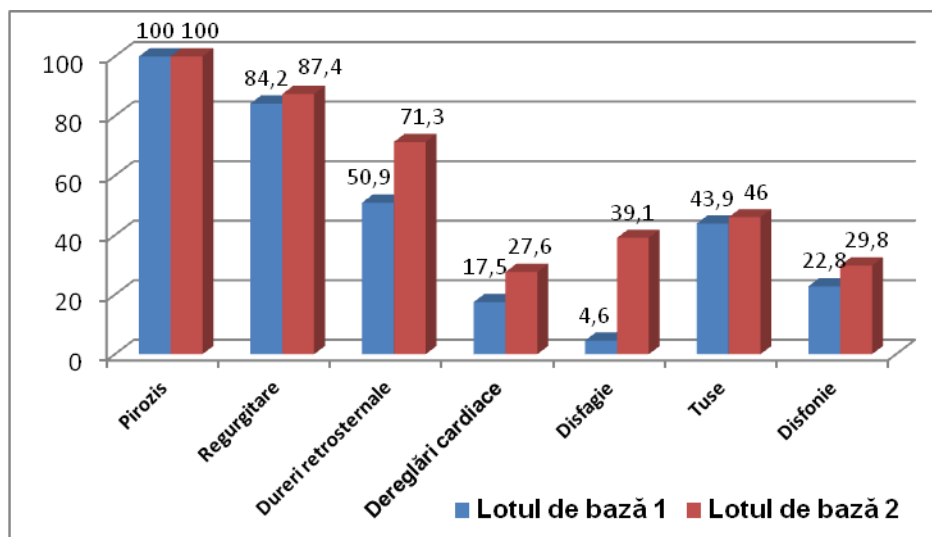


Figura 3.13. Frecvența simptomelor la pacienții cu BRGE non-erozivă și BRGE erozivă (%) în perioada diurnă

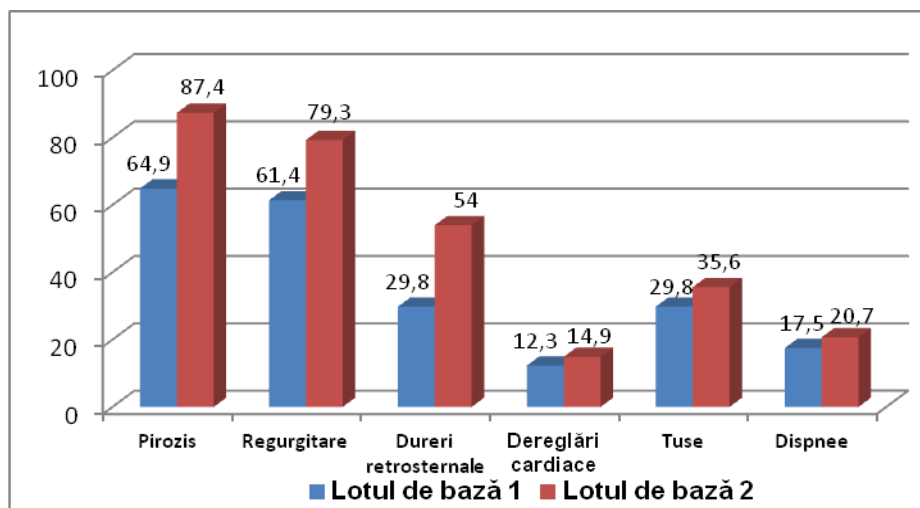


Figura 3.14. Frecvența simptomelor la pacienții cu BRGE non-erozivă și BRGE erozivă (%) în perioada nocturnă

în perioada diurnă (48 – 84,2% vs 76 – 87,4%, respectiv), dereglări cardiace în perioada diurnă (10 – 17,5% vs 24 – 27,6%, respectiv), dereglări cardiace în perioada nocturnă (7 – 12,3% vs 13 – 14,9%, respectiv), tuse în perioada diurnă (25 – 43,9% vs 40 – 46,0%, respectiv), tuse în

22,8% vs 26 – 29,8%, respectiv), dispnee în perioada nocturnă (10 – 17,5% vs 18 – 20,7%, respectiv).

În LB2, comparativ cu LB1, în ultima lună erau statistic semnificativ mai frecvente perioada nocturnă (17 – 29,8% vs 29 – 34,1%, respectiv), disfonie în perioada diurnă (13 – pirozisul în perioada nocturnă (76 – 87,4% vs 37 – 64,9%, respectiv; $p<0,01$), regurgitarea în perioada nocturnă (69 – 79,3% vs 35 – 61,4%, respectiv; $p<0,05$), durerile retrosternale în perioada diurnă (62 – 71,3% vs 29 – 50,9%, respectiv; $p<0,05$) și nocturnă (47 – 54,0% vs 17 – 29,8%, respectiv; $p<0,01$), disfagia în perioada diurnă (34 – 39,1% vs 4 – 4,6%, respectiv; $p<0,05$).

Așadar, la pacienții din LB1 și LB2 tabloul clinic în perioada diurnă era practic similar. Cele mai multe diferențe statistice s-au evidențiat la frecvența simptomelor în perioada nocturnă. La pacienții cu BRGE erozivă, comparativ cu BRGE non-erozivă, predominau pirozisul în perioada nocturnă, regurgitarea în perioada nocturnă, durerile retrosternale și disfagia în perioada diurnă și în perioada nocturnă.

Analiza rezultatelor endoscopiei digestive superioare a constatat mai frecvent în LB2 esofagită peptică catarală (22 – 43,1% în LB1 vs 87 – 100,0% în LB2; $p<0,001$) și hernie hiatală (3 – 5,9% în LB1 vs 22 – 25,6% în LB2; $p<0,01$).

Helicobacter Pylori, determinat prin metoda morfologică, era statistic semnificativ mai frecvent în LB2 (10 – 25,0% în LB1 vs 49 – 68,1% în LB2; $p<0,001$).

Examenul histologic al biopsatului esofagian a evidențiat mai frecvent în LB2 doar eroziuni esofagiene (6 – 15,4% în LB1 vs 69 – 92,0% în LB2; $p<0,001$) și metaplazia mucoasei esofagiene (21 – 28,0% în LB2), displazia mucoasei 2 -2,7% în LB2) (figura 3.15).

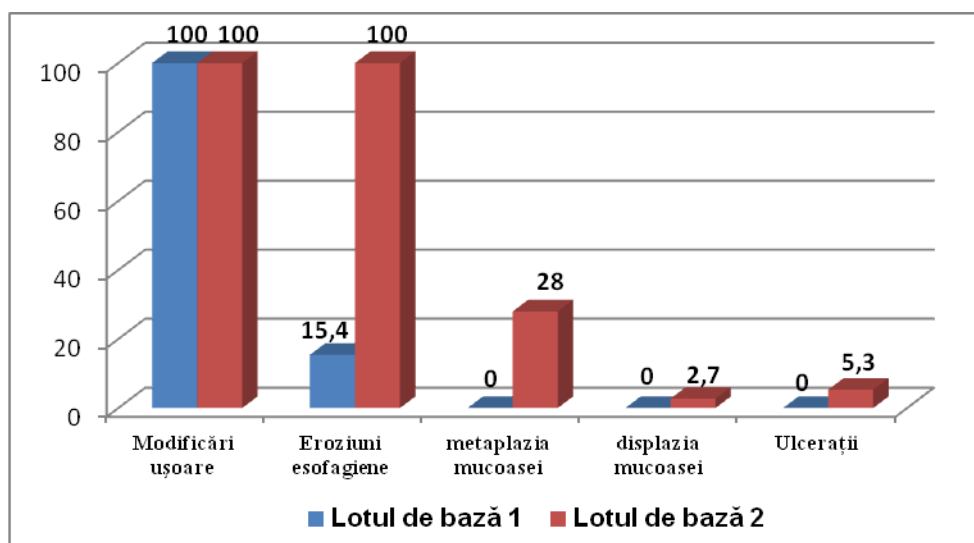


Figura 3.15. Examenul histologic al biopsatului esofagian (%) la pacienții cu BRGE non-erozivă și BRGE erozivă

Examenul radiologic al esofagului, de asemenea, a constatat statistic semnificativ mai frecvent în LB2 reflux superior (10 – 28,6% în LB1 vs 37 – 60,7% în LB2; $p<0,01$) și hernie hiatală (13 – 37,1% în LB1 vs 42 – 68,9% în LB2; $p<0,01$), iar în LB1 - reflux distal (25 – 71,4% în LB1 vs 24 – 39,3% în LB2; $p<0,01$).

Așadar, conform rezultatelor endoscopiei digestive superioare, mucoasa esofagiană normală s-a constatat mai frecvent în LB1, iar esofagita peptică și hernia hiatală au fost evidențiate mai frecvent în LB2.

3.4. Concluzii la capitolul 3

1. Incidența medie a BRGE în Republica Moldova este de 17,4%.

Aceasta la rândul său deviază mai mult sau mai puțin de la indicii mondiali. Constatăm că frecvența BRGE în diferite țări este diferită, așa în Asia de Est (2,5-9,4%), mai mare în Asia Mijlocie (7,6-19,4%), America de Sud (4,7-11,9%) și Asia de Vest (12,5 – 27,6%). Cea mai mare prevalență în populație este raportată în Europa – 23,7% (7,7% – 36,0%), Africa (24%) și SUA (28,8%) [150].

2. Consumau excesiv ceai și/sau cafea 70,2% pacienți din LB1 și 74,7% pacienți din LB2, fumau 35,1% pacienți din LB1 și 51,7% pacienți din LB2. Cel mai frecvent pacienții acuzau pirozis (100,0% în LB1 și 100,0% în LB2), regurgitare (84,2% în LB1 și 87,4% în LB2), dureri retrosternale (50,9% în LB1 și 71,3% în LB2) și tuse (43,9% în LB1 și 46,0% în LB2) în perioada diurnă, pirozis (64,9% în LB1 și 87,4% în LB2), regurgitare (61,4% în LB1 și 79,3% în LB2), dureri retrosternale (29,8% în LB1 și 54,0% în LB2) și tuse (29,8% în LB1 și 34,1% în LB2) în perioada nocturnă.
3. La pacienții din LB1 și LB2 tabloul clinic în perioada diurnă era practic similar. Cele mai multe diferențe statistice s-au evidențiat la frecvența simptomelor în perioada nocturnă. La pacienții cu BRGE erozivă, comparativ cu BRGE non-erozivă, predominau pirozisul în perioada nocturnă, regurgitarea în perioada nocturnă, durerile retrosternale și disfagia în perioada diurnă și în perioada nocturnă.
4. Endoscopia digestivă superioară a determinat esofagită catarală în 22 (43,1%) de cazuri în LB1 și în 87 (100%) de cazuri în LB2, hernie hiatală în 3 (5,9%) cazuri în LB1 și în 22 (25,6%) de cazuri în LB2 și insuficiența SEI în 45 (88,2%) de cazuri în LB1 și în 75 (87,2%) de cazuri în LB2. Mucoasa esofagiană normală s-a constatat mai frecvent în LB1, iar esofagita peptică și hernia hiatală au fost evidențiate mai frecvent în LB2.

5. Examenul histologic al bioptatului esofagian a constatat modificări histologice ușoare la 39 (100,0%) de pacienți în LB1 și 75 (100,0%) de pacienți în LB2, eroziuni esofagiene la 6 (15,4%) pacienți în LB1 și 75 (100,0%) de pacienți în LB2. Metaplazia și displazia mucoasei esofagiene a fost depistată în LB2 – la cotă de 30,7%.
6. Analiză tabloului clinic, endoscopic și morfologic denotă modificări mai severe în dependență de durată maladii (LB1 – până 5 ani - $4,3 \pm 0,3$; LB2 au o durată mai mare: 60 de pacienții - $7,2 \pm 0,7$ ani, 27 de pacienții - $12,8 \pm 0,4$ ani). La pacienții cu durată maladii după 10 ani mai frecvent se întâlnesc modificări histopatologice severe: metaplazia și displazia epiteliului esofagului.

4. REZULTATELE STUDIERII METABOLIȚILOR OXIDULUI NITRIC ȘI POLIMORFISMULUI GENELOR NOS1 ȘI NOS2 ÎN BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

4.1. Nivelul metaboliților oxidului nitric în serul sanguin și sucul gastric în funcție de gradul de afectare a esofagului (gradul și forma BRGE).

Studierea nivelului metaboliților NO este o problemă de actualitate majoră și indispensabilă pentru aprofundarea cunoștințelor despre patogenia BRGE. Perspectiva studiului constă în evidențierea noilor criterii clinice, de diagnostic și dezvoltarea recomandărilor de modulare a proceselor de formare a BRGE.

Pentru realizarea scopului cercetării a fost studiat nivelul metaboliților oxidului nitric în serul sanguin, sucul gastric în debutul studiului și după o lună de tratament.

Pentru a identifica particularitățile modificării nivelului NO a fost studiată concentrația metaboliților oxidului nitric în serul sanguin al bolnavilor de BRGE, comparând apoi, cu rezultatele obținute în lotul de control. Din studiu au fost excluse persoanele care prezentau factori cu impact plauzibil asupra nivelului metaboliților oxidului nitric în ser.

În cadrul aprecierii concentrației metaboliților oxidului nitric în serul sanguin, au fost obținute următoarele rezultate:

La debutul studiului, în **lotul de pacienți cu BRGE non-erozivă (LB1)** valoarea medie a nitraților în serul sangvin a fost de $83,43 \pm 0,7 \mu\text{mol/l}$ (de la $76,02 \mu\text{mol/l}$ până la $99,40 \mu\text{mol/l}$), la **pacienți cu BRGE erozivă (LB2)** valoarea medie a nitraților în serul sangvin a fost de $97,02 \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$ (de la $79,9 \mu\text{mol/l}$ până la $104,5 \mu\text{mol/l}$) și în **LM** valoarea medie a nitraților în serul sangvin a fost de $71,76 \pm 0,8 \mu\text{mol/l}$ (de la $62,7 \mu\text{mol/l}$ până la $84,48 \mu\text{mol/l}$).
tab.4.1.

Tabelul 4.1. Nivelul metaboliților oxidului nitric în serul sanguin la pacienți cu BRGE.

Indice	Grupul de control, LM n= 108	BRGE,formă nonerozivă, LB1 n=57	BRGE,formă erozivă, LB2 n=87
Concentrația metaboliților NO plasmatici, mcmol/l	$71,76 \pm 0,8$	$83,43 \pm 0,7 \mu\text{mol/l}$	$97,02 \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$

P<0,05 diferența statistică între datele loturilor (LM și LB1);

P<0,05 diferența statistică între datele loturilor (LM și LB2);

P<0,05 diferența statistică între datele loturilor (LB1 și LB2);

Inițial, concentrația nitraților și nitriților în serul sanguin era statistic semnificativ mai mică în LM, comparativ cu LB1 ($83,43 \pm 0,7 \mu\text{mol/l}$ în LB1 vs $71,76 \pm 0,8 \mu\text{mol/l}$ în LM; $p < 0,05$) și cu LB2 ($97,02 \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$ în LB2 vs $71,76 \pm 0,8 \mu\text{mol/l}$ în LM; $p < 0,05$). Nivelul metaboliților oxidului nitric în serul sanguin la pacienți în LB1 statistic este semnificativ mai mic, comparativ cu LB2 ($83,43 \pm 0,7 \mu\text{mol/l}$ în LB1 vs $97,02 \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$ în LB2; $p < 0,05$). Se determină o creștere evidentă a concentrației metaboliților NO la pacienții cu BRGE.

În grupul pacienților cu forma nonerozivă, concentrația metaboliților NO a alcătuit $83,43 \text{ mcmol/l}$ fiind mai înaltă comparativ cu grupul de control, iar în grupul de pacienți cu forma erozivă acest indice marchează $97,02 \text{ mcmol/l}$ și este veridic mai înaltă comparativ cu forma nonerozivă și LM. Se determină o creștere evidentă a concentrației metaboliților NO la pacienții cu BRGE (forma erozivă) comparativ cu pacienții cu forma non erozivă.

În cursul determinării concentrației metaboliților oxidului nitric în suc gastric, au fost obținute următoarele rezultate:

La debutul studiului, în **lotul de pacienți cu BRGE non-erozivă (LB1)** valoarea medie a nitraților în suc gastric a fost de $42,92 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$ (de la $38,8 \mu\text{mol/l}$ până la $54,8 \mu\text{mol/l}$), la **pacienții cu BRGE erozivă (LB2)** valoarea medie a nitraților în suc gastric a fost de $52,09 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$ (de la $40,4 \mu\text{mol/l}$ până la $56,7 \mu\text{mol/l}$) și în **LM** valoarea medie a nitraților în suc gastric a fost de $26,8 \pm 0,5 \mu\text{mol/l}$ (de la $22,3 \mu\text{mol/l}$ până la $32,4 \text{ mol/l}$). tab.4.2.

Tabelul 4.2. Nivelul metaboliților oxidului nitric în suc gastric la pacienți cu BRGE.

Indice	Grupul de control, LM n= 22	BRGE,formă nonerozivă, LB1 n=56	BRGE,formă erozivă, LB2 n=82
Concentrația metaboliților NO în sucul gastric, mcmol/l	$26,8 \pm 0,5$	$42,92 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$	$52,09 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$

$P < 0,001$ diferența statistică între datele loturilor (LM și LB1);

$P < 0,001$ diferența statistică între datele loturilor (LM și LB2);

$P < 0,001$ diferența statistică între datele loturilor (LB1 și LB2);

Nitrații în suc gastric prezentau valori statistici semnificativ mai mici în LB1, comparativ cu LB2 ($42,92 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$ în LB1 vs $52,09 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$ în LB2; $p < 0,001$), în LM, comparativ cu LB1 ($42,92 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$ în LB1 vs $26,8 \pm 0,5 \mu\text{mol/l}$ în LM; $p < 0,001$) și cu LB2 ($52,09 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$ în LB2 vs $26,8 \pm 0,5 \mu\text{mol/l}$ în LM; $p < 0,001$).

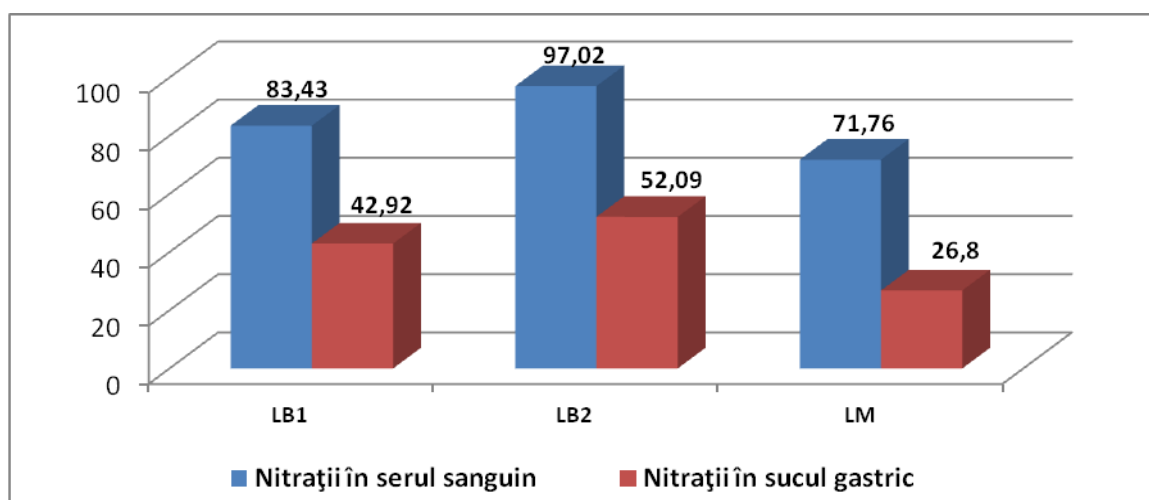


Figura 4.1. Nivelul nitraților și nitriților în serul sangvin și sucul gastric ($\mu\text{mol/l}$) în funcție de lotul de studiu

Studierea particularităților metabolismului oxidului nitric denotă că, creșterea nivelului de metaboliți (nitrați și nitriți) în mediile biologice, sunt caracteristice pentru boala de reflux gastroesofagian atât formei erozive, cât și formei nonerozive. Concentrația metaboliților oxidului nitric depistată la pacienții cu forma nonerozivă a BRGE în serul sanguin și sucul gastric, statistic este mai înaltă comparativ cu lotul martor.

Acest fenomen dovedește participarea oxidului nitric în dezvoltarea procesului patologic în boala de reflux gastroesofagian.

Lotul de bază 2, alcătuit din pacienți cu boala de reflux gastroesofagian, forma erozivă, se caracterizează prin asocierea diverselor complicații ale maladiei în cauză. Concentrația metaboliților oxidului nitric, depistată în serul sanguin și sucul gastric la pacienții cu forma erozivă a BRGE este mai mare comparativ cu forma nonerozivă și lotul martor ($p < 0,001$). Analiza comparativă a concentrației metaboliților oxidului nitric în serul sanguin și sucul gastric denotă că modificările din mucoasa esofagului în BRGE sunt acompaniate de o producere sporită a oxidului nitric. Din literatura de specialitate, este cunoscut faptul că ionii de hidrogen, provoacă dezintegrarea legăturilor intercelulare, penetrează epiteliul și retrogradează în spațiul submucos, activând macrofagele, neutrofilele și un șir de citochine proinflamatoare: IL, interferon γ , TNF și etc., care la rândul lor activează iNOS cu producerea excesivă de oxid nitric, astfel inducând dezvoltarea procesul inflamator și a stresului oxidativ (188,189). Rezultatele obținute, corelează cu gradul de afectare a mucoasei esofagului. A fost studiat nivelul metaboliților oxidului nitric în serul sanguin (la ambele forme a BRGE – erosivă și nonerosivă) în dependență de durata de evoluție a maladiei. Pentru acest scop, pacienții au fost divizați în trei

subloturi: cu durată sub 5 ani (n=50), 5-10 ani (n=67) și cu durată mai mare de 10 ani (n=27). Rezultatele obținute sunt expuse în tabelul 4.3.

Analizînd tabelul constatăm, că nivelul metaboliților oxidului nitric, corelează cu forma endoscopică a BRGE, dar depind și de **durata maladiei**.

Tabelul 4.3. Nivelul metaboliților oxidului nitric în **serul sanguin** în raport cu durata maladiei

Nº	Forma BRGE	< 5 ani, (M±m:4,3±0,3),	5 – 10 ani (M±m:7,2±0,7)	>10 ani (M±m:12,8±0,4)
1.	BRGE, forma non erosivă	76,06±0,7* µmol/l, n=50	86,17±0,6 µmol/l, n=7	
2.	BRGE, forma erosivă		94,08±0,6 µmol/l n=60	98,27±0,5**µmol/l n=27

p*;**<0,001 diferența statistică între pacienți cu durata bolii sub 5 ani și peste 10 ani

În lotul de pacienți cu durata bolii sub 5 ani, concentrația metaboliților oxidului nitric constituie 76,06±0,7 µmol/l, iar la pacienții cu durata maladiei 5 – 10 ani, concentrația metaboliților oxidului nitric constituie 86,17±0,6 µmol/l (LB1) și 94,08±0,6 µmol/l (LB2). Acest indice a fost maximal la pacienții cu durata maladiei peste 10 ani - 98,27±0,5 µmol/l (predominant la pacienții cu forma erosivă a BRGE).

Analiza statistică a acestor indici, constată diferență veridică (p<0,001) a concentrației metaboliților oxidului nitric în serul sanguin la pacienții cu durata maladiei peste 10 ani (98,27±0,5 µmol/l), comparativ cu durata bolii pînă la 5 ani (76,06±0,7 µmol/l).

În așa mod, s-a constatat, că există un grad înalt de corelare pozitivă ($r_{xy}=0,998$, $p<0,05$) între durata maladiei și concentrația metaboliților oxidului nitric la pacienții cu boala de reflux gastroesofagian. A fost determinată tendința de creștere a concentrației nitriților, proporțională cu gradul severității maladiei și durata de timp al BRGE. Existența coeficientului de corelare a concentrației metaboliților oxidului nitric cu gradul de severitate al afectării esofagului, permite de a constata importanța NO în declanșarea și dezvoltarea BRGE, astfel nivelul metaboliților oxidului nitric ar putea fi un marker redutabil al procesului inflamator al mucoasei esofagiene.

Dinamica concentrației metaboliților oxidului nitric în serul sanguin și suc gastric după 1 lună de tratament.

Pentru a determina rolul oxidului nitric în evoluția bolii de reflux gastroesofagian, a fost determinată concentrația metaboliților lui în în serul sangvin și suclic gastric în dinamică (după 1 lună de tratament).

Tratamentul bolii de reflux gastroesofagian a fost indicat conform PCN «Boala de reflux gastroesofagian la adult», 2014 și a recomandărilor AGA, martie, 2013.

S-a constatat micșorarea concentrației metaboliților oxidului nitric în serul sangvin și în suclic gastric în ambele loturi de bază în dinamică, comparativ cu lotul martor, unde acești indici au rămas nemodificați (tab 4.4, tab 4.5).

Tabelul 4.4. Dinamica nivelului metaboliților oxidului nitric în **serul sangvin** la debutul studiului și după 1 lună de tratament.

Indice	LM, n= 108	LB1 n=57	LB2 n=87
Concentrația metaboliților NO plazmatici, mcmol/l, la debutul studiului	71,76±0,8	83,43±0,7*	97,02±0,4**
Concentrația metaboliților NO plazmatici, mcmol/l, după 1 lună de tratament	70,54±0,6	75,75 ±0,7*	84,04±0,6**
p	p>0,05	p<0,05*	p<0,05**

Tabelul 4.5. Nivelul metaboliților oxidului nitric în **suclic gastric** la debutul studiului și după 1 lună de tratament.

Indice	LM, n= 22	LB1 n=56	LB2 n=82
Concentrația metaboliților NO în suclic gastric, mcmol/l, la debutul studiului	26,8±0,5	42,92±0,6*	52,09±0,3**
Concentrația metaboliților NO în suclic gastric, mcmol/l, după 1 lună de tratament	25,04±0,7	37,57±0,4*	40,12±0,6 **
p	p>0,05	p<0,05*	p<0,05**

La examenul final, în LB1 valoarea medie a nitrăților în serul sangvin constituia 75,75±0,4 μmol/l (de la 71,9 μmol/l până la 84,2 μmol/l) și valoarea medie a nitrăților în suclic gastric - 37,57±0,4 μmol/l (de la 27,9 μmol/l până la 40,4 μmol/l).

La examenul final, în LB2 valoarea medie a nitraților în serul sangvin reprezenta $84,04 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$ (de la $73,4 \mu\text{mol/l}$ până la $92,7 \mu\text{mol/l}$) și valoarea medie a nitraților în suc gastric – $40,12 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$ (de la $32,1 \mu\text{mol/l}$ până la $51,2 \mu\text{mol/l}$).

La examenul final, doar nitrații în serul sangvin erau statistic semnificativ mai mari în LB2 ($75,75 \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$ în LB1 și $84,04 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$ în LB2; $p < 0,05$).

Evaluarea în dinamică a nivelurilor nitraților în serul sangvin și în suc gastric a constatat următoarele (figura 4.2).

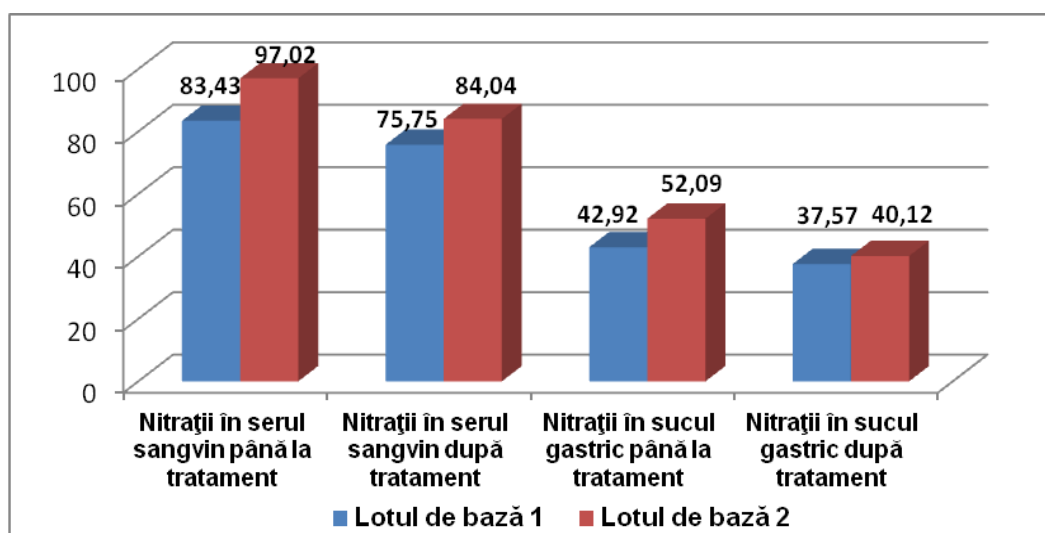


Figura 4.2. Evaluarea în dinamică a nivelurilor nitraților în serul sangvin și în suc gastric ($\mu\text{mol/l}$)

În LB1, nivelul nitraților în serul sangvin ($83,43 \pm 0,7 \mu\text{mol/l}$ la examenul inițial și $75,75 \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$ la examenul final; $p < 0,05$) și nivelul nitraților în suc gastric ($42,92 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$ la examenul inițial și $37,57 \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$ la examenul final; $p < 0,001$) s-a redus statistic semnificativ.

În LB2, nivelul nitraților în serul sangvin ($97,02 \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$ la examenul inițial, $84,04 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$ la examenul final; $p < 0,05$) și nivelul nitraților în suc gastric ($52,09 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$ la examenul inițial, $40,12 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$ la examenul final; $p < 0,001$) s-au redus statistic semnificativ.

Așadar, analiza unor indicatori în dinamică a relevat că la pacienții cu BRGE non-erozivă nivelul nitraților în serul sangvin și nivelul nitraților în suc gastric s-au redus statistic semnificativ. La pacienții cu BRGE erozivă, nivelul nitraților în serul sangvin și nivelul nitraților în suc gastric, de asemenea, s-au redus statistic semnificativ.

Cercetarea a fost efectuată după 1 lună de tratament și demonstrează reducerea concentrației metaboliților oxidului nitric în ambele loturi, fapt, care corelează cu dinamica

pozitivă a simptomelor clinice ale pacienților. Astfel acest indice poate servi ca criteriu de ameliorare clinică a pacienților cu esofagită de reflux.

4.2. Polimorfismul genelor sintazelor oxidului nitric în boala de reflux gastroesofagian.

Numeroși factori (exogeni și endogeni) au un anumit rol în patogenia bolii de reflux gastroesofagian (BRGE). Acești factori au fost elucidați în capitolul 1 (reviul literaturii). În literatura de specialitate este dezvăluită legătura între boala de reflux gastroesofagian și factorii genetici. Astfel, statistic, la gemenii monoziagoți BRGE se întâlnește mult mai frecvent decât la cei heterozigoți. Datele din literatură publicate în ultimele decenii indică spre anamneza familială – prezența bolii de reflux gastroesofagian la părinți și rudele apropiate, ceea ce confirmă predispoziția genetică. La fel, se cercetează polimorfismul genetic, ce influențează asupra reacțiilor inflamatorii, metabolismului substanțelor medicamentoase și mutațiilor genetice, dar și genele legate de riscul dezvoltării bolii de reflux gastroesofagian, esofagului Barret și adenocarcinomului esofagian.

În ultimul timp s-au efectuat câteva cercetări în diferite țări, care arată legătura dintre multitudinea factorilor genetici și BRGE, complicațiile ei, esofagul Barret și adenocarcinom. Factorii genetici includ rolul polimorfismului unor gene care codează citokinele pro- și antiinflamatorii, gena COX-2, gena care reglează proteinele ciclului celular, genele factorului de creștere epidermal, etc (11, 16, 19).

Reieșind din scopul cercetării, examenul genetic a fost efectuat prin determinarea polimorfismului genelor NOS1 și NOS2. Gena NOS1 este localizată pe cromozomul 12q24.2, alcătuit din 29 exoni și 28 introni cu mărimea de 200 kb și codifică sintaza neuronală a oxidului nitric (nNOS), care produce NO și este implicată în reglarea motilității esofagului. Gena NOS2 este localizată pe cromozomul 17q11.2, alcătuit din 26 exoni și 25 introni cu mărimea de 37 kb și codifică sintaza inductibilă a oxidului nitric (iNOS), care produce cantitatea excesivă de oxid nitric, provocând procese inflamatorii. Sintaza oxidului nitric (iNOS) este localizată în macrofage, neutrofile, limfocite, hepatocite și în mare măsură este dependentă de factorii endogeni (TNF-alpha, interleukine).

Studiul a fost efectuat pe un lot de 106 de pacienți cu BRGE și 106 de persoane sănătoase (caz-control), care au alcătuit lotul martor în vârstă de 17-79 de ani. Lotul martor a inclus 44 (41,5%) de bărbați și 62 (58,5%) de femei. Lotul de bază a fost divizat în 2 subloturi: lotul de bază 1 format din 45 (42,5%) de pacienți cu boala de reflux gastroesofagian, forma non-erozivă și lotul de bază 2, format din 61 (57,5%) de pacienți cu forma erozivă.

Analizând structura ambelor subloturi după apartenența de sex (fig.4.3.), constatăm că în lotul de bază 1 (forma non-erozivă) au fost incluși 20 (44,4%) de bărbați și 25 (55,6%) de femei. Lotul de bază 2 (forma erozivă) a fost alcătuit din 24 (39,3%) de bărbați și 37 (60,7%) de femei.

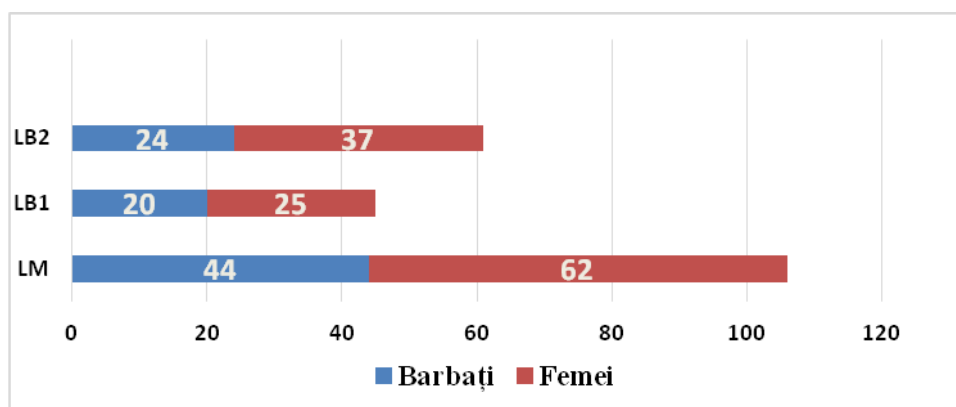


Figura 4.3. Repartizarea pacienților cu BRGE non-erozivă și erozivă în funcție de sex

În ambele loturi predomină persoanele de gen feminin (LB1-55,6%, LB2-60,7%), comparativ cu cel masculin (LB1-44,4%, LB2-39,3%). Diferența statistică între loturi, referitor la sex nu este semnificativă ($>0,05$). În lotul martor de asemenea predomină persoanele de gen feminin- 62 (58,5%). Analiza statistică confirmă, că diferența între loturi (martor și de bază) după apartenența de sex nu este semnificativă ($p>0,05$).

Distribuția genotipurilor genelor NOS1 și NOS2 în lotul martor și pacienții cu boala de reflux gastroesofagian. Frecvența comparativă a genotipurilor **genei NOS1 a fost studiată** la pacienții cu boala de reflux gastroesofagian și persoanele care au alcătuit lotul martor. În studiul nostru frecvențele variantelor alelice ale genelor de interes au fost detectate la 106 pacienți cu BRGE și la 106 persoane din lotul martor. Frecvența genotipurilor polimorfismului C/T al genei NOS1 la pacienții cu BRGE și LM este redată în tabelul 4.6.

Tabelul 4.6. Frecvența genotipurilor polimorfismului C/T al genei NOS1 la pacienții cu BRGE comparativ cu lotul martor

Varianta alelică	Lotul de baza (n=106)		Lotul martor (n=106)		p (χ^2)
	abs.	%	abs.	%	
C/C	28	26,4	38	35,8*	$>0,05$
C/T	51	48,1	50	47,2	$>0,05$
T/T	27	25,5	18	17,0*	$=0,057$

$p^* < 0,05$

Analizând frecvența polimorfismului C/T al genei NOS1, constatăm că în lotul de bază, variantele alelice C/C și T/T se întâlnesc cu o frecvență identică (26,4% și 25,5%), dar predomină varianta alelica C/T cu frecvență de 48,1%. Această diferență este semnificativă ($p < 0,05$). Comparativ cu lotul martor, constatăm, de asemenea predominarea variantei alelice C/T 47,2%, dar variantele C/C și T/T se întâlnesc cu o frecvență diferită față de lotul de bază: C/C= 35,8%; T/T= 17,0%. Această diferență a frecvenței variantelor alelice C/C și T/T au o semnificație statistică veridică ($p < 0,05$). De menționat, că comparînd frecvența variantelor alelice a polimorfismului genei NOS1, în lotul de bază și lotul martor, constatăm că nu există diferență a frecvenței variantei alelice C/T în ambele loturi, respectiv LB= 48,1%; LM= 47,2%. Varianta alelica C/C este mai frecventă în lotul martor (35,8%), comparativ cu LB -26,4%, iar varianta alelica T/T mai des se întâlnește în lotul de bază (25,5%), iar în lotul martor are o frecvență de numai 17,0%. Dar, și această diferență nu este semnificativă ($p = 0,057$). De menționat, că la persoanele sănătoase predomină purtătorii alelei C, diferența fiind statistic semnificativă ($p < 0,05$). Astfel sa stabilit ca persoanele sănătoase din lotul martor sunt purtători ai alelei C, comparativ cu lotul de bază, unde alelele C și T au o distribuție egală.

A fost cercetată distribuția genotipurilor **genei NOS2** în lotul martor și pacienții cu boala de reflux gastroesofagian.

Frecvența genotipurilor polimorfismului G954C al genei NOS2-promotor la pacienții cu BRGE și LM este prezentată în tabelul 4.2.

Tabelul 4.7. Frecvența genotipurilor polimorfismului G954C al genei NOS2-promotor la pacienții cu BRGE comparativ cu lotul martor

Varianta alelică	Lotul de baza (n=106)		Lotul martor (n=106)		P (χ^2)
	abs.	%	abs.	%	
G/G	29	27,4	47	44,3*	P>0,05
G/C	50	47,2	46	43,4	P>0,05
C/C	27	25,5	13	12,3*	P<0,05

Notă: $p < 0,05$ unde p reprezintă diferența statistică între incidența genotipului în lotul examinat și cel martor, $p^* < 0,01$.

Genotipurile polimorfismului G/C al genei NOS2 au o distribuție neuniformă atât în lotul de bază, cât și în lotul martor. Variantele alelice G/G și C/C se întâlnesc cu o frecvență egală în lotul de bază (27,4% și 25,5%). În același timp menționăm, că este diferită distribuția acestor variante alelice în lotul martor. Constatăm că, evident predomină varianta alelică G/G =44,3%, asupra variantei C/C =12,3%. Această diferență este statistic semnificativă ($p < 0,01$).

Această analiză ne permite să constatăm, că varianta alelică C/C a polimorfismului G954C al genei NOS2-promotor se întâlnește cu o frecvență mai mică în ambele loturi, dar statistic semnificativ în lotul martor ($p < 0,01$).

În același timp, analizând gena NOS2 la pacienții cu BRGE și lotul martor, constatăm, că varianta alelică C/C la pacienții cu BRGE predomină (25,5%), comparativ cu lotul martor (12,3%), $p < 0,05$ (tabelul 4.2).

Pentru a determina rolul diferitor genotipuri ale polimorfismelor genei NOS1 și NOS2 la pacienții cu BRGE am studiat asocierea lor cu diverși factori de risc. Au fost luați în considerație vârsta pacienților, apartenența de sex, factorii de risc: caracterul meselor, alcoolul, fumatul, excesul ponderal. De asemenea au fost studiate asocierea polimorfismelor genotipurilor genei NOS1 și NOS2 cu diverși factorii endogeni: concentrația ionilor de hidrogen în suc gastric și concentrația metaboliților oxidului nitric în serul sanguin și suc gastric. Pentru realizarea acestui scop a fost studiată distribuția genotipurilor polimorfismelor genei NOS1 și NOS2 atât la pacienții cu BRGE, cât și la persoanele din lotul martor în dependența de apartenența de sex. Rezultatele obținute sunt elucidate în tabelele corespunzătoare (4.8; 4.9).

Tabelul 4.8. Frecvența genotipurilor polimorfismului C/T al genei NOS1 la pacienții cu BRGE și la persoanele din lotul martor în dependență de sex

Varianta aleică	Lotul martor,LM				Lotul de bază,LB				p (χ ²)
	bărbați (n=44)		femei (n=62)		bărbați (n=44)		femei (n=62)		
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
C/C	13	29,5	25	40,3	9	20,4	19 **	30,6	>0,05
C/T	21	47,7	29*	46,8	19	43,1	32 **	51,6	>0,05
T/T	10	22,7	8 *	13	16	36,4	11**	17,7	>0,05
p* <0,01					p**<0,0				

Conform datelor tabelului 4.8 constatăm că genotipurile polimorfismului C/T al genei NOS1 la persoanele din lotul martor au o distribuție uniformă atât la bărbați, cât și la femei (C/C- 29,5% bărbați, 40,3% femei; C/T- 47,7% bărbați, 46,8% femei; T/T- 22,7% bărbați, 13% femei). Unele diferențe statistice determinate în ambele loturi nu au semnificație statistic veridică, $p > 0,05$. Dar, în același timp se constată că la femei varianta alelică T/T este mai rar întâlnită (13%) comparativ cu varianta alelică C/C și îndeosebi cu varianta alelică C/T, care predomină (46,8%). În această distribuție diferența este statistic semnificativă ($p < 0,01$).

Comparativ cu lotul martor, distribuția genotipurilor polimorfismului C/T al genei NOS1 la pacienții cu BRGE în dependență de sex constată, că la bărbați de asemenea distribuția este

uniformă, iar diferențele statistice obținute între aceste variante nu sunt statistic semnificative, $p > 0,05$. Analizând distribuția variantelor alelice la persoanele de gen feminin din LB, constatăm o frecvență, notabil mai mică a variantei alelice T/T (17,7%), comparativ cu variantele C/C (30,6%) și C/T (51,6%). Această diferență statistică are o semnificație veridică, $p < 0,01$.

Tabelul 4.9. Frecvența genotipurilor polimorfismului G954C al genei NOS2-promotor la pacienții cu BRGE și la persoanele din lotul martor în dependență de sex

Varianta aleică	Lotul martor, LM				Lotul de bază, LB				p (χ ²)
	bărbați (n=44)		femei (n=62)		bărbați (n=44)		femei (n=62)		
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
G/G	20*	45,5	27**	43,5	11	25	18	29,0	>0,05
G/C	17	38,6	29	46,8	20	45,5	30*	48,4	>0,05
C/C	7*	15,9	6**	9,7	13	29,5	14*	22,6	>0,05
p* <0,05		p**<0,01		p* <0,05					

Conform datelor tabelului 4. constatăm că genotipurile polimorfismului G954C al genei NOS2 la persoanele din lotul martor au o distribuție uniformă atât la bărbați, cât și la femei (G/G- 45,5% bărbați, 43,5% femei; G/C- 38,6% bărbați, 46,8% femei; C/C- 15,9% bărbați, 9,7% femei). Unele diferențe statistice determinate în ambele loturi nu sunt statistic semnificative $p > 0,05$. Dar, în același timp se constată că la femei varianta alelică C/C este mai rar întâlnită (9,7%) comparativ cu varianta alelică G/G și îndeosebi cu varianta alelică G/C, care predomină (46,8%). În această distribuție diferența este statistic semnificativă ($p < 0,01$). De menționat că distribuția genotipurilor la bărbați este similară și la persoanele de gen feminin: genotipul C/C se întâlnește cu o frecvență mai redusă (15,9%), comparativ cu varianta alelică G/C (38,6%) și îndeosebi cu varianta alelică G/G, care predomină (45,5%). Această diferență statistică are o semnificație veridică, $p < 0,05$.

Comparativ cu lotul martor, distribuția genotipurilor polimorfismului G954C al genei NOS2 la pacienții cu BRGE în dependență de sex constată, că la bărbați de asemenea distribuția este uniformă, iar diferențele statistice obținute între aceste variante nu sunt statistic semnificative, $p > 0,05$. Analizând distribuția variantelor alelice la persoanele de gen feminin din LB, constatăm o frecvență, evident mai mică a variantei alelice C/C (22,6%), comparativ cu variantele G/G (29,0%) și G/C (48,4%). Această diferență statistică are o semnificație veridică, $p < 0,05$.

Analizând corelațiile între nivelul metaboliților oxidului nitric în serul sanguin și suc gastric și genotipurile polimorfismului C/T al genei NOS1 la pacienții cu BRGE (forma non-

erozivă și forma erozivă) comparativ cu lotul martor nu putem depista interrelație între acești indici (tab.4.10). Indiferent de frecvența genotipurilor genei NOS1 (C/C -27%; C/T-46%, T/T-27%), nivelul metaboliților oxidului nitric rămâne stabil în ambele loturi (LB și LM).

Tabelul 4.10. Repartizarea genotipurilor polimorfismului C/T al genei **NOS1** la pacienții cu BRGE (forma non-erozivă și forma erozivă) comparativ cu lotul martor în funcție de nivelul metaboliților oxidului nitric în **serul sanguin**.

	LB		LM		P
	N (100)	Metaboliții în ser M±m μmol/l	N (57)	Metaboliții în ser M±m μmol/l	
C/C	27 (27%)	90,48 ± 1,56	20 (35,1%)	71,65 ± 1,37	< 0,05
C/T	46 (46%)	90,76 ± 1,28	28 (49,1%)	71,16± 1,07	< 0,05
T/T	27 (27%)	91,36 ± 1,57	9 (15,8%)	71,73 ± 1,63	< 0,05

Nivelul metaboliților oxidului nitric sunt stabili este stabil: 90,48 ± 1,56 μmol/l, 90,76 ± 1,28 μmol/l, 91,36 ± 1,57 μmol/l. În același raport au fost distribuite genotipurile raportate la nivelul metaboliților oxidului nitric în lotul martor (C/C -35,1%; C/T-49,1 %, T/T-15,9%). Necăutind la distribuirea neuniformă a genotipurilor C/T, cu predominarea variantei alelice C/T - 49,1% și o frecvență redusă a variantei T/T-15,8%, nivelul concentrației oxidului nitric în serul sanguin prezintă diferențe statistice nesemnificative (71,65 ± 1,37 μmol/l; 71,16± 1,07 μmol/l; 71,73 ± 1,63 μmol/l. In acest mod, se constată că relațiile între genotipurile C/T al genei NOS1 și nivelul metaboliților oxidului nitric determinați în serul sanguin afit la persoanele lotului martor, cât și la pacienții lotului de bază nu au influența reciprocă.

In acest mod a fost studiată relația între nivelul metaboliților oxidului nitric și genotipurile G/C al genei NOS2. (tab. 4.11).

Tabelul 4.11. Repartizarea genotipurilor polimorfismului G954C al genei **NOS2** la pacienții cu BRGE (forma non-erozivă și forma erozivă) comparativ cu lotul martor în funcție de nivelul metaboliților oxidului nitric în **serul sanguin**.

	LB		LM		P
	N(100)	Metaboliții în ser M±m μmol/l	N(57)	Metaboliții în ser M±m μmol/l	
G/G	38 (38%)	92,0 ± 1,38	28 (49,1%)	70,61 ± 1,0	< 0,05
G/C	42 (42%)	90,3 ± 1,27	22 (38,6%)	72,7 ± 1,33	< 0,05
C/C	20 (20%)	89,78 ± 1,9	7 (12,3%)	70,6 ± 1,93	< 0,05

Studiind nivelul concentrației metaboliților oxidului nitric, raportați la genotipurile genei NOS2, s-a constatat, că în ambele loturi (martor și de bază) predomină genotipul G/C- respectiv 38,6% LM și 42% LB, iar genotipurile C/C au o frecvență mai redusă (20% LB și 12,3% LM).

Cu toate că se constată diferență statistică între loturi a genotipului C/C (20% LB și 12,3% LM), aceasta diferență nu este semnificativă. Analizând aceasta corelare între nivelul metaboliților și variantele alelice ale genei NOS2, constatăm o diferență a nivelului metaboliților oxidului nitric în dependență de genotip. În lotul de bază se determină cel mai înalt nivel de metaboliți NO la purtătorii genotipului G/G $-92,0 \pm 1,38 \mu\text{mol/l}$, și respectiv în scădere la purtătorii genotipurilor G/C- $90,3 \pm 1,27 \mu\text{mol/l}$ și C/C- $89,78 \pm 1,9 \mu\text{mol/l}$. Deci, nivelul cel mai înalt al metaboliților NO corespunde genotipului G/G, iar cel mai scăzut, genotipului C/C. Dar, această diferență statistică nu este semnificativă, $p > 0,05$.

Analizând repartizarea genotipurilor polimorfismului C/T al genei NOS1 la pacienții cu BRGE (forma non-erozivă și forma erozivă) comparativ cu lotul martor în funcție de nivelul metaboliților oxidului nitric în sucul gastric, constatăm că nu sunt diferențe statistice semnificative ale nivelului metaboliților oxidului nitric în dependență de genotip.(tab 4.12)

Tabelul 4.12. Repartizarea genotipurilor polimorfismului C/T al genei **NOS1** la pacienții cu BRGE (forma non-erozivă și forma erozivă) comparativ cu lotul martor în funcție de nivelul metaboliților oxidului nitric în **sucul gastric**.

	LB		LM		P
	N (99)	Metaboliții în sucul gastric, $M \pm m \mu\text{mol/l}$	N(22)	Metaboliții în sucul gastric, $M \pm m \mu\text{mol/l}$	
C/C	27 (27,3%)	$47,49 \pm 1,12$	7(31,8%)	$27,0 \pm 0,76$	$< 0,05$
C/T	45 (45,5%)	$47,97 \pm 0,9$	13(59,1%)	$26,67 \pm 0,78$	$< 0,05$
T/T	27 (27,3%)	$48,69 \pm 1,11$	2(9,1%)	$27,05 \pm 2,55$	$< 0,05$

Analizând repartizarea genotipurilor polimorfismului G954C al genei **NOS2** la pacienții cu BRGE (forma non-erozivă și forma erozivă) comparativ cu lotul martor în funcție de nivelul metaboliților oxidului nitric în sucul gastric, constatăm că nu sunt diferențe statistice semnificative ale nivelului metaboliților oxidului nitric în dependență de genotip (tab 4.13).

Tabelul 4.13. Repartizarea genotipurilor polimorfismului G954C al genei **NOS2** la pacienții cu BRGE (forma non-erozivă și forma erozivă) comparativ cu lotul martor în funcție de nivelul metaboliților oxidului nitric în **sucul gastric**.

	LB		LM		P
	N(99)	Metaboliții în suc gastric, M±m μmol/l	N(22)	Metaboliții în suc gastric, M±m μmol/l	
G/G	38(38,4%)	48,9 ± 0,96	12(54,5%)	27,07 ± 0,73	< 0,05
G/C	41(41,4%)	47,40 ± 0,92	8 (36,4%)	25,9± 0,63	< 0,05
C/C	20 (20,2%)	47,7 ± 1,3	2 (9,1%)	28,75 ± 3,65	< 0,05

Analiză datelor obținute constată că nivelul metaboliților oxidului nitric în suc gastric este semnificativ mai înalt în rândul pacienților (LB) comparativ cu lotul martor, dar nu depinde de distribuția genotipurilor genei NOS2 în ambele loturi.

Distribuția genotipurilor genelor NOS1 și NOS2 în lotul martor și pacienții cu diferite forme ale bolii de reflux gastroesofagian. Frecvența comparativă a genotipurilor genei NOS1 la pacienții cu diferite forme de BRGE. În același timp, analizând gena NOS1 la pacienți cu diferite forme de BRGE, constatăm, că varianta alelică C/C, atât la pacienții cu BRGE erozivă cât și la pacienții cu BRGE non-erozivă este mai rar întâlnită (28,9% în LB1 și 24,6% în LB2), comparativ cu lotul martor (35,8%) (tabelul 4.14).

Tabelul 4.14. Frecvența genotipurilor polimorfismului C/T al genei NOS1 la pacienții cu BRGE (forma non-erozivă și forma erozivă) comparative cu lotul martor

Varianta alelică	Lotul de baza 1 (n=45)		Lotul de baza 2 (n=61)		Lotul martor		P
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
C/C	13	28,9	15	24,6	38	35,8	>0,05
C/T	22	48,9	28	45,9	50	47,2	>0,05
T/T	10	22,2	18	29,5	18	17,0	>0,05

Analizând frecvența acestei variante alelice a genei NOS1 la pacienții cu BRGE se constată o frecvență mai redusă a acestei variante la pacienții din LB2 (24,6%), comparativ cu pacienții din LB1 (28,9%). Deci, frecvența mai mică a variantei alelice C/C la homozigoți în grupul de pacienți cu BRGE și, îndeosebi cu forma erozivă a maladii, permite de a concluziona că în acest caz avem o predispunere ereditară la dereglarea primară a motilității esofagului, moment care poate avea un rol semnificativ în patogenia BRGE.

Varianta alelică T/T la homozigoți indică o frecvență mai înaltă la pacienții cu BRGE (22,2% și 29,5%), comparativ cu lotul martor (17,0%). Remarcabil, că la pacienții cu forma

erozivă (LB2), care au o evoluție mai severă se constată un nivel mai înalt al variantei alelice T/T (29,5%), comparativ cu LB1 (forma non-erozivă - 22,2%) și, îndeosebi, cu lotul martor (17,0%).

În același timp, varianta alelică C/T la heterozigoți este distribuită la cote similare în toate loturile de studiu: BRGE (LB1 și LB2) și LM. Am putea spune că aceasta variantă nu influențează posibilitatea genetică de declanșare a patologiei.

Frecvența comparativă a genotipurilor **genei NOS2** la pacienții cu diferite forme de BRGE.

Tabelul 4.15. Frecvența genotipurilor polimorfismului G954C al genei NOS2-promotor la pacienții cu BRGE (forma non-erozivă și forma erozivă) comparativ cu lotul martor

Varianta alelică	Lotul de baza 1 (n=45)		Lotul de baza 2 (n=61)		Lotul martor		P
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
G/G	17	37,8	21	34,4	47	44,3	>0,05
G/C	19	42,2	23	37,7	46	43,4	>0,05
C/C	9	20,0	17	27,9	13	12,3	<0,05

Notă: $p < 0,05$ unde p reprezintă diferența statistică între incidența genotipului în lotul de bază 2 și lotul martor.

Analizând tabelul 4.15, distribuția variantei alelice G/G a polimorfismului G954C al genei NOS2-promotor este uniformă în toate trei loturi (LB1-37,8%, LB2-34,4%, LM-44,3%), diferența statistică nu este semnificativă ($p > 0,05$). Distribuția variantei alelice G/C în loturile de studiu, de asemenea nu indică o diferență statistică semnificativă ($> 0,05$). În același timp s-a constatat, că varianta alelică C/C se întâlnește cu o frecvență mai redusă în toate loturile (LB1-20,0%, LB2-27,9%, LM-12,3%), comparativ cu alte două variante, dar de menționat că în LB2 are o distribuție mai înaltă decât LB1, statistic nesemnificativă ($> 0,05$). Rezultatele cercetării noastre ne demonstrează o predominare evidentă a genotipului C/C a polimorfismului G954C al genei NOS2 la pacienții din LB2 comparativ cu LB1 și în deosebi LM(27,9% vs 12,3%), diferență statistic semnificativă, **$p < 0,05$** .

Distribuția genotipurilor genelor NOS1 și NOS2 și asocierea cu riscul de dezvoltare a esofagitei de reflux la pacienții cu diferite forme ale BRGE. Frecvența genotipurilor polimorfismului C/T al genei NOS1 și asocierea cu riscul de dezvoltare a esofagitei de reflux la pacienții cu diferite forme ale BRGE.

Analizând genotipurile polimorfismului C/T al genei NOS1 la pacienții cu diferite forme ale BRGE (non-erozivă și erozivă) nu am stabilit nici o asociere între polimorfismele genei NOS1 și

cele două forme de BRGE, cînd am comparat un genotip cu altul. Analiza statistică nu a depistat nici o asociere cu un risc crescut de esofagită de reflux la pacienții cu BRGE, atît pentru forma erozivă, cît și cea non-erozivă.

Tabelul 4.16. Riscul de esofagită de reflux în funcție de genotip pentru polimorfismul C/T al genei NOS1 la pacienții cu forma non-erozivă

Varianta alelică	Lotul de baza 1(forma non-erozivă), n =45		Lotul martor, N=106		OR (95%CI)	P
	abs.	%	abs.	%		
C/C	13	28,9	38	35,8	0,80 (0,39-1,65)	>0,05
C/T	22	48,9	50	47,2	1,04 (0,56-1,90)	>0,05
T/T	10	22,2	18	17,0	1,30 (0,56- 3,05)	>0,05

Notă: OR-odds ratio; 95% CI-intervale de încredere -stabilirea asocierii între polimorfisme și forme severe al BRGE

În forma non-erozivă se constată o predominare a variantei C/C la lotul martor (35,8%), comparativ cu 28,9% în lotul de pacienți cu forma non-erozivă, diferența statistic nesemnificativă (OR 0,80; 95% CI: 0,39-1,65), $p>0,05$. Varianta alelică T/T mai frecvent se întâlnește la pacienții din lotul de bază 1 (22,2%), comparativ cu lotul martor - 17,0%. Dar și această diferență nu are nici o asociere cu un risc crescut de esofagită de reflux (OR 1,30; 95% CI: 0,56-3,05), $p>0,05$.

Tabelul 4.17. Riscul de esofagită în funcție de genotip pentru polimorfismul C/T al genei NOS1 la pacienții cu forma erozivă

Varianta alelică	Lotul de baza 2(forma erozivă), n = 61		Lotul martor, n=106		OR (95%CI)	P
	abs.	%	abs.	%		
C/C	15	24,6	38	35,8	0,686 (0,35-1,34)	>0,05
C/T	28	45,9	50	47,2	0,97 (0,56-1,70)	>0,05
T/T	18	29,5	18	17,0	1,73 (0,8- 3,58)	>0,05

Notă: OR-odds ratio; 95% CI-intervale de încredere -stabilirea asocierii între polimorfisme și forme severe al BRGE

La pacienții cu forma erozivă în funcție de genotip pentru polimorfismul C/T al genei NOS1 analiza statistica tot nu a demonstrat nici o asociere cu un risc crescut al esofagitei de reflux, $p>0,05$.(tabelul 4.17)

Frecvența genotipurilor polimorfismului G954C al genei NOS2 și asocierea cu riscul de dezvoltare a esofagitei de reflux la pacienții cu diferite forme ale BRGE.

Gena NOS2 codifică sintaza inductibilă a oxidului nitric (iNOS), care are funcția de a produce NO în organism sub influența diferitor citochine proinflamatorii. Spre deosebire de sintazele constitutive (nNOS și eNOS), care produc oxidul nitric în cantități mici, fiind dependente de calciu și calmodulină, iNOS întotdeauna produce excesiv, de al 10 până la 100 ori peste NO produs de NOS1 sau NOS3. Aceasta funcție a iNOS este dependentă de diverse citochine proinflamatorii (IL-1B, IL-8, IL1-RN, COX2, TNF, γ -interferon ș.a). Excesul de oxid nitric poate afecta epiteliocele, până la apoptoza lor. Reieșind din aceste postulate, am decis să cercetăm, care este distribuția genotipurilor polimorfismului G954C al genei NOS2-promotor la pacienții cu diferite forme al bolii de reflux gastroesofagian, lotul martor și a calcula riscul de dezvoltare al formelor severe a BRGE.

Tabelul 4.18. Riscul de esofagită în funcție de genotip pentru polimorfismul G954C al genei NOS2 la pacienții cu forma non-erozivă

Varianta alelică	Lotul de baza 1(forma non-erozivă), n =45		Lotul martor, n=106		OR (95%CI)	P
	abs.	%	abs.	%		
G/G	17	37,8	47	44,3	0,85 (0,44-1,64)	>0,05
G/C	19	42,2	46	43,4	0,97 (0,51-1,84)	>0,05
C/C	9	20,0	13	12,3	1,63 (0,65- 4,08)	>0,05

Notă: OR-odds ratio; 95% CI-intervale de încredere -stabilirea asocierii între polimorfisme și forme severe al BRGE

La pacienții cu forma non-erozivă în funcție de genotip pentru polimorfismul G954C al genei NOS2 analiza statistică nu a arătat nici o asociere cu un risc crescut de esofagită de reflux, $p > 0,05$ (tabelul 4.19).

Tabelul 4.19. Riscul de esofagită în funcție de genotip pentru polimorfismul G954C al genei NOS2 la pacienții cu forma erozivă

Varianta alelică	Lotul de baza 2 (forma erozivă), n = 61		Lotul martor, n=106		OR (95%CI)	P
	abs.	%	abs.	%		
G/G	21	34,4	47	44,3	0,77 (0,42-1,41)	>0,05
G/C	23	37,7	46	43,4	0,86 (0,48-1,57)	>0,05
C/C	17	27,9	13	12,3	2,72 (1,03- 4,99)	<0,05

Notă: OR-odds ratio; 95% CI-intervale de încredere -stabilirea asocierii între polimorfisme și forme severe al BRGE

Rezultatele noastre arată că purtătorii genotipului C/C polimorfismului G954C al genei NOS2-promotor la pacienții cu BRGE, forma erosivă, au o asociere de risc crescut de 2,7 mai mare decât purtătorii genotipurile G/G și G/C (OR 2,72; (95%CI: 1,03- 4,99, respectiv OR 0,77; 95% CI: 0,42-1,41 și OR 0,86; 95% CI: 0,48-1,57). Diferențele au fost ne semnificative statistic pentru purtătorii alelei G (G/C +G/G versus C/C).

Distribuția genotipurilor genelor NOS1 și NOS2 și asocierea cu riscul de dezvoltare a esofagitei de reflux la pacienții cu diferite forme ale BRGE în raport cu durata maladiei. Frecvența genotipurilor polimorfismului C/T al genei NOS1 și asocierea cu riscul de dezvoltare a esofagitei de reflux la pacienții cu diferite forme ale BRGE în raport cu durata maladiei.

A fost efectuată analiza distribuției variantelor alelice a polimorfismului genei NOS1 în raport cu durata maladiei. S-a constatat că varianta alelică C/C se întâlnește cu o frecvență de 27,5% la pacienții cu durata maladiei sub 10 ani, comparativ cu 35,8% din lotul martor ($p>0,05$).

Tabelul 4.20. Riscul de esofagită în funcție de genotip pentru polimorfismul C/T al genei NOS1 cu durata maladiei < 10 ani

Varianta alelică	<10 ani		Lotul martor		OR (95%CI)	P
	abs.	%	abs.	%		
C/C	19	27,5	38	35,8	0,77 (0,41-1,44)	>0,05
C/T	32	46,4	50	47,2	0,98 (0,57-1,68)	>0,05
T/T	18	26,1	18	17,0	1,53 (0,75-3,20)	>0,05
total	69		106			

În același timp se constată o frecvență joasă a acestei variante alelice (C/C) la pacienții cu o durată a maladiei mai mult de 10 ani, respectiv 10,8% și 35,8% din lotul martor ($p<0,05$).

Referitor la varianta alelica T/T se constată o frecvență mai mare la pacienții cu durata maladiei mai mare de 10 ani (51,1%), comparativ cu lotul martor (17,0%) ($p<0,01$).

Reieșind din diferența de distribuire a diferitor variantei alelice a polimorfismul C/T al genei NOS1, a fost calculat riscul dezvoltării diferitor forme de esofagită în dependență de durata maladiei (tab. 4.21).

Tabelul 4.21. Riscul de esofagită în funcție de genotip pentru polimorfismul C/T al genei NOS1 cu durata maladiei > 10 ani

Varianta alelică	>10 ani		Lotul martor		OR (95%CI)	P
	abs.	%	abs.	%		
C/C	4	10,8	38	35,8	0,30 (0,10-0,90)	<0,05
C/T	14	37,8	50	47,2	0,80 (0,39-1,61)	>0,05
T/T	19	51,4	18	17,0	3,0 (1,43-6,37)	<0,01
total	37		106			

Rezultatele noastre arată că purtătorii genotipului T/T polimorfismului C/T al genei NOS1 la pacienții cu BRGE și cu durata maladiei mai mult de 10 ani au o asociere cu un risc crescut de dezvoltare a esofagitei erozive de 3 ori mai mare decât C/C și C/T (OR 3.0; (95%CI: (1,43-6,37), $p < 0,01$, respectiv , OR 0,30; 95% CI: 0,10-1,90 și OR 0,80; 95% CI: 0,39-1,61).

Analizînd tabelul 4.21, constatăm, că purtătorii genotipului C/C polimorfismului C/T al genei NOS1 la pacienții cu BRGE și durata maladiei mai mare de 10 ani au o asociere cu un risc scăzut și s-a manifestat protectiv împotriva dezvoltării esofagitei erozive (OR 0,30; 95% CI: 0,10-1,90), $p < 0,05$. Conform datelor obținute, constatăm că genotipul C/C al genei NOS1 poartă o funcție protectivă în dezvoltarea formelor severe a bolii de reflux gastroesofagian.

Frecvența genotipurilor polimorfismului G954C al genei NOS2 și asocierea cu riscul de dezvoltare a esofagitei de reflux la pacienții cu diferite forme ale BRGE în raport cu durata maladiei.

A fost analizată frecvența genotipurilor polimorfismului G954C al genei NOS2 și asocierea cu riscul de dezvoltare a esofagitei de reflux la pacienții cu diferite forme ale BRGE în dependență de durata maladiei. S-a constatat că varianta alelică C/C la pacienții cu durata maladiei sub 10 ani, se întâlnește cu o frecvență sporită (24%), comparativ cu 12,3% din lotul martor, dar diferența este statistic nesemnificativă ($p > 0,05$).

Tabelul 4.22. Riscul de esofagită în funcție de genotip pentru polimorfismului G954C al genei NOS2-promotor cu durata maladiei < 10 ani

Varianta alelică	<10 ani		Lotul martor		OR (95%CI)	P
	abs.	%	abs.	%		
G/G	25	33,3	47	44,3	0,76 (0,43-1,34)	>0,05
G/C	32	42,7	46	43,4	0,99 (0,58-1,71)	>0,05
C/C	18	24	13	12,3	1,87 (0,85-4,09)	>0,05
Total	75		106			

Analizînd polimorfismul genei NOS2 la pacienții cu BRGE în dependență de durata maladiei, constatăm că varianta alelică C/C la homozigoți se întâlnește mai frecvent la pacienții cu durata maladiei mai mare de 10 ani: 48,4% comparativ cu 24% la pacienții cu durata pînă la 10 ani și respectiv 12,3%- lotul martor. Diferențele repartizării genotipurilor polimorfismului G954C al genei NOS2-promotor la pacienții cu durata maladiei < 10 ani au fost nesemnificative statistic pentru asocierea cu un risc de esofagită erozivă.

Tabelul 4.23. Riscul de esofagită în funcție de genotip pentru polimorfismului G954C al genei NOS2-promotor cu durata maladiei > 10 ani

Varianta alelică	>10 ani		Lotul martor		OR (95%CI)	P
	abs.	%	abs.	%		
G/G	9	29,1	47	44,3	0,65 (0,3-1,54)	>0,05
G/C	7	22,5	45	43,4	0,53 (0,22-1,30)	>0,05
C/C	15	48,4	13	12,3	3,9 (1,7-9,17)	<0,01
Total	31		106			

Conform datelor obținute, referitor la polimorfismul G/G al genei NOS2, elucidate în tab. 4.23, constatăm, că asocierea cu un risc de dezvoltare a esofagitei în funcție de genotip pentru polimorfismului G954C al genei NOS2-promotor cu durata maladiei >10 ani s-a observat, că purtătorii genotipului C/C au o asociere cu un risc crescut de dezvoltare a esofagitei erozive de 3,9 ori mai mare decât G/G și G/C (OR 3,9; (95%CI: (1,7- 9,17), $p < 0,01$, respectiv, OR 0,65; 95% CI: 0,3-1,54 și OR 0,53; 95% CI: 0,22-1,30).

Distribuția genotipurilor polimorfismului G954C al genei NOS2 la pacienții cu forma erozivă a BRGE cu modificări histopatologice severe. Istoricul natural al bolii de reflux gastroesofagian determină, că forma non-erozivă în 3-5% evoluează în esofagul Barrett, iar forma erozivă – în 10-15% cazuri. Cercetarea noastră a depistat esofagul Barrett la 23 de pacienți, ce constituie 15,9%. Esofagul Barrett presupune un risc sporit de dezvoltare a adenocarcinomului esofagian.

Studiul a inclus studierea riscului de dezvoltare a metaplaziei epiteliului esofagian. Analiză separată în funcție de tipul modificărilor histopatologice a evidențiat, că purtătorii genotipului C/C polimorfismului G954C al genei NOS2 au un risc crescut de 3,9 ori pentru metaplazia epiteliului esofagian. Analizând variantele alelice al genei NOS2, se constată, că varianta alelică C/C se întâlnește cel mai frecvent (47,8%), comparativ cu alte variante: G/G- 30,4% și G/C -21,8%. De menționat, că varianta alelică C/C la pacienții cu metaplazie are o frecvență mult mai mare în lotul de bază (47,8), comparativ cu lotul martor (12,3%).

Tabelul 4.24. Riscul de esofag Barrett în funcție de genotip polimorfismului G954C al genei NOS2 la pacienții cu forma erosivă a BRGE și cu modificări histopatologice

Varianta alelică	Pacienții cu metaplazie + displazie, n=23		Lotul martor		OR (95%CI)	P
	abs.	%	abs.	%		
G/G	7	30,4	47	44,3	0,68 (0,27-0,1,7)	>0,05
G/C	5	21,7	45	43,4	0,54 (0,18-1,43)	>0,05
C/C	11	47,8	13	12,3	3,9 (1,55-9,8)	<0,01
total	23		106			

Analiza riscului (OR) confirmă, că purtătorii genotipului C/C au un risc sporit de dezvoltare a esofagului Barrett (OR 3,9; 95% CI: 1,55-9,8), $p < 0,01$).

Pentru celelalte genotipuri subclasate în funcție de modificările histomorfopatologice nu au arătat nici o asociere cu un risc crescut de metaplazie a epitelului esofagului.

Un rol foarte important în organism posedă gena NOS2, care codifică sintază inductibilă a oxidului nitric (iNOS). Aceasta izoformă a sintazei NO, este inductibilă și produce oxid nitric în cantități mari, fiind indusă de citochine proinflamatorii. Deoarece oxidul nitric, produs excesiv, participă în procesele inflamatorii ale esofagului, este determinat cantitativ, astfel poate prin urmare reflecta procesul patologic al esofagului și ar putea servi ca marker inflamator al bolii. Unul din obiectivele cercetării a constat în determinarea rolului polimorfismelor genei NOS2 în evoluția modificărilor mucoasei esofagului în boala de reflux gastroesofagian.

După cum s-a menționat, a fost studiat polimorfismul G954C al genei NOS2 la persoanele din lotul martor și lotul de bază, în ambele loturi în dependență de apartenență de sex, în dependență de forma bolii de reflux (erozivă, nonerozivă) și severitatea afectării mucoasei esofagului, de durata maladiei. De asemenea am studiat riscul dezvoltării complicațiilor BRGE, cum ar fi metaplazia epitelului esofagului (esofagul Barrett), displazia și adenocarcinomul esofagian. După cum constatăm, conform datelor din tabelele 4.4, 4.7, varianta alelică C/C are o distribuție mică (12,3%) în lotul martor, comparativ cu variante alelice G/C-43,4%, G/G-44,3%, iar în lotul de bază frecvența este mai crescută (LB1-20% și LB2-27,9%, $p < 0,05$).

Deci, pentru genotipul C/C al polimorfismului G954C este caracteristic creșterea treptată a frecvenței de la lotul martor (12,3%), la LB1 (BRGE - forma non erozivă) - 20,0% și LB2 (BRGE – forma erozivă) -27,9%, $p < 0,05$.

Importanța acestor fenomene este confirmată și prin calcularea riscului severității esofagitei în funcție de genotipul polimorfismului G954C genei NOS2.

Conform tabelul 4.12, constatăm, că varianta alelică C/C la lotul martor constituie 12,3%, respectiv la lotul de bază - 48,4%. Astfel purtătorii genotipului C/C au o asociere cu un risc crescut de dezvoltare a esofagitei de reflux de 2,7 ori mai mare comparative cu genotipurile G/G și G/C (OR 2,72; (95%CL: 1,03- 4,99, respectiv OR 0,77; 95% CI: 0,42-1,41 și OR 0,86; 95% CI: 0,48-1,57), $p < 0,05$).

Importante date au fost obținute la calcularea riscului de dezvoltare a esofagului Barrett, în funcție de genotipul polimorfismului G954C al genei NOS2, la pacienții cu forma erozivă a BRGE și modificări histomorfologice. După cum a fost relatat, frecvența variantei alelice C/C se întâlnește la persoanele din lotul martor în 12,3% cazuri, comparativ cu G/G-44,3% și G/C-43,4% cazuri, iar la pacienții cu BRGE forma erozivă și metaplazie a epitelului în 47,8% cazuri, comparativ cu G/G-30,4%, și G/C-21,7%. Acest calcul demonstrează că purtătorii genotipului C/C au un risc sporit de dezvoltare a esofagului Barrett.

În Figura 4.4 sunt expuse schematic mecanismele fiziopatologice de dezvoltare și evoluție a bolii de reflux gastroesofagian. De asemenea sunt indicate căile de declanșare a proceselor inflamatorii în peretele esofagului și rolul diferitor citochine proinflamatorii. Această schemă cuprinde și rolul oxidului nitric în patogeneza bolii de reflux gastroesofagian, a complicațiilor ei, ca esofagita, ulcerațiile, metaplazia etc.

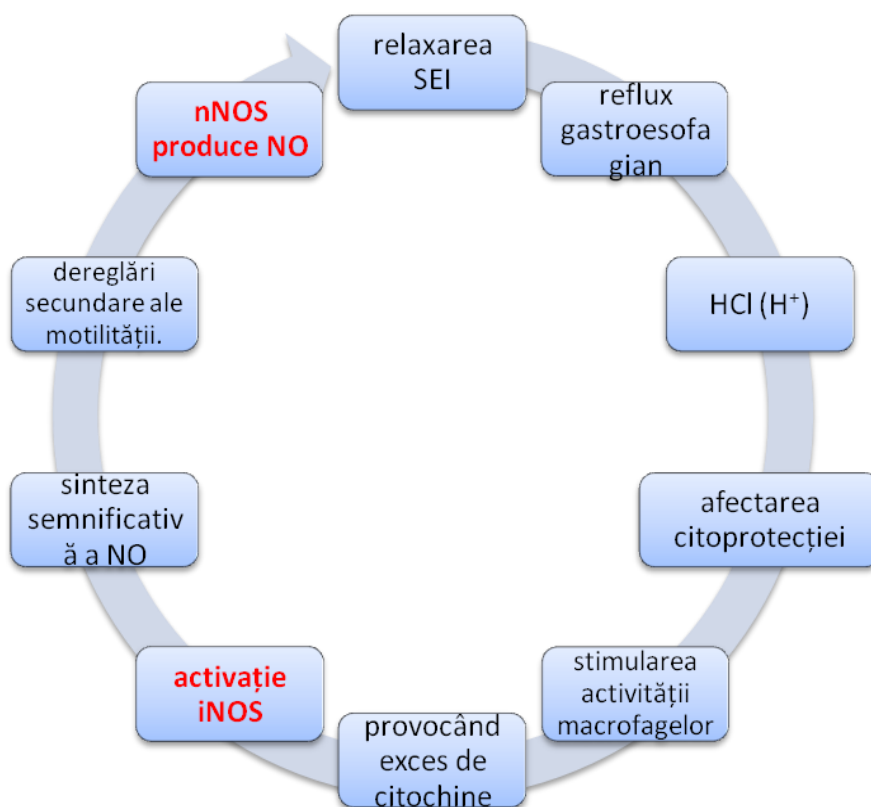


Figura.4.4. Mecanismul de acțiune a oxidului nitric în patogeneza BRGE (schematic)

Deoarece sintaza iNOS este inductibilă, cantitatea de oxid nitric, produsă de ea în BRGE depinde de mulți factori, cum ar fi: agresivitatea ionilor de hidrogen (H^+) asupra mucoasei esofagiene, care posedă acțiune nocivă asupra tuturor nivelelor de protecție: distruge stratul de mucopolizaharide (nivelul 1 de protecție), dezintegrează legăturile (joncțiunile) intercelulare (nivelul 2 de protecție) și retrogradează în stratul submucos, coborând nivelul Ph-ului tisular, afectând microcirculația, provocând exces de citochine (IL 1b, IL-8, COX2, TNF, γ -interferon și etc.) și afectând protecția proprie (prostoglandina E2). Citochinele stimulează activitatea macrofagelor, care la rândul lor provoacă sinteza necontrolată a NO.

Este cunoscut faptul că excesul de NO posedă acțiune citotoxică asupra celulelor, până la apoptoză. Astfel se formează un cerc vicios: nNOS produce NO, acesta duce la relaxarea SEI, la rindul său SEI provoacă reflux gastroesofagian. În timpul refulxului gastroesofagian crește agresiunea acidopeptică asupra mucoasei esofagului, determinată de nivelul concentrației ionilor de hidrogen din suc gastric (H^+). Ionii de (H^+) afectează citoprotecția, care induce creșterea citochinelor, acestea stimulează activitatea macrofagelor, macrofagele cresc nivelul de iNOS, ultimele sintetizează semnificativ NO. Oxidul nitric posedă acțiune citotoxică, provocând esofagită, care duce la dereglări secundare ale motilității.

4.3. Concluzii la capitolul 4

1. Analizând rezultatele nivelului metaboliților stabili ai NO apreciați în serul sanguin au relevat o tendință clară de mărire a lor la pacienții din lotul de bază comparativ cu lotul martor, și semnificativ predomină la pacienții cu forma erozivă a BRGE ($97,02 \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$) comparativ cu nivelul din grupul de pacienti cu forma nonerozivă ($83,43 \pm 0,7 \mu\text{mol/l}$) ($p < 0,05$), ceea ce sugerează faptul că nivelul metaboliților stabili ai NO apreciați în serul sanguin poate servi ca un indicator important numai la pacienții cu forma erozivă. Rezultate identice sunt elucidate și în literatură: la pacienții cu esofagită de reflux s-a constatat creșterea concentrației de nitriți în serul sanguin ($5,3 \pm 0,4 \text{ mg/l}$) comparativ cu grupul de control ($4,25 \pm 0,23 \text{ mg/l}$) [89].
2. Nivelul metaboliților stabili ai NO apreciați în suc gastric este semnificativ mai înalt la pacienții din lotul de bază comparativ cu lotul martor, și predomină la pacienții cu forma erozivă a BRGE ($52,09 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$) comparativ cu forma nonerozivă $42,92 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$. Date similare în literatură nu am întâlnit.
3. Oxidului nitric influențează dezvoltarea esofagitei de reflux și poate servi ca marker al procesului inflamator al mucoasei esofagului.
4. Valoarea metaboliților NO, determinați în dinamică, poate fi un predictor pentru pronostic sau tactica terapeutică.

5. Examenul polimorfismului genelor NOS1 nu a constatat diferență statistică între lotul de bază și lotul martor la variantele alelice C/C și C/T. Varianta alelică T/T este statistic nesemnificativă mai frecventă în lotul de baza, comparativ cu lotul martor: 25,5% și vs 17,0% ($p=0,057$).
și la pacienții cu BRGE non-erozivă (24,6%), comparativ cu lotul martor (35,8%).
6. Varianta alelică C/C a genei NOS2 este mai frecventă la pacienții cu BRGE erozivă (27,9%) și la pacienții cu BRGE non-erozivă (20,0%), comparativ cu lotul martor (12,3%). Nu are diferență semnificativă în dependență de apartenență de sex.
7. Varianta alelică C/C a genei NOS2 se întâlnește mai frecvent la pacienții cu durată mai mare de 10 ani a bolii de reflux gastroesofagian (51,4%), comparativ cu durată până 10 ani și lotul martor (26,1%, 17,0%), $p<0,05$.
8. Asocierea genotipului C/C al polimorfismului G954C al genei NOS2, cu durată BRGE peste 10 ani și cu forma erozivă de evoluție, poartă un risc de dezvoltare a esofagului Barrett, de 3,9 ori mai mare decât alte genotipuri. Studii analogice, referitor la rolul polimorfismului genelor NOS1 și NOS2 în BRGE în literatură nu am găsit.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Modificarea activă a structurii social-economice și psihologice a societății contemporane contribuie la o creștere evidentă și persistentă a frecvenței afecțiunilor gastroenterologice, printre care un loc deosebit îl ocupă BRGE – patologia principală atât după frecvență, cât și după spectrul de complicații [35].

În literatura de specialitate sunt prezentate diferite definiții ale BRGE, însă toți savanții unanim consideră RGE patologic, cu expunerea excesivă a esofagului la refluatul gastric, mecanismul patogenetic de bază al bolii [44, 88, 118].

Scopul lucrării prezente constă în studierea particularităților clinico-evolutive și de diagnostic ale BRGE în raport cu nivelul metaboliților stabili ai NO în serul sangvin și suc gastric și polimorfismul genelor NOS1 (neuronală) și NOS2 (inductibilă).

În scopul realizării studiului complex au fost înrolați 2072 de persoane în vârstă de 16-79 de ani. Dintre acestea, 1820 de respondenți, selectați în funcție de regiunile geografice ale republicii, au fost evaluați conform anchetei din clinica Mayo, recomandată de Societatea Americană de Gastroenterologie pentru studierea epidemiologiei BRGE, care a fost tradusă în limbile română și rusă. Aplicarea chestionarelor structurate sunt un instrument cu probabilitate mare de diagnostic clinic și epidemiologic al BRGE [90, 123, 170].

Celelalte 252 de persoane în vârstă de 17-79 de ani au alcătuit lotul de studiu: 144 de pacienți consecutivi cu BRGE (57 de pacienți cu BRGE non-erozivă - lotul de bază 1, 87 de pacienți cu BRGE erozivă - lotul de bază 2) și 108 subiecți practic sănătoși asimptomatici, similari din punct de vedere a vârstei și sexului, au format lotul martor, evaluat în scopul determinării valorilor normale ale NOS (iNOS și nNOS) și compararea cu valorile indicatorilor respectivi din lotul de bază.

În ultimele decenii BRGE atrage o atenție sporită, fapt determinat de mai multe circumstanțe [19]. În țările economic avansate se determină o tendință clară de creștere a frecvenței BRGE [103]. Printre populația matură din Europa și SUA pirozisul – simptomul cardinal al BRGE – se determină în 20-40% cazuri [19]. Aproximativ 7-10% din populație prezintă acest simptom zilnic [19], 30% - săptămânal și 50% - lunar, însă majoritatea îl atribuie normalității [3], o proporție mare (65%) din persoanele cu astfel de simptome nu consultă un medic și practică auto-medicație [103] și doar 2% se tratează de esofagită de reflux [19]. Epidemia obezității și a diabetului zaharat în civilizația modernă crește dramatic numărul de pacienți cu BRGE [64, 137, 144].

Incidența BRGE variază în diferite regiuni ale lumii, are o tendință permanentă de creștere [103, 171], nu este exact cunoscută și evaluarea în populația generală este dificilă. Acest fapt se explică prin existența numeroaselor cazuri asimptomatice sau atipice, adresarea tardivă sau neprezentarea la medic a unui procent important din populație cu simptome de reflux, care recurg la automedicație, chiar în cazul unui tablou clinic accentuat [1, 24, 64]. Mai mult, în majoritatea studiilor epidemiologice, BRGE este diagnosticată doar în baza simptomelor (pirozis intermitent și/sau regurgitare) fără efectuarea testelor suplimentare [77].

Evaluarea rezultatelor a 15 studii epidemiologice, realizate după o metodă unică cu aplicarea chestionarului clinicii Mayo, a constatat o prevalență a BRGE (prezența pirozisului și/sau a regurgitației 1 dată pe săptămână sau mai mult pe parcursul ultimelor 12 luni) de 10-20% în populația generală și de 6-17% printre persoanele în vârstă în țările Europei de Vest și Americii de Nord [32, 90, 109]. Această afecțiune nu se limitează doar la populația adultă - circa 22% dintre copiii și adolescenții din SUA prezintă BRGE [126]. În America de Sud și Turcia (10-12%) [171], Australia (12,4%) [176], țările Nordice (16,7%) [103], Elveția (17,6%) [161], Japonia (17,9%), Rusia (în medie 14,5%, variază de la 6,4% până la 23,6%) [31] prevalența acestei maladii este similară cu cea din țările Europene.

Proporția cazurilor severe ale BRGE este de circa 4%, iar în 31% din cazuri este prezentă BRGE ușoară [103]. Importanța leziunii se determină nu numai de prevalența acesteia, dar și de agravarea evoluției [19]. În ultimii 10-15 ani esofagitele de reflux grave sunt diagnosticate de 2-3 ori mai frecvent [19, 99]. La 10-20% pacienți cu esofagită de reflux se dezvoltă esofagul Barrett, care este o maladie precanceroasă. În plus, s-a constatat că în geneza unor afecțiuni otorinolaringologice și pulmonare un loc important îl ocupă BRGE [19, 99, 104].

În rezultatul efectuării studiului epidemiologic în populația adultă a Republicii Moldova cu vârsta cuprinsă între 16 și 79 de ani s-a stabilit o prevalență a BRGE de 17,4%, indicator similar cu cel din țările Europene și Rusia, dar mai mare decât cel din Asia de Est.

Așadar, prevalența BRGE în populația matură a Republicii Moldova este de 17,4%. Rezultate similare sau mai mari sunt constatate în țările Europene, țările Nordice, Japonia, Rusia, Asia Mijlocie și Asia de Vest, indicatori mai mici sunt raportați în Asia de Est și America de Sud. Aceste diferențe epidemiologice ale BRGE în diferite regiuni ale lumii reflectă atât stilul de viață, tradițiile culturale și obiceiurile alimentare, cât și diversele metode și criterii utilizate pentru diagnosticul BRGE.

Factorii de risc tradiționali pentru BRGE includ vârsta, sexul masculin, rasa albă, factorii de stil de viață (dieta săracă, lipsa de activitate fizică, tabagismul, consumul de alcool),

factorii metabolici, infecția cu *Helicobacter pylori* și obezitatea, în special obezitatea centrală [32, 153, 181].

Produsele alimentare și băuturile cunoscute pentru a declanșa sau agrava pirozisul sunt alimentele grase, alcoolul, ciocolata și unele sucuri de fructe. Deși influența cafelei și diverselor condimente rămâne contradictorie, estimarea factorilor de risc ai BRGE în studiul nostru a relevat că 40 (70,2%) de pacienți din LB1 și 65 (74,7%) de pacienți din LB2 consumau excesiv ceai și/sau cafea. În LB1 35 (61%) de pacienți și în LB2 69 (80,4%) de pacienți erau amatori de hrană cu temperatura înaltă. Tabagism prezentau 20 (35,1%) de pacienți din LB1, 45 (51,7%) de pacienți din LB2 și 26 (25%) de persoane din lotul martor. Consumul de alcool a fost constatat la 8 (14,0%) pacienți din LB1, 42 (48,2%) de pacienți din LB2 și 20 (20,2%) de persoane din lotul martor, iar 15 (26,3%) pacienți din LB1 și 15 (17,2%) pacienți din LB2 aveau exces ponderal.

Diagnosticul BRGE este, în primul rând, un diagnostic clinic. În pofida unei game largi de teste de diagnostic disponibile, nici unul nu este considerat „standard de aur” [63, 90, 124]. În ultimele decenii a fost obținut un progres semnificativ în diagnosticul și tratamentul BRGE. În anul 1994 în Los-Angeles a fost aprobată clasificarea esofagitei de reflux, acceptată de specialiștii endoscopiști și medicii gastroenterologi. Implementarea pH-metriei a contribuit la diagnosticarea bolii în perioada, când la explorarea endoscopică încă nu sunt modificări vizibile ale mucoasei esofagiene.

Simptomele care caracterizează BRGE au fost grupate schematic în:

1. Simptome tipice pentru BRGE: pirozis, regurgitație, durere retrosternală, disfagie.
2. Simptome atipice (extradigestive) ale BRGE: respiratorii (tuse, disfonie, dispnee) și cardiace (cardialgii, palpitații).

Cele mai frecvente și specifice simptome, asociate cu BRGE, sunt pirozisul și regurgitația acidă, izolate sau asociate, apărute adeseori după mese abundente sau bogate în grăsimi [90, 137, 170]. Conform rezultatelor mai multor studii, pirozisul apare la 75-98% din pacienți [27, 171]. Acesta este cel mai frecvent și caracteristic simptom și în studiul nostru epidemiologic – pirozisul a fost depistat la 1408 (77,4%) din 1820 de respondenți. Inclusiv, 53,7% din respondenți prezentau pirozis foarte rar (1 epizod în lună), 23,5% - frecvent (1-2 ori pe săptămână) și 6,2% - permanent. Zilnic pirozisul a fost menționat de 17,6% persoane. Doar 412 (22,6%) de persoane nu au avut nici odată senzație de arsură.

Refluarea conținutului gastric/esofagian în faringe și cavitatea bucală este constatată în 48-91% cazuri la pacienții cu BRGE [171]. Celelalte simptome tipice pentru BRGE (durerea retrosternală, odinofagia, disfagia) sunt mai rar întâlnite [30, 35, 90].

În studiul nostru, durerea retrosternală a fost depistată, de asemenea, destul de frecvent - la 805 (49,7%) de persoane, iar, cel mai important, este că la circa 1/3 dintre aceștia - 269 (14,8%) de persoane - durerea era prezentă și în timpul nopții. Persistența durerilor retrosternale la persoanele cu vârsta de peste 40 de ani, îndeosebi în perioada nocturnă, necesită o atenție deosebită în scopul diferențierii cu durerile de origine cardiacă.

Actualmente este recunoscut faptul, că o serie de simptome extraesofagiene pot fi unica manifestare sau asociate la simptomele tipice ale BRGE. Simptomele extraesofagiene la pacienții cu BRGE sunt destul de frecvente. Se estimează că 1/3 din pacienții cu BRGE pot avea simptome extraesofagiene. Durerea toracică non-cardiacă este simptomul extraesofagian cel mai frecvent (23,1%), urmat de disfonie (14,8%), bronșită (14,0%), astm (9,3%) și globus (7,0%) [36]. În plus, până la 75% din pacienți tusea cronică poate fi unicul simptom în BRGE silențioasă [80].

Noi am obținut date importante analizând manifestările respiratorii, determinate de RGE. Au negat simptomele respiratorii 969 (53,2%) de persoane anchetate, tusea a fost constatată de 606 (33,3%) de persoane și disfonia de 546 (30,0%) de persoane anchetate. Este important de menționat, că la 61 (3,4%) de persoane tusea a avut caracter permanent, iar la 22 (1,2%) de persoane a predominat în perioada nocturnă, având un caracter de dispnee.

O analiză aprofundată ne-a permis să depistăm o dependență directă între numărul cazurilor de disfonie și numărul persoanelor care prezentau tuse permanentă. Circa 50% din respondenții cu pirozis prezintă tuse cronică, disfonie și accese de dispnee nocturnă. Astfel, se poate confirma, că persoanele cu pirozis permanent (113 - 6,2% respondenți), tuse permanentă (61 - 3,4% respondenți) și dispnee nocturnă (22 - 1,2% respondenți) sunt potențial bolnavi de BRGE cu complicații respiratorii, necesită examinare complexă și tratament adecvat.

Așadar, studiul efectuat a demonstrat o răspândire largă a manifestărilor BRGE în Republica Moldova. Pirozismul continuu sau discontinuu, simptomul de bază și caracteristic al BRGE, a fost depistat la 77,4% din populația matură și indică o frecvență înaltă a maladiei. Manifestările extradigestive, în primul rând respiratorii (tusea, dispneea, disfonia), sunt frecvent constatate la pacienții cu BRGE.

Analiza acuzelor, istoricului bolii, rezultatelor examenului fizic și evaluarea calității vieții au o mare importanță pentru diagnosticul BRGE. Doar prezența simptomelor tipice permite instalarea diagnosticului corect în 70% din cazuri [7]. Asocierea cu alte simptome - eructații, regurgitație acidă, durere retrosternală - reprezintă un element suplimentar în sprijinul diagnosticului de reflux [103].

Deoarece nu toți pacienții cu BRGE pot fi diagnosticați în baza tabloului clinic, endoscopia digestivă superioară poate fi folosită pentru a identifica unii dintre acești pacienți. Aceasta este unica metodă pentru depistarea esofagului Barrett, diagnosticarea esofagitei de reflux și herniei hiatale cu clasificarea severității acestora [53]. Complicația primară a BRGE este esofagita erozivă, detectată la endoscopia digestivă superioară în până la 30% din pacienții care acuză simptome ale BRGE [103].

Cauzele BRGE sunt multiple și produc, în final, incompetența factorilor antireflux. Se descriu două cauze importante care determină ineficiența mecanismului antireflux [35, 62, 106,]: două tulburări principale sunt asociate cu RGE. Relaxările tranzitorii ale SEI (neprovocate de deglutiție) determină 80-100% din totalul episoadelor de reflux ale subiecților sănătoși și aproximativ 70% din cele ale pacienților cu BRGE [44, 62, 118,]. Reducerea tonusului SEI sub 6 mm Hg contribuie doar la 22% din episoadele de reflux [138].

În studiul nostru, endoscopia digestivă superioară a fost efectuată la 57 de pacienți din LB1 și a evidențiat esofagită catarală în 22 (43,1%) de cazuri, fără prezența macroscopică a eroziunilor mucoasei, hernie hiatală în 3 (5,9%) cazuri, insuficiența SEI în 45 (88,2%) de cazuri. Stenoza esofagiană, ulcer esofagian și esofag Barrett nu au fost diagnosticate.

În LB2, endoscopie digestivă superioară au suportat 87 de pacienți. Esofagita peptică a fost depistată în 87 (100,0%) de cazuri, stenoza esofagiană în 1 (1,2%) caz, inele Șațki în 5 (5,8%) cazuri, ulcer esofagian în 2 (2,3%) cazuri, hernie hiatală în 22 (25,6%) de cazuri, esofag Barrett în 5 (5,8%) cazuri, insuficiența SEI în 75 (87,2%) de cazuri.

Analiza comparativă a rezultatelor endoscopiei digestive superioare a constatat mai frecvent în LB2, comparativ cu LB1, doar esofagită peptică catarală (22 – 43,1% în LB1 și 87 – 100,0% în LB2; $p < 0,001$) și hernie hiatală (3 – 5,9% în LB1 și 22 – 25,6% în LB2; $p < 0,01$).

O analiză sistematică a literaturii, provenită din studii epidemiologice, care a evaluat constatările endoscopice și relația acestora cu simptomele de reflux în populația generală, a inclus 11 studii cu un total de 61281 de persoane. Prevalența esofagitei de reflux a fost de 15,5% în Suedia, 11,8% în Italia, 6,4% în China, a variat de la 3,4% până la 8,5% în studiile de sănătate din Japonia, China și Coreea, dar a fost mai mare (15,6%) în Taiwan [53].

Prevalența herniei hiatale varia în limitele 0,7-43,0%, prevalența suspjecției de metaplazie esofagiană – 0-10,3%, prevalența esofagitei de reflux în rândul persoanelor fără simptome care definesc BRGE - 1,6-22,8%, prevalența metaplaziei esofagiene printre persoanele fără simptome care definesc BRGE - 1,8-9,4% [53].

Prevalența esofagitei de reflux la persoanele cu BRGE și fără BRGE (conform definiției de la Montreal) a fost 29,0% și 12,1% în Suedia, 19,9% și 8,6% în Italia, 12,5% și 6,1% în

China, prevalența herniei hiatale - 38,5% și 19,9% în Suedia, 54,7% și 39,4% în Italia, 4,2% și 0,5% în China, prevalența metaplaziei esofagiene - 14,0% și 9,4% în Suedia, 5,5% și 2,8% în Italia, 1,8% și 2,1% în China [53].

Pentru evaluarea aspectului endoscopic și gradului de severitate al esofagitei de reflux, actualmente în practica medicală este recomandat și aplicat sistemul de clasificare Los Angeles, publicat în forma sa finală în 1999. Clasificarea este cea mai frecvent și simplu utilizată, cea mai validată și reproductibilă și include 4 stadii de modificări ale mucoasei porțiunii inferioare a esofagului [9, 19, 27, 150, 155].

Mai multe studii au relevat că majoritatea (85,5-90%) cazurilor de esofagită erozivă au fost ușoare și moderate (gradul 1 și 2 conform clasificății Los Angeles) [64, 88, 124].

Rezultate similare au fost obținute într-un studiu de amploare, realizat pe 2035 de pacienți cu simptome de RGE. Examenul endoscopic nu a constatat nici un prejudiciu esofagian în 52,8% din cazuri. Leziuni esofagiene au fost depistate în 47,2% de cazuri, inclusiv esofagită ușoară-moderată în 85,5% cazuri (gradul 1 - 54,2%, gradul 2 - 31,3%) și esofagită severă în 14,5% cazuri (gradul 3 - 7%, gradul 4 - 3,5%, inele Șațki - 4%). Anomaliile anatomice ale hiatului esofagian erau asociate în 45,4% din cazuri cu hernie hiatală și în 29,6% din cazuri cu deschiderea permanentă a hiatusului esofagian [81].

O meta-analiză recentă din Japonia a analizat un total de 9782 de cazuri cu esofagită erozivă. Leziuni esofagiene de gradul 1 au fost constatate la 5338 (54,6%) de persoane, de gradul 2 – la 3169 (32,4%) de persoane și de gradul 3-4 – la 1275 (13,0%) de persoane [64].

În alt studiu de amploare, realizat pe un lot din 8031 de persoane fără medicație pentru maladiile gastrointestinale, esofagita de reflux a fost diagnosticată la 14,9% pacienți. Printre cele patru simptome evaluate (pirozis, regurgitare acidă, disfagie și odinofagie) cel mai relevant simptom pentru esofagita endoscopică a fost pirozisul (OR, 2,46; 95% CI, 2,14-2,82). Din totalul pacienților cu esofagită de reflux, gradul 1 conform clasificării Los-Angeles prezentau 8,9% persoane, gradul 2 – 4,2% persoane și gradul 3 – 1,8% persoane [129].

În lotul pacienților cu BRGE erozivă din studiul nostru am obținut o rată mai mică de esofagită erozivă ușoară și moderată: gradul 1 al esofagitei peptice, conform clasificării Los-Angeles, au prezentat 14 (13,1%) pacienți, gradul 2 - 53 (63,1%) de pacienți, gradul 3 - 19 (22,6%) pacienți și gradul 4 - 1 (1,2%) pacient.

Ca și în studiul nostru, mai mulți savanți au raportat o frecvență mai mare a herniei hiatale la pacienții cu esofagită de reflux, comparativ cu cei fără esofagită de reflux, și au demonstrat o corelație între hernia hiatală și severitatea esofagitei de reflux [64, 88].

Așadar, conform datelor endoscopiei digestive superioare mucoasă esofagiană normală s-a constatat mai frecvent în LB1, esofagita peptică și hernia hiatală au fost evidențiate mai frecvent în LB2, iar insuficiența SEI era similară în ambele loturi de studiu. Deși, actualmente nu există o clasificare clinică pentru medicul practician, care ar facilita diagnosticul și ar permite selectarea corectă a tratamentului, în ultimii ani este larg utilizată o clasificare nouă a BRGE, clinico-endoscopică, aprobată la al IX Săptămânal Gastroenterologic European din Amsterdam, care divizează BRGE în 3 stadii [150]: forma non-erozivă a BRGE, forma eroziv-ulceroasă a BRGE și complicațiile ei (ulcer și stenoză esofagiană) și esofagul Barrett. Fiecare din aceste variante trebuie considerate ca diferite stări ale maladiei și evaluate individual pentru mecanismele care stau la bază și abordările terapeutice.

Analiza comparativă a particularităților clinico-evolutive a BRGE non-erozive și BRGE erozive a constatat că mai multe episoade de reflux acid sunt depistate în forma erozivă a BRGE, comparativ cu forma non-erozivă, iar episoadele de reflux non-acid sunt similare în ambele forme ale bolii. Această observație ar susține ideea că refluxul non-acid este mai puțin dăunător pentru mucoasa esofagiană decât refluxul acid [50]. Conform altei opinii, combinația de acid și bilă în refluat ar putea fi responsabilă pentru modificări mai severe ale mucoasei esofagiene, care, probabil, contribuie la dezvoltarea ulcerărilor mucoasei și deteriorarea funcției esofagiene [128].

Rezultate similare privind caracterul refluatului, apreciat subiectiv conform gustului conținutului – acid sau alcalin, am obținut și în studiul nostru. La pacienții cu BRGE non-erozivă, comparativ cu pacienții cu BRGE erozivă, statistic semnificativ mai frecvent s-a constatat refluat alcalin (19,3% în LB1 și 2,3% în LB2; $p < 0,01$). Pacienții cu BRGE erozivă, dimpotrivă, prezentau statistic semnificativ mai frecvent refluat peptic (80,7% în LB1 și 97,7% în LB2; $p < 0,01$).

Unele studii au constatat că BRGE este mai gravă la persoanele cu simptome nocturne, comparativ cu persoanele cu simptome exclusiv sau preponderent diurne [96]. BRGE frecvent se asociază cu dereglări de somn [65, 171, 172]. Un sondaj național a demonstrat că 74% din persoanele cu BRGE (care acuză simptome cel puțin o dată pe săptămână) prezintă și simptome pe timp de noapte [65].

Analiza tabloului clinic la pacienții incluși în studiu a constatat că frecvența în ultima lună a simptomelor în perioada diurnă nu se deosebea statistic semnificativ în LB1 și LB2. Pirozislul, cel mai important și caracteristic simptom al BRGE, a fost depistat la 57 (100%) de pacienți din LB1 și 87 (100,0%) de pacienți din LB2, regurgitația a fost evidențiată la 48 (84,2%) de pacienți din LB1 și 76 (87,4%) de pacienți din LB2, durerile retrosternale au fost prezente la

29 (50,9%) de pacienți din LB1 și la 62 (71,3%) de pacienți din LB2, disfagie au prezentat 4 (7,0%) pacienți din LB1 și 34 (39,1%) de pacienți din LB2, tuse acuza 25 (43,9%) de pacienți din LB1 și 40 (46,0%) de pacienți din LB2, disfonia a fost remarcată la 13 (22,8%) pacienți din LB1 și 26 (29,8%) de pacienți din LB2, dereglări cardiace au prezentat 10 (17,5%) pacienți din LB1 și 24 (27,6%) de pacienți din LB2.

Manifestările nocturne sunt mult mai caracteristice pentru BRGE mai gravă. În LB2, comparativ cu LB1, în ultima lună erau statistic semnificativ mai frecvente pirozisul în perioada nocturnă (76 – 87,4% vs 37 – 64,9%, respectiv; $p < 0,01$), regurgitarea în perioada nocturnă (69 – 79,3% vs 35 – 61,4%, respectiv; $p < 0,05$), durerile retrosternale în perioada diurnă (62 – 71,3% vs 29 – 50,9%, respectiv; $p < 0,05$) și nocturnă (47 – 54,0% vs 17 – 29,8%, respectiv; $p < 0,01$), disfagia în perioada diurnă (34 – 39,1% vs 4 – 4,6%, respectiv; $p < 0,05$).

Există o relație indefinită și discutabilă între BRGE și infecția cu *Helicobacter Pylori*. Deși, în literatura de specialitate infecția cu *Helicobacter Pylori* este invers corelată cu frecvența BRGE [64, 154], în studiul nostru, *Helicobacter Pylori*, determinat prin metoda morfologică, era statistic semnificativ mai frecvent în LB2, comparativ cu LB1 (10 – 25,0% în LB1 vs 49 – 68,1% în LB2; $p < 0,001$).

Actualmente nu există o explorare „standard de aur” pentru diagnosticul BRGE, totuși monitorizarea pH-ului esofagian pe 24 de ore rămâne cea mai acceptată în scopul confirmării sau infirmării diagnosticului, îndeosebi în forma endoscopic-negativă a BRGE. Specificitatea acestui test ajunge la 95%, iar sensibilitatea la 85%. Cu toate acestea, rezultatele fals-pozitive și fals-negative nu au permis acestui test să devină „standard de aur” [99].

Conform recomandărilor practice ale Colegiului American de Gastroenterologie, durata nivelului anormal al pH ($\text{pH} < 4$) care depășește 4% (cateter) sau 5,3% (capsulă) din timpul unei explorări are o sensibilitate de 74% și o specificitate de 90% pentru diagnosticul de BRGE [77]. Pentru o explorare înregistrată timp de 2 zile, sensibilitatea crește până la 100% și specificitatea se reduce la 85% [134].

Cei doi factori care influențează expunerea esogafului la mediu acid sunt frecvența episoadelor de reflux acid și durata de timp necesară pentru a restabili pH-ul esofagian normal [88].

În scopul precizării cantitative a severității RGE, diferențierii patologiei de reflux de alte boli, stabilirii existenței unei corelații între regurgitarea de acid și diverse simptome extraesofagiene am realizat pH-metria timp de 24 de ore. Procedura, efectuată la pacienții cu BRGE, a constatat următoarele rezultate: timpul total cu $\text{pH} < 4$ – $7,48 \pm 0,8\%$ în LB1 și $12,1 \pm 3,5\%$ în LB2, timpul cu $\text{pH} < 4$ în poziție ortostatică – $5,15 \pm 0,8\%$ în LB1 și $19,5 \pm 3,5\%$ în

LB2, timpul cu $\text{pH} < 4$ în poziție clinostatică - $7,17 \pm 1,1\%$ în LB1 și $28,0 \pm 19,0\%$ în LB2, numărul de refluxuri cu $\text{pH} < 4$ în 24 de ore - $37,38 \pm 6,4$ în LB1 și $98 \pm 4,8$ în LB2, numărul de refluxuri cu $\text{pH} < 4$ și durată peste 5 min - $4,0 \pm 0,7$ în LB1 și $8,0 \pm 0,8$ în LB2, durată celui mai lung reflux - $14,4 \pm 3,8$ minute în LB1 și $29,55 \pm 6,2$ minute în LB2. Cuantificarea RGE a fost efectuată prin intermediul scorului DeMeester, valoarea medie a cărei era de $23,03 \pm 1,8$ la pacienții din LB1 și $63,47 \pm 9,3$ la pacienții din LB2.

Impedanța de monitorizare a permis un progres în analiza RGE prin metode fiziologice, deoarece tehnica de măsurare pH-ului nu este adaptată pentru detectarea refluxului non-acid (bilă) și refluxului cu gaz [103].

La pacienții cu BRGE și esofagite, examenul histologic al mucoasei esofagului se efectuează în scopul depistării oportune a sindromului Barrett și cancerului esofagian. Modificările histologice în esofagita de reflux pot fi severe (eroziuni și ulcerații epiteliale, infiltrat inflamator la nivelul mucoasei, infiltrație semnificativă cu polimorfonucleare și/sau eozinofile) sau blânde /neaccentuate/ (hiperplazia stratului bazal epitelial, alungirea papilelor, creșterea numărului de mitoze celulare epiteliale, modificări vasculare - vase dilatate sau „lacuri” vasculare la vârful papilelor, balonarea celulelor epiteliale, dilatarea spațiului intercelular) [166]. Dilatarea spațiului intercelular este determinată la microscopia electronică și indică existența procesului inflamator intercelular. Modificările histologice blânde sunt caracteristice și pentru BRGE non-erozivă [130, 171]. Leziunile sunt mai exprimate în BRGE erozivă, comparativ cu BRGE non-erozivă [116].

În studiul nostru, examenul histologic al biopsatului a fost realizat la 39 de pacienți din LB1 și la 75 de pacienți din LB2. Examinarea a constatat modificări histologice ușoare (inflamație esofagiană, creșterea stratului de celule bazale, alungirea papilelor) la 39 (100,0%) de pacienți din LB1 și la 75 (100,0%) de pacienți din LB2, eroziuni esofagiene la 6 (15,4%) pacienți din LB1 și la 75 (100%) de pacienți din LB2, displazie ușoară și metaplazia mucoasei (sindromul Barrett) la 3 (7,8%) pacienți din LB1 și la 23 (30,7%) de pacienți din LB2. Ulcerații esofagiene au fost constatate doar la 4 (5,3%) pacienți din LB2.

Analiza comparativă a rezultatelor examenului histologic al biopsatelor esofagiene a evidențiat statistic semnificativ mai frecvent în LB2 doar eroziuni esofagiene (6 – 15,4% în LB1 vs 69 – 92,0% în LB2; $p < 0,001$) și metaplazia mucoasei esofagiene (2 – 5,2% în LB1 vs 21 – 28,0% în LB2; $p < 0,01$).

Examenul radiologic esogastroduodenal cu substanță de contrast nu este indicat în stadiile precoce ale BRGE. Prezența disfagiei reprezintă o indicație pentru această investigație, evidențiindu-se o eventuală strictură determinată de BRGE [7].

În studiul nostru, examenul radiologic al esofagului a constatat în LB2 statistic semnificativ mai frecvent reflux superior (10 – 28,6% în LB1 vs 37 – 60,7% în LB2; $p<0,01$) și hernie hiatală (13 – 37,1% în LB1 vs 42 – 68,9% în LB2; $p<0,01$), iar în LB1 - reflux distal (25 – 71,4% în LB1 vs 24 – 39,3% în LB2; $p<0,01$).

Așadar, la pacienții cu BRGE non-erozivă și cu BRGE erozivă tabloul clinic în perioada diurnă era practic similar. Cele mai multe diferențe statistice s-au evidențiat la analiza frecvenței simptomelor în perioada nocturnă. La pacienții cu BRGE erozivă, comparativ cu pacienții cu BRGE non-erozivă, predominau pirozisul în perioada nocturnă, regurgitarea în perioada nocturnă, durerile retrosternale și disfagia în perioada diurnă și nocturnă. Pacienții cu BRGE non-erozivă prezentau statistic semnificativ mai frecvent refluat alcalin, iar pacienții cu BRGE erozivă - statistic semnificativ mai frecvent refluat peptic.

Diagnosticul BRGE este clinic, cu o evaluare minuțioasă a simptomelor, dar confirmat paraclinic, și este fundamentat prin anamneză, endoscopia digestivă superioară, pH-metria esofagiană și răspunsul la tratamentul antisecretoriu [45, 90].

În pofida progreselor în studiul BRGE, multe aspecte ale acestei leziuni sunt insuficient cercetate [85, 94], în special și mecanismele patogenetice ale NO în dezvoltarea și progresarea BRGE [359, 470].

Cele mai importante funcții fiziologice ale NO în sistemul digestiv sunt reglarea tonusului vascular, participarea la transmiterea impulsurilor nervoase și asigurarea funcțiilor motorii gastrointestinale [111]. În organism NO rezultă din reacția de transformare a L-argininei în L-citrulină, proces catalizat de NOS [17, 25, 68, 111]. Produsele finale ale NO în organism, formate prin reacția de oxidare, sunt nitriții (NO_2) și nitrații (NO_3) [25, 102].

Studiul particularităților metabolismului și rolului NO în apariția dereglărilor motorii și neuroregulatorii la pacienții cu BRGE a constatat o diferență statistic semnificativă între indicatorii metabolismului NO și severitatea manifestărilor clinice și endoscopice ale BRGE. La pacienții cu esofagită de reflux s-a constatat creșterea concentrației de nitriți în serul sangvin ($5,3\pm 0,4$ mg/l) și majorarea excreției cu urina a anionilor de nitriți în 24 de ore ($16,8\pm 1,1$ mg/24 ore), comparativ cu grupul de control ($4,25\pm 0,23$ mg/l vs $13,5\pm 0,62$ mg/24 ore, respectiv). În plus, s-a constatat o corelare de intensitate medie între severitatea pirozisului și indicatorii de excreție a anionilor de nitriți ($r=0,43$, $p=0,032$) la pacienții cu esofagită de reflux de gradul 2 și 3 conform clasificării Savary-Miller [23].

În studiul nostru, la examenul inițial, nivelul nitraților în serul sangvin era statistic semnificativ mai mic în LM, comparativ cu LB1 ($83,43\pm 0,7$ $\mu\text{mol/l}$ în LB1 vs $71,76\pm 0,8$ $\mu\text{mol/l}$ în LM; $p<0,05$) și cu LB2 ($97,02\pm 0,4$ $\mu\text{mol/l}$ în LB2 vs $71,76\pm 0,8$ $\mu\text{mol/l}$ în LM; $p<0,05$), în

LB1, comparativ cu LB2 ($83,43 \pm 0,7 \mu\text{mol/l}$ în LB1 vs $97,02 \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$ în LB2; $p < 0,05$). Nivelul nitraților în suc gastric era statistic semnificativ mai mic în LB1, comparativ cu LB2 ($42,92 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$ în LB1 vs $52,09 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$ în LB2; $p < 0,001$), în LM, comparativ cu LB1 ($42,92 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$ în LB1 vs $26,8 \pm 0,5 \mu\text{mol/l}$ în LM; $p < 0,001$) și cu LB2 ($52,09 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$ în LB2 vs $26,8 \pm 0,5 \mu\text{mol/l}$ în LM; $p < 0,001$).

Evaluarea repetată a constatat că în LB1 s-a redus statistic semnificativ nivelul nitraților în serul sangvin ($83,43 \pm 0,7 \mu\text{mol/l}$ și $75,75 \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,001$) și nivelul nitraților în suc gastric în dinamică ($42,92 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$ și $37,57 \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,001$).

În LB2 a fost constatată o tendință similară: nivelul nitraților în serul sangvin ($97,02 \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$ și $84,04 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,001$) și nivelul nitraților în suc gastric în dinamică ($52,09 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$ și $40,12 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,001$) s-au redus statistic semnificativ.

Însă, la evaluarea finală, doar nitrații în serul sangvin erau statistic semnificativ mai mari în LB2, comparativ cu LB1 ($75,75 \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$ în LB1 și vs $84,04 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$ în LB2; $p < 0,001$).

În ultimul timp s-au efectuat câteva cercetări în diferite țări, care arată legătura dintre mulțimea factorilor genetici și BRGE, complicațiile ei, esofagul Barret și adenocarcinom. Factorii genetici angrenează polimorfismul unor gene care codifică citokinele pro- și antiinflamatorii, gena COX-2, gena care reglează proteinele ciclului celular, genele factorului de creștere epidermal, etc (11, 16, 19)

Reieșind din scopul cercetării, examenul genetic a fost efectuat prin determinarea polimorfismului genelor NOS1 și NOS2. Studiul a fost efectuat pe un lot de 106 pacienți cu BRGE și 106 persoane sănătoase (caz-control), care au alcătuit lotul martor în vârstă de 17-79 de ani.

Analizând frecvența variantei alelice C/C a genei NOS1 la pacienții cu BRGE se constată o frecvență mai redusă a acestei variante la pacienții din LB2 (24,6%), comparativ cu pacienții din LB1 (28,9%). Deci, frecvența mai mică a variantei alelice C/C la homozigoți în grupul de pacienți cu BRGE și, îndeosebi cu forma erozivă a maladiei, permite de a concluziona că în acest caz avem o predispunere ereditară la dereglarea primară a motilității esofagului, fapt ce ar avea un aport semnificativ în patogenia BRGE.

Varianta alelică T/T la homozigoți indică o frecvență mai înaltă la pacienții cu BRGE, comparativ cu lotul martor. Remarcabil, că la pacienții cu forma erozivă (LB2), care au o evoluție mai severă se constată un nivel mai înalt al variantei alelice T/T (29,5%), comparativ cu LB1 (forma non-erozivă - 22,2%) și, îndeosebi, cu lotul martor (17,0%).

În același timp, varianta alelică C/T la heterozigoți este distribuită echidistant în toate loturile de studiu: BRGE (LB1 și LB2) și LM. Am putea spune că aceasta variantă nu influențează posibilitatea genetică de declanșare a patologiei.

La pacienții cu forma non-erozivă în funcție de genotip pentru polimorfismul G954C al genei NOS1 analiza statistică nu a arătat nici o asociere cu un risc crescut de esofagită de reflux, $p > 0,05$. Rezultatele noastre arată că purtătorii genotipului C/C polimorfismului G954C al genei NOS2-promotor la pacienții cu BRGE, forma erosivă, au o asociere de risc crescut de 2,7 mai mare decât purtătorii genotipurilor G/G și G/C (OR 2,72; (95%CL: 1,03- 4,99, respectiv OR 0,77; 95% CI: 0,42-1,41 și OR 0,86; 95% CI: 0,48-1,57). Diferențele au fost ne semnificative statistic pentru purtătorii alelei G (G/C + G/G versus C/C).

A fost efectuată analiza distribuției variantelor alelice ale polimorfismului genei NOS1 în raport cu durata maladiei. S-a constatat că varianta alelică C/C se întâlnește cu o frecvență de 27,5% la pacienții cu durata maladiei sub 10 ani, comparativ cu 35,8% din lotul martor ($p > 0,05$).

Rezultatele noastre arată că purtătorii genotipului T/T polimorfismului C/T al genei NOS1 la pacienții cu BRGE și cu durata maladiei mai mult de 10 ani au o asociere cu un risc crescut de dezvoltare a esofagitei erozive de 3 ori mai mare decât C/C și C/T (OR 3,0; (95%CL: (1,43-6,37), $p < 0,01$, respectiv , OR 0,30; 95% CI: 0,10-1,90 și OR 0,80; 95% CI: 0,39-1,61).

Constatăm, că purtătorii genotipului C/C polimorfismului C/T al genei NOS1 la pacienții cu BRGE și durata maladiei mai mult de 10 ani au o asociere cu un risc scăzut și s-a impus protector împotriva dezvoltării esofagitei erozive (OR 0,30; 95% CI: 0,10-1,90), $p < 0,05$. Conform datelor obținute, constatăm că genotipul C/C al genei NOS1 poartă o funcție protectivă în dezvoltarea formelor severe a bolii de reflux gastroesofagian.

Istoricul natural al bolii de reflux gastroesofagian determină indică, că forma non-erozivă în 3-5% evoluează în esofagul Barrett, iar forma erozivă – în 10-15% cazuri. Cercetarea noastră a depistat esofagul Barrett la 23 pacienți, ce constituie 15,9%. Esofagul Barrett presupune un risc sporit de dezvoltare a adenocarcinomului esofagian.

Studiul a inclus studierea riscului de dezvoltare a metaplaziei epiteliului esofagian. Analiză separată în funcție de tipul modificărilor histopatologice a evidențiat, că purtătorii genotipului C/C polimorfismului G954C al genei NOS2 au un risc crescut de 3,9 ori pentru metaplazia epiteliului esofagian. Analizând variantele alelice ale genei NOS2, se constată, că varianta alelică C/C se întâlnește cel mai frecvent (47,8%), comparativ cu alte variante: G/G-30,4% vs G/C -21,8%. De menționat, că varianta alelică C/C la pacienții cu metaplazie are o frecvență mult mai mare în lotul de bază (47,8), comparativ cu lotul martor (12,3%).

Analiza riscului (OR) confirmă, că purtătorii genotipului C/C au un risc sporit de dezvoltare a esofagului Barrett (OR 3,9; 95% CI: 1,55-9,8), $p < 0,01$).

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII

1. În rezultatul efectuării studiului epidemiologic în regiunile de nord, centru și sud ale Republicii Moldova s-a stabilit că incidența medie a BRGE este de 17,4%, iar pirozisul se anunță simptomul clinic principal și specific al maladiei.
2. Datele cercetării au demonstrat că simptomele clinice tipice ale BRGE (pirozisul, regurgitația) au o frecvență identică în ambele forme (erozivă, nonerozivă). Pirozisul a fost depistat la 57 (100%) de pacienți din LB1 și 87 (100,0%) de pacienți din LB2, iar regurgitația a fost evidențiată la 48 (84,2%) de pacienți din LB1 și 76 (87,4%) de pacienți din LB2, iar așa simptome ca durerea toracică (la procesul xifoid) și îndeosebi disfagia sunt inerente pentru forma erosivă a maladiei (forma non erosivă – 2,8%, forma erosivă- 39,1%, $p<0,05$).
3. Studiarea ritmului circadian la pacienții cu BRGE, demarcă următoarele particularități: pentru forma erosivă este mai caracteristic predominarea unor simptome în perioadă nocturnă (pirozis 87,4%; sufocare nocturnă 20,7%; dereglări cardiace 14,9%; tusa 36,6%), comparativ cu forma non erosivă (pirozis 64,9%; sufocare nocturnă 7,6%; dereglări cardiace 7,10%; tusa 10,6%).
4. Forma evolutivă a BRGE și severitatea procesului inflamator se corelează cu indicii pH metriei monitorizată 24/ore (timpul total cu $\text{pH} < 4$, numărul total de refluxuri acide și indicele sumar De Meester), astfel că valoarea medie a severității este în forma erosivă de 2,75 ori mai mare față de forma non-erosivă: $63,47 \pm 9,3$ vs $23,03 \pm 1,8$.
Pentru forma erosivă a BRGE sunt caracteristice modificări histomorfologice mai severe (metaplazia 28,0%, displazia 2,7%), dar în forma nonerosivă și endoscopic negativă morfologic se determină semne de inflamație și lipsesc complicațiile, caracteristice pentru forma erosivă.
5. Analiza nivelului seric al metaboliților stabili ai NO a decelat o tendință notabilă de elevare la pacienții cu BRGE comparativ cu persoanele sănătoase, care predomină semnificativ la pacienții cu forma erosivă față de paternul non-erosiv: $97,02 \pm 0,4$ vs $83,43 \pm 0,7$ $\mu\text{mol/l}$ ($p<0,05$), ceea ce sugerează valoare lor predictivă privind evoluția formei erozive a maladiei.
6. Nivelul metaboliților stabili ai NO apreciați în suc gastric este semnificativ mai înalt la pacienții cu BRGE comparativ cu persoanele sănătoase și predomină la pacienții cu forma erosivă a BRGE ($52,09 \pm 0,3$ $\mu\text{mol/l}$) comparativ cu forma nonerozivă și $42,92 \pm 0,6$ $\mu\text{mol/l}$ ($p<0,001$), ceea ce demonstrează că determinarea nivelului metaboliților stabili ai NO din suc gastric poate servi ca marker suplimentar important și este mai specific în aprecierea procesului inflamator al afectării mucoasei esofagului comparativ cu nivelul metabolitilor stabili ai NO apreciați în serul sanguin.

7. Examenul polimorfismului genei NOS1 nu a constatat diferență statistică între pacienții cu BRGE și persoanele sănătoase la variantele alelice C/C și C/T. Varianta alelică T/T este statistic nesemnificativă mai frecvent în lotul de baza, comparativ cu lotul martor: 25,5% și 17,0%, respectiv ($p=0,057$) și la pacienții cu BRGE non-erozivă (24,6%), comparativ cu lotul martor (35,8%). Varianta alelică C/C a genei NOS2 se întâlnește mai frecvent la pacienții cu durată mai lungă de 10 ani a bolii de reflux gastroesofagian (51,4%), comparativ cu durată până 10 ani și lotul martor (26,1% și 17,0%), $p<0,05$.
8. Purtătorii genotipului C/C al polimorfismului G954C al genei NOS2, asociat cu factorul de durată a maladiei peste 10 ani și a modificărilor histomorfologice a epiteliului esofagului denotă un risc de dezvoltare a esofagului Barrett de 3,9 ori mai mare, comparativ cu alte genotipuri.
9. Problema științifică importantă soluționată în teză rezidă în fundamentarea științifică a rolului oxidului nitric la noima polimorfizmului genetic în patogenia bolii de reflux gastroesofagian și determinarea particularităților clinice ale diferitor forme ale maladiei în cauză, ceea ce a condus la elaborarea criteriilor diagnostice, fapt ce a permis evidențierea metodelor de monitorizare și prevenire a complicațiilor severe ale BRGE.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. La pacienții cu simptome ale BRGE (pirozis, regurgitație, disfagie) se recomandă determinarea nivelului metaboliților stabili ai NO ca un criteriu suplimentar pentru aprecierea gradului severității afectării mucoasei esofagului și prognosticului acestei patologii.
2. Determinarea nivelului metaboliților stabili ai NO din suc gastric poate servi ca marker important al procesului inflamator a BRGE și criteriu suplimentar în aprecierea prognosticului acestei maladii.
3. Pacienților cu manifestări extradigestive nocturne, durată a maladiei peste 5 ani și creșterea concentrației metaboliților stabili a oxidului nitric în serul sanguin mai mult de $97 \mu\text{mol/l}$, sunt indicați pentru examinarea obligatorie endoscopică cu prelevarea biopsatului esofagian.
4. Pacienții purtători al genotipului C/C al polimorfismului G954C al genei NOS2, asociat cu durată a maladiei peste 10 ani și cu un nivel crescut al metaboliților oxidului nitric în suc gastric ($>52,09 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$), necesită monitorizare histomorfologică a biopsatului esofagian anual.

BIBLIOGRAFIE

1. Buligescu L. Tratat de Hepato-GastroEnterologie. Vol. 1. București: Editura medicală Amaltea, 1997. 470 p.
2. Copăescu C. Avantajele financiare ale tratamentului laparoscopic al bolii de reflux gastroesofagian. Medicina modernă. 2009, vol. 16, nr. 3, p. 138-141.
3. Diculescu M. Boala de reflux gastroesofagian. Stetoscop. 2003, no. 18. <http://www.stetoscop.ro/arhiva/2003/18/perspectiveterapeutice.php> (citată 14.05.2010).
4. Gudumac V., Nastas I., Tagadiuc O. Procedeu de dozare a metaboliților oxidului nitric. Brevet de inovație nr. 4347.
5. Hurduc V., Dragomir D., Manda A. et al. Refluxul gastroesofagian și astmul bronșic la copil (I). Revista Română de Pediatrie. 2009, vol. 56, no. 1, p. 48-57.
6. Ichim A., Istrati V., Manea D. et al. Prevalența variantelor alelice GLU298ASP ale genei NOS3 la pacienții cu infarct miocardic. Arta Medica. 2007, no. 4, p. 34-36.
7. Luncă S., Romedea N. Refluxul gastroesofagian: diagnostic și tratament. EMC medicină internă. 2008. <http://www.emcb.ro/article.php?story=20080630152444697> (citată 14.05.2010).
8. Lupașco I., Dumbravă V-T., Romanciuc I. Boala de reflux gastroesofagiană. Ghid de practică medicală. Chișinău, 2002, 112 p.
9. Белялов Ф.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Учебное пособие. Иркутск, 2009, 24 с.
10. Boyle J.T. Gastroesophageal reflux disease in 2006. The imperfect diagnosis. Pediatr. Radiol. 2009, vol. 36, suppl. 2, p. 192-195.
11. Lee Y.Y., McColl K.E. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2013, vol. 27, no. 3, p. 339-351.
12. Волкова Н.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современный взгляд на проблему. РМЖ. 2009, том 17, № 2, с. 119-123.
13. Farré R. Pathophysiology of gastro-esophageal reflux disease: a role for mucosa integrity? Neurogastroenterol. Motil. 2013, vol. 25, no. 10, p. 783-799.
14. Елохина Т.Б., Тютюнник В.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при беременности. РМЖ. 2008, том 16, № 19, с. 1243-1247.
15. Жерлов Г.К., Козлов С.В., Рудая Н.С. и др. Опыт клинического применения новой лапароскопической технологии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Эндоскопическая Хирургия. 2009, № 5, с. 11-16.

- 16.Зотова Е.В., Воронько О.Е., Бурса Т.Р. и др. Полиморфные маркеры генов NO-синтаз и генетическая предрасположенность к диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом типа 1. Молекулярная биология. 2005, № 4, с. 224-229.
- 17.Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. http://www.internist.ru/files/171/104/h_90a9b791416df932e4bb6d1c0749b232 (citat 26.11.2014).
- 18.Кайбышева В.О., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С. и др. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РЖГТК. 2013, № 5, с. 15-23.
- 19.Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Методические указания. М.: ГИУВ МО РФ, 2007. 40 с.
- 20.Касумов Н.А. Рефлюкс-эзофагит: современное состояние проблемы. Хирургия. 2007, № 4, с. 62-65.
- 21.Косянкова Т.В., Пузырев К.В. Полиморфизм генов синтаз оксида азота: исследование в Сибирских популяциях и у больных с сердечно-сосудистой патологией. Бюллетень СО РАМН. 2003, № 1, с. 6-11.
- 22.Рапопорт С.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (Пособие для врачей). М.: ИД „МЕДПРАКТИКА-М”, 2009. 12 с.
- 23.Маев И.В., Казюлин А.Н., Бусарова Г.А. и др. Особенности метаболизма оксида азота при ГЭРБ. РЖГТК. 2006, № 5, с. 8.
- 24.Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Достижения в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Фарматека. 2007, № 2, с. 49-52.
- 25.Маев И.В., Трухманов А.С., Черемушкина Н.В. Оксид азота и его роль в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российские Медицинские Вести. 2008, № 2, с. 3-9.
- 26.Осадчук М.А., Усик С.Ф., Липатова Т.Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в плане проблемы патологии диффузной нейроэндокринной системы. Тезисы VI съезда НОГР. Москва, 2006, с. 290.
- 27.Рапопорт С.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (Пособие для врачей). М.: ИД „МЕДПРАКТИКА-М”, 2009. 12 с.
- 28.Saritas Yuksel E., Higginbotham T., Slaughter J. et al. Use of direct, endoscopic-guided measurements of mucosal impedance in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012, vol. 10, no. 10, p. 1110-1116.

- 29.Смирнова И.Ю. Роль полиморфизма генов NO-синтаз в формировании атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Томск, 2009. 17 с.
- 30.Солдатский Ю.Л. Отоларингологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Болезни органов пищеварения. 2007, том 9, № 2, с. 42-47.
- 31.Старостин Б.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть I). Эпидемиология, факторы риска. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2014, № 1-2, с. 2-14.
- 32.Achem S.R., DeVault K.R. Gastroesophageal reflux disease and the elderly. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2014, vol. 43, no. 1, p. 147-160.
- 33.Ah-See K., Wilson J. Extra-oesophageal reflux: state of the knowledge base. *Clin. Otolaryngol.* 2012, vol. 37, no. 1, p. 9-16.
- 34.Altomare A., Guarino M., Emerenziani S. et al. Gastrointestinal sensitivity and gastroesophageal reflux disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2013, vol. 1300, p. 80-95.
- 35.Armstrong D., Sifrim D. New pharmacologic approaches in gastroesophageal reflux disease. *Thorac. Surg. Clin.* 2011, vol. 21, no. 4, p. 557-574.
- 36.Ates F., Vaezi M. Approach to the patient with presumed extraoesophageal GERD. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013, vol. 27, no. 3, p. 415-431.
- 37.Babu A., Mauchley D., Meng X. et al. The secretory phospholipase A2 gene is required for gastroesophageal reflux-related changes in murine esophagus. *J. Gastrointest. Surg.* 2009, vol. 13, no. 12, p. 2212-2218.
- 38.Bardhan K., Stanghellini V., Armstrong D. et al. Evaluation of GERD Symptoms during therapy. Part I. Development of the new GERD questionnaire ReQuest™. *Digestion.* 2007, vol. 75, suppl. 1, p. 32-34.
- 39.Batirel H., Uygur-Bayramicli O., Giral A. et al. The Size of the Esophageal Hiatus in Gastroesophageal Reflux Pathophysiology: Outcome of Intraoperative Measurements. *J. Gastrointest. Surg.* 2010, vol. 14, no. 1, p. 38-44.
- 40.Becher A., Dent J. Systematic review: ageing and gastro-oesophageal reflux disease symptoms, oesophageal function and reflux oesophagitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011, vol. 33, no. 4, p. 442-454.
- 41.Becher A., El-Serag H. Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011, vol. 34, no. 6, p. 618-627.
- 42.Biramijamal F. Chapter 1. Association of COX-2 Promoter Polymorphism with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) and Gastrointestinal Cancers from Iran: An

- Application for the Design of Early Detection of Cancer and Providing Prognostic Information to Patients in a Clinical Setting 1. In: Cancer Management. Hashad D. (ed.). InTech, 2012, p. 1-12.
43. Glyanko A.K., Mitanova N.B., Stepanov A.V. Physiological role of nitric oxide (NO) at vegetative organisms. *J. Stress Physiol. Biochem.* 2009, vol. 5, no. 3, p. 33-52.
 44. Boeckxstaens G.E., Rohof W.O. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2014, vol. 43, no. 1, p. 15-25.
 45. Bortoli N., Martinucci I., Savarino E. et al. Proton pump inhibitor responders who are not confirmed as GERD patients with impedance and pH monitoring: who are they? *Neurogastroenterol. Motil.* 2014, vol. 26, no. 1, p. 28-35.
 46. Boyle J.T. Gastroesophageal reflux disease in 2006. The imperfect diagnosis. *Pediatr. Radiol.* 2006, vol. 36, suppl. 2, p. 192-195.
 47. Caiqiao Y., Jun Z., Maicang G. et al. Epidemiological investigation of Barrett's esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease in Northwest China. *J. Med. Coll. PLA* 2012, vol. 27, p. 187-197.
 48. Cameron A., Lagergren J., Henriksson C. et al. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology.* 2002, vol. 122, no. 1, p. 55-59.
 49. Choudhuri G., Abraham P. Gastroesophageal reflux disease in India: ISG Task Force completes a task! *Indian. J. Gastroenterol.* 2011, vol. 30, no. 3, p. 103-104.
 50. Conchillo J., Schwartz M., Selimah M. et al. Acid and Non-Acid Reflux Patterns in Patients with Erosive Esophagitis and Non-Erosive Reflux Disease (NERD): A Study Using Intraluminal Impedance Monitoring. *Dig. Dis. Sci.* 2008, vol. 53, no. 6, p. 1506-1512.
 51. Cramer J., Mockenhaupt F., Ehrhardt S. iNOS promoter variants and severe malaria in Ghanaian children. *Trop. Med. Internat. Health.* 2004, vol. 9, no. 10, p. 1074-1080.
 52. Dean B., Aguilar D., Johnson L. The Relationship Between the Prevalence of Nighttime Gastroesophageal Reflux Disease and Disease Severity. *Dig. Dis. Sci.* 2010, vol. 55, no. 4, p. 952-959.
 53. Dent J., Becher A., Sung J. et al. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale surveys. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012, vol. 10, no. 8, p. 863-873.
 54. Dent J., El-Serag H., Wallander M. et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2005, vol. 54, no. 5, p. 710-717.
 55. DeVault K., McMahon B., Celebi A. et al. Defining esophageal landmarks, gastroesophageal reflux disease, and Barrett's esophagus. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2013, vol. 1300, p. 278-295.

- 56.Dhangadamajhi G., Mohapatra B., Kar S. et al. Genetic variation in neuronal nitric oxide synthase (nNOS) gene and susceptibility to cerebral malaria in Indian adults. *Infect. Genet. Evol.* 2009, vol. 9, no. 5, p. 908-911.
- 57.Dhangadamajhi G., Mohapatra B., Kar S. et al. The CCTTT pentanucleotide microsatellite in iNOS promoter influences the clinical outcome in *P. falciparum* infection. *Parasitol. Res.* 2009, vol. 104, no. 6, p. 1315-1320.
- 58.Dutta U., Moayyedi P. Management of reflux-related symptoms. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013, vol. 27, no. 3, p. 387-400.
- 59.El-Hadi M., Birch D., Gill R. et al. The effect of bariatric surgery on gastroesophageal reflux disease. *Can. J. Surg.* 2014, vol. 57, no. 2, p. 139-144.
- 60.Esmailzadeh A., Keshteli A., Feizi A. et al. Patterns of diet-related practices and prevalence of gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2013, vol. 25, no. 10, p. 831-e638.
- 61.Falk G.W. Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2014, vol. 43, no. 1, p. xi-xii.
- 62.Farre R. Pathophysiology of gastro-esophageal reflux disease: a role for mucosa integrity? *Neurogastroenterol. Motil.* 2013, vol. 25, no. 10, p. 783-799.
- 63.Ferreira C., Carvalho E., Sdepanian V. et al. Gastroesophageal reflux disease: exaggerations, evidence and clinical practice. *J. Pediatr. (Rio J).* 2014, vol. 90, no. 2, p. 105-118.
- 64.Fujiwara Y., Arakawa T. Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population. *J. Gastroenterol.* 2009, vol. 44, no. 6, p. 518-534.
- 65.Fujiwara Y., Arakawa T., Fass R. Gastroesophageal reflux disease and sleep. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2013, vol. 42, no. 1, p. 57-70.
66. Geboes K, Dekker W, Mulder CJ, Nusteling K; Dutch Study Group. Long-term lansoprazole treatment for gastro-oesophageal reflux disease: clinical efficacy and influence on gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Nov;15(11):1819-26.
- 67.Ghoshal U., Chourasia D. Genetic factors in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Indian. J. Gastroenterol.* 2011, vol. 30, no. 2, p. 55-62.
- 68.Glyanko A.K., Mitanova N.B., Stepanov A.V. Physiological role of nitric oxide (NO) at vegetative organisms. *J. Stress Physiol. Biochem.* 2009, vol. 5, no. 3, p. 33-52.
- 69.Gomez L.M., Anaya J.M., Vilchez J.R. et al. A polymorphism in the inducible nitric oxide synthase gene is associated with tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb).* 2007, vol. 87, no. 4, p. 288-294.

70. Gonzalez-Gay M., Llorca J., Sanchez E. et al. Inducible but not endothelial nitric oxide synthase polymorphism is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in northwest Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2004, vol. 43, no. 9, p. 1182-1185.
71. Goto Y., Ando T., Naito M. et al. Inducible nitric oxide synthase polymorphism is associated with the increased risk of differentiated gastric cancer in a Japanese population. *World. J. Gastroenterol.* 2006, vol. 12, no. 39, p. 6361-6365.
72. Goto M., Mochizuki S. Plasma detection of NO by a catheter. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2008, vol. 46, no. 5, p. 509-516.
73. Grande M., Sileri P., Attinà G. et al. Nonerosive gastroesophageal reflux disease and mild degree of esophagitis: comparison of symptoms endoscopic, manometric and pH-metric patterns. *World. J. Surg. Oncol.* 2012, vol. 10, article 84.
74. Hancock D.B., Martin E.R., Vance J.M. et al. Nitric oxide synthase genes and their interactions with environmental factors in Parkinson's disease. *Neurogenetics*. 2008, vol. 9, no. 4, p. 249-262.
75. Harding S.M., Allen J.E., Blumin J.H. et al. Respiratory manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2013, vol. 1300, p. 43-52.
76. Herbella F., Sweet M., Tedesco P. et al. Gastroesophageal Reflux Disease and Obesity. Pathophysiology and Implications for Treatment. *J. Gastrointest. Surg.* 2007, vol. 11, no. 3, p. 286-290.
77. Hirano I., Richter J. ACG Practice Guidelines: Esophageal Reflux Testing. *Am. J. Gastroenterol.* 2007, vol. 102, no. 3, p. 668-685.
78. Hobbs M., Udhayakumar V., Levesque M. et al. A new NOS2 promoter polymorphism associated with increased nitric oxide production and protection from severe malaria in Tanzanian and Kenyan children. *Lancet*. 2002, vol. 360, no. 9344, p. 1468-1475.
79. Holscher A., Vallbohmer D., Gutschow C. et al. Reflux esophagitis, high-grade neoplasia, and early Barrett's carcinoma - what is the place of the Merendino procedure? *Langenbecks Arch. Surg.* 2009, vol. 394, no. 3, p. 417-424.
80. Hom C., Vaezi M. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2013, vol. 42, no. 1, p. 71-91.
81. Houcke P., Papazian A., Rey J. et al. Le reflux gastro-oesophagien: recherche de facteurs predictifs de gravite. Resultats d'une enquete aupres de 248 gastro-enterologues liberaux. *Acta. Endoscopica*. 1998, vol. 28, no. 4, p. 367-375.
82. Hu F., Donfack J., Ahmed A. et al. Fine mapping a gene for pediatric gastroesophageal reflux on human chromosome 13q14. *Hum. Genet.* 2004, vol. 114, no. 6, p. 562-572.

83. Hu F., Post J., Johnson S. et al. Refined localization of a gene for pediatric gastroesophageal reflux makes HTR2A an unlikely candidate gene. *Hum. Genet.* 2000, vol. 107, no. 5, p. 519-525.
84. Hu F.Z., Preston R.A., Post J.C. et al. Mapping of a gene for severe pediatric gastroesophageal reflux to chromosome 13q14. *JAMA.* 2000, vol. 284, no. 3, p. 325-334.
85. Iijima K., Shimosegawa T. Involvement of luminal nitric oxide in the pathogenesis of the gastroesophageal reflux disease spectrum. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014, vol. 29, no. 5, p. 898-905.
86. Islam T., Breton C., Salam M. et al. Role of inducible nitric oxide synthase in asthma risk and lung function growth during adolescence. *Thorax.* 2010, vol. 65, no. 2, p. 139-145.
87. V.V. Gargin, V.V. Sakal Pathological changes of esophageal mucosa in patients with gastroesophageal reflux disease. *Таврич. Медико-биол. Вестник. Харків.* 2012, vol. 15, № 3, 2 (59) p. 67
88. Iwakiri K. The role of excessive esophageal acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin. J. Gastroenterol.* 2009, vol. 2, p. 371-379.
89. Iwakiri K., Kawami N., Sano H. et al. Mechanisms of excessive esophageal acid exposure in patients with reflux esophagitis. *Dig. Dis. Sci.* 2009, vol. 54, no. 8, p. 1686-1692.
90. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013, vol. 108, no. 3, p. 308-328.
91. Katz P., Gerson L. Руководство по диагностике и лечению ГЭРБ (2013). *Гастроэнтерология*, 2013, № 17, с. 55-56.
92. Katz P.O., Johnson D.A. Control of intragastric pH and its relationship to gastroesophageal reflux disease outcomes. *J. Clin. Gastroenterol.* 2011, vol. 45, no. 9, p. 748-754.
93. Kauer W.K., Stein H.J. Emerging Concepts of Bile Reflux in the Constellation of Gastroesophageal Reflux Disease. *J. Gastrointest. Surg.* 2010, vol. 14, suppl 1, p. S9-S16.
94. Kinoshita Y., Kazumori H., Ishihara S. Treatment of proton pump inhibitor-resistant patients with gastroesophageal reflux disease. *J. Gastroenterol.* 2006, vol. 41, no. 3, p. 286-287.
95. Kleinert H., Pautz A., Linker K. et al. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase. *Eur. J. Pharmacol.* 2004, vol. 500, no. 1-3, p. 255-266.
96. Kok C., Kennerson M., Myers S. et al. Transcript map of the candidate region for HSNI with cough and gastroesophageal reflux on chromosome 3p and exclusion of candidate genes. *Neurogenetics.* 2004, vol. 5, no. 3, p. 197-200.
97. Konturek J., Thor P., Lukaszyk A. et al. Endogenous nitric oxide in the control of esophageal motility in humans. *J. Physiol. Pharmacol.* 1997, vol. 48, no. 2, p. 201-209.

- 98.Konno S., Hizawa N., Yamaguchi E. et al. (CCTTT)_n repeat polymorphism in the NOS2 gene promoter is associated with atopy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001, vol. 108, no. 5, p. 810-814.
- 99.Kotby M., Hassan O., El-Makhzangy A. et al. Gastroesophageal reflux/laryngopharyngeal reflux disease: a critical analysis of the literature. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2010, vol. 267, no. 2, p. 171-179.
- 100.Kun J., Mordmuller B., Perkins D. et al. Nitric oxide synthase 2(Lambarene) (G-954C), increased nitric oxide production, and protection against malaria. *J. Infect. Dis.* 2001, vol. 184, no. 3, p. 330-336.
- 101.Kusano M., Shimoyama Y., Sugimoto S. et al. Development and evaluation of FSSG: frequency scale for the symptoms of GERD. *J. Gastroenterol.* 2004, vol. 39, no. 9, p. 888-891.
- 102.Lahti A. Regulation of Inducible Nitric Oxide Synthase Expression and Nitric Oxide Production by Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways. Academic dissertation. University of Tampere. 2004. 106 p.
- 103.Lambert R. In search of reliability in the description of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Esophagus.* 2008, vol. 5, p. 5-9.
- 104.Lee A., Button B., Denehy L. et al. Proximal and distal gastro-oesophageal reflux in chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Respirology.* 2014, vol. 19, no. 2, p. 211-217.
- 105.Lee K.M., Choi J.Y., Lee J.E. et al. Genetic polymorphisms of NOS3 are associated with the risk of invasive breast cancer with lymph node involvement. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007, vol. 106, no. 3, p. 433-438.
- 106.Lee Y.Y., McColl K.E. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013, vol. 27, no. 3, p. 339-351.
- 107.Lenglinger J., Eisler M., Wrba F. et al. Update: histopathology-based definition of gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Eur. Surg.* 2008, vol. 40, no. 4, p. 165-175.
- 108.Levesque M.C., Hobbs M.R., O'Loughlin C.W. et al. Malaria severity and human nitric oxide synthase type 2 (NOS2) promoter haplotypes. *Hum. Genet.* 2010, vol. 127, no. 2, p. 163-182.
- 109.Lightdale J.R., Gremse D.A. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics.* 2013, vol. 131, no. 5, p. e1684-e1695.

110. Loots C., Smits M., Omari T. et al. Effect of lateral positioning on gastroesophageal reflux (GER) and underlying mechanisms in GER disease (GERD) patients and healthy controls. *Neurogastroenterol. Motil.* 2013, vol. 25, no. 3, p. 222-e162.
111. Glyanko A.K., Mitanova N.B., Stepanov A.V. Physiological role of nitric oxide (NO) at vegetative organisms. *J. Stress Physiol. Biochem.* 2009, vol. 5, no. 3, p. 33-52.
112. Lychkova A.E. Role of Serotonergic System in the Development of Gastrointestinal Diseases. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2009, vol. 147, no. 2, p. 262-268.
113. Madalosso C., Fornari F., Callegari-Jacques S. et al. Performance of the Montreal Consensus in the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease in Morbidly Obese Patients. *Obes. Surg.* 2008, vol. 18, no. 6, p. 668-674.
114. Manna I., Liguori M., Valentino P. et al. Preliminary evidences of a NOS2A protective effect from relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2008, vol. 264, no. 1-2, p. 112-117.
115. Martin M., Martinez A., Mendoza J. et al. Influence of the inducible nitric oxide synthase gene (NOS2A) on inflammatory bowel disease susceptibility. *Immunogenetics.* 2007, vol. 59, no. 11, p. 833-837.
116. Mastracci L., Spaggiari P., Grillo F. et al. Microscopic esophagitis in gastro-esophageal reflux disease: individual lesions, biopsy sampling, and clinical correlations. *Virchows Arch.* 2009, vol. 454, no. 1, p. 31-39.
117. McQuaid K., Laine L., Fennerty M. et al. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011, vol. 34, no. 2, p. 146-165.
118. Mello M., Gyawali C. Esophageal manometry in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2014, vol. 43, no. 1, p. 69-87.
119. Meluzin J., Vasku A., Kincl V. et al. Association of coronary artery disease, erectile dysfunction, and endothelial nitric oxide synthase polymorphisms. *Heart Vessels.* 2009, vol. 24, no. 3, p. 157-163.
120. Miwa H., Oshima T., Tomita T. et al. Gastro-esophageal reflux disease: the recent trend in Japan. *Clin. J. Gastroenterol.* 2008, vol. 1, p. 133-138.
121. Moghimi-Dehkordi B., Vahedi M., Khoshkrood Mansoori B. et al. Economic burden of gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia: A community-based study. *Arab. J. Gastroenterol.* 2011, vol. 12, no. 2, p. 86-89.
122. Mohammed I., Cherkas L., Riley S. et al. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut.* 2003, vol. 52, no. 8, p. 1085-1089.

123. Monnikes H., Bardhan K., Stanghellini V. et al. Evaluation of GERD Symptoms during therapy. Part II. Psychometric evaluation and validation of the new questionnaire ReQuest™ in erosive GERD. *Digestion*. 2007, vol. 75, suppl. 1, p. 41-47.
124. Morigeri C., Bhattacharya A., Mukhopadhyay K. et al. Radionuclide scintigraphy in the evaluation of gastroesophageal reflux in symptomatic and asymptomatic pre-term infants. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2008, vol. 35, no. 9, p. 1659-1665.
125. Neumann H., Neurath M., Vieth M. et al. Innovative techniques in evaluating the esophagus; imaging of esophageal morphology and function; and drugs for esophageal disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2013, vol. 1300, p. 11-28.
126. Noble K.A. Gastroesophageal reflux disease. *J. Perianesth. Nurs.* 2013, vol. 28, no. 2, p. 102-106.
127. Oates J.C., Levesque M.C., Hobbs M.R. Nitric oxide synthase 2 promoter polymorphisms and systemic lupus erythematosus in african-americans. *J. Rheumatol.* 2003, vol. 30, no. 1, p. 60-67.
128. Oh D., Hagen J., Fein M. et al. The impact of reflux composition on mucosal injury and esophageal function. *J. Gastrointest. Surg.* 2006, vol. 10, no. 6, p. 787-796.
129. Okamoto K., Iwakiri R., Mori M. et al. Clinical Symptoms in Endoscopic Reflux Esophagitis: Evaluation in 8031 Adult Subjects. *Dig. Dis. Sci.* 2003, vol. 48, no. 12, p. 2237-2241.
130. Orlando R.C. Current understanding of the mechanisms of gastro-oesophageal reflux disease. *Drugs*. 2006, vol. 66, suppl. 1, p. 1-5.
131. Orlando R.C., Taylor I.L. Gastroesophageal Reflux Disease Symposium. Introduction. *Am. J. Med. Sci.* 2003, vol. 326, no. 5, p. 263.
132. Pace F., Porro G. Utilisation d'index de qualite pour la prise en charge du reflux gastro-œsophagien et l'évaluation des effets therapeutiques. *Acta Endoscopica*. 2008, vol. 3, p. 229-241.
133. Halpern R., Kothari S., Fuldeore M. et al. GERD-related health care utilization, therapy, and reasons for transfer of GERD patients between primary care providers and gastroenterologists in a US managed care setting. *Dig. Dis. Sci.* 2010, vol. 55, no. 2, p. 328-337.
134. Pandolfino J., Richter J., Ours T. et al. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am. J. Gastroenterol.* 2003, vol. 98, no. 4, p. 740-749.
135. Parikh S., Dorsey G., Rosenthal P. Host polymorphisms and the incidence of malaria in Ugandan children. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2004, vol. 71, no. 6, p. 750-753.

- 136.Pascual M., Sanz C., Isidoro-Garcia M. et al. (CCTTT)n polymorphism of NOS2A in nasal polyposis and asthma: a case-control study. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2008, vol. 18, no. 4, p. 239-244.
- 137.Patcharatrakul T., Gonlachanvit S. Gastroesophageal reflux symptoms in typical and atypical GERD: roles of gastroesophageal acid refluxes and esophageal motility. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014, vol. 29, no. 2, p. 284-290.
- 138.Pettit M. Gastroesophageal reflux disease: clinical features. *Pharm. World. Sci.* 2005, vol. 27, no. 6, p. 417-420.
- 139.Reimer C., Bytzer P. Gastroesophageal reflux disease: current state-of-the-art management. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013, vol. 27, no. 3, p. 323.
- 140.Revicki D., Wood M., Wiklund I. et al. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in patients with gastroesophageal reflux disease. *Qual. Life Res.* 1998, vol. 7, no. 1, p. 75-83.
- 141.Ribo P., Pacheco A., Arrieta P. et al. Gastroesophageal reflux as a cause of chronic cough, severe asthma, and migratory pulmonary infiltrates. *Respirology. Case. Reports.* 2014, vol. 2, no. 1, p. 1-3.
- 142.Ribolsi M., Holloway R., Emerenziani S. et al. Impedance-high resolution manometry analysis of patients with nonerosive reflux disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014, vol. 12, no. 1, p. 52-57.
143. Iijima K., Shimosegawa T. Involvement of luminal nitric oxide in the pathogenesis of the gastroesophageal reflux disease spectrum. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014, vol. 29, no. 5,
- 144.Richter J.E. Gastroesophageal reflux disease and obesity: not as simple as we may think. *Dig. Dis. Sci.* 2012, vol. 57, no. 7, p. 1748-1750.
- 145.Richter J.E. The many manifestations of gastroesophageal reflux disease: presentation, evaluation, and treatment. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2007, vol. 36, no. 3, p. 577-599.
- 146.Richter J.E. What's new in gastroesophageal reflux disease for 2014. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2014, vol. 43, no. 1, p. xiii-xiv.
- 147.Richter J.E., Pandolfino J.E., Vela M.F. et al. Utilization of wireless pH monitoring technologies: a summary of the proceedings from the esophageal diagnostic working group. *Dis. Esophagus.* 2013, vol. 26, no. 8, p. 755-765.
- 148.Roman S., Pandolfino J., Woodland P. et al. Testing for gastroesophageal reflux in the 21st century. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011, vol. 1232, p. 358-364.
- 149.Ghoshal U., Chourasia D. Genetic factors in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Indian. J. Gastroenterol.* 2011, vol. 30, no. 2, p. 55-62.

150. Ronkainen J., Agréus L. Epidemiology of reflux symptoms and GORD. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013, vol. 27, no. 3, p. 325-337.
151. Roon A.H., Mayne G.C., Wijnhoven B.P. et al. Impact of gastro-esophageal reflux on mucin mRNA expression in the esophageal mucosa. *J. Gastrointest. Surg.* 2008, vol. 12, no. 8, p. 1331-1340.
152. Rosen R., Amirault J., Johnston N. et al. The utility of endoscopy and multichannel intraluminal impedance testing in children with cough and wheezing. *Pediatr. Pulmonol.* 2014, vol. 49, no. 11, p. 1090-1096.
153. Rubenstein J.H., Chen J.W. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2014, vol. 43, no. 1, p. 1-14.
154. Rubenstein J., Inadomi J., Scheiman J. et al. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014, vol. 12, no. 2, p. 239-245.
155. Sami S., Ragunath K. The Los Angeles Classification of Gastroesophageal Reflux Disease. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy.* 2013, vol. 1, no. 1, p. 103-104.
156. Saritas Yuksel E., Higginbotham T., Slaughter J. et al. Use of direct, endoscopic-guided measurements of mucosal impedance in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012, vol. 10, no. 10, p. 1110-1116.
157. Sarosiek I., Olyae M., Majewski M. et al. Significant increase of esophageal mucin secretion in patients with reflux esophagitis after healing with rabeprazole: its esophagoprotective potential. *Dig. Dis. Sci.* 2009, vol. 54, no. 10, p. 2137-2142.
158. Savarino E., Zentilin P., Savarino V. et al. Functional testing: pharyngeal pH monitoring and high-resolution manometry. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2013, vol. 1300, p. 226-235.
159. Savarino E., Zentilin P., Tutuian R. et al. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J. Gastroenterol.* 2012, vol. 47, no. 2, p. 159-168.
160. Sawaya R., Macgill A., Parkman H. et al. Use of the Montreal global definition as an assessment of quality of life in reflux disease. *Dis. Esophagus.* 2012, vol. 25, no. 6, p. 477-483.
161. Schwenkglenks M., Marbet U., Szucs T. Epidemiology and costs of gastroesophageal reflux disease in Switzerland: a population-based study. *Soz. Präventivmed.* 2004, vol. 49, no. 1, p. 51-61.

- 162.Seri M., Cusano R., Forabosco P. et al. Genetic mapping to 10q23.3-q24.2, in a large Italian pedigree, of a new syndrome showing bilateral cataracts, gastroesophageal reflux, and spastic paraparesis with amyotrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 1999, vol. 64, no. 2, p. 586-593.
- 163.Shen C.H., Wang Y.H., Wang W.C. et al. Inducible nitric oxide synthase promoter polymorphism, cigarette smoking, and urothelial carcinoma risk. *Urology.* 2007, vol. 69, no. 5, p. 1001-1006.
- 164.Siddique I., Khan I. Regulation of Na/H Exchanger-1 in Gastroesophageal Reflux Disease. Possible Interaction of Histamine Receptor. *Dig. Dis. Sci.* 2003, vol. 48, no. 9, p. 1832-1838.
- 165.Spring P., Kok C., Nicholson G. et al. Autosomal dominant hereditary sensory neuropathy with chronic cough and gastro-oesophageal reflux: clinical features in two families linked to chromosome 3p22-p24. *Brain.* 2005, vol. 128, no. 12, p. 2797-2810.
- 166.Straumann A. The natural history and complications of eosinophilic esophagitis. *Thorac. Surg. Clin.* 2011, vol. 21, no. 4, p. 575-587.
- 167.Tang W., Huang K., Tang R. et al. Evidence for association between the 5' flank of the NOS1 gene and schizophrenia in the Chinese population. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2008, vol. 11, no. 8, p. 1063-1071.
- 168.Tsuboi K., Omura N., Yano F. et al. Relationship of the frequency scale for symptoms of gastroesophageal reflux disease with endoscopic findings of cardiac sphincter morphology. *J. Gastroenterol.* 2008, vol. 43, no. 10, p. 798-802.
- 169.Tytgat G.N. Recent developments in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus: ANNO 2012. *J. Dig. Dis.* 2012, vol. 13, no. 6, p. 291-295.
- 170.Vakil N. The initial diagnosis of GERD. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013, vol. 27, no. 3, p. 365-371.
- 171.Vakil N., van Zanden S., Kahrilas P. et al. The Monreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2006, vol. 101, no. 8, p. 1900-1920.
- 172.Vela M.F., Kramer J.R., Richardson P.A. et al. Poor sleep quality and obstructive sleep apnea in patients with GERD and Barrett's esophagus. *Neurogastroenterol. Motil.* 2014, vol. 26, no. 3, p. 346-352.
- 173.Velagapudi P., Turagam M., Leal M. et al. Atrial fibrillation and acid reflux disease. *Clin. Cardiol.* 2012, vol. 35, no. 3, p. 180-186.

- 174.Wang A., Mattek N., Holub J. et al Prevalence of Complicated Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett's Esophagus Among Racial Groups in a Multicenter Consortium. *Dig. Dis. Sci.* 2009, vol. 54, no. 5, p. 964-971.
- 175.Wang R., Zou D., Ma X. et al. Impact of gastroesophageal reflux disease on daily life: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China (SILC) epidemiological study. *Health. Qual. Life. Outcomes.* 2010, vol. 8, article 128.
- 176.Watson D.I., Lally C.J. Prevalence of Symptoms and Use of Medication for Gastroesophageal Reflux in an Australian Community. *World J. Surg.* 2009, vol. 33, no. 1, p. 88-94.
- 177.Weijenborg P.W., Bredenoord A.J. How reflux causes symptoms: reflux perception in gastroesophageal reflux disease. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013, vol. 27, no. 3, p. 353-364.
- 178.Weinberg J., Lopansri B., Mwaikambo E. et al. Arginine, nitric oxide, carbon monoxide, and endothelial function in severe malaria. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2008, vol. 21, no. 5, p. 468-475.
- 179.Wong B., Kinoshita Y. Systematic Review on Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Asia. *Clinical Gastroenterology Hepatology.* 2006, vol. 4, no. 4, p. 398-407.
- 180.Wu K.L., Rayner C.K., Chuah S.K. et al. Effect of liquid meals with different volumes on gastroesophageal reflux disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014, vol. 29, no. 3, p. 469-473.
- 181.Wu Y.W., Tseng P.H., Lee Y.C. et al. Association of esophageal inflammation, obesity and gastroesophageal reflux disease: from FDG PET/CT perspective. *PLoS One.* 2014, vol. 9, no. 3, article e92001.
- 182.Xu W., Liu L., Emson P. et al. The CCTTT polymorphism in the NOS2A gene is associated with dementia with Lewy bodies. *Neuroreport.* 2000, vol. 11, no. 2, p. 297-299.
- 183.Yang S.Y., Lee O.Y., Bak Y.T. et al. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms and Uninvestigated Dyspepsia in Korea: A Population-Based Study. *Dig. Dis. Sci.* 2008, vol. 53, no. 1, p. 188-193.
- 184.Yuasa N., Abe T., Sasaki E. et al. Comparison of gastroesophageal reflux in 100 patients with or without prior gastroesophageal surgery. *J. Gastroenterol.* 2009, vol. 44, no. 7, p. 650-658.
- 185.Yuksel E.S., Vaezi M.F. Therapeutic strategies for laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013, vol. 47, no. 3, p. 195-204.

- 186.Zeng Z., Li L., Zhang Z. et al. A meta-analysis of three polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) and their effect on the risk of diabetic nephropathy. *Hum. Genet.* 2010, vol. 127, no. 4, p. 373-381.
- 187.Zhu G., Gao X., Wang Z. et al. Experimental study for the mechanism of gastroesophageal-reflux-associated asthma. *Dis. Esophagus.* 2014, vol. 27, no. 4, p. 318-324.
- 188.Esmailzadeh A., Keshteli A., Feizi A. et al. Patterns of diet-related practices and prevalence of gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2013, vol. 25, no. 10, p. 831-e638.
- 189.Loots C., Smits M., Omari T. et al. Effect of lateral positioning on gastroesophageal reflux (GER) and underlying mechanisms in GER disease (GERD) patients and healthy controls. *Neurogastroenterol. Motil.* 2013, vol. 25, no. 3, p. 222-e162.
- 190.Wu Y.W., Tseng P.H., Lee Y.C. et al. Association of esophageal inflammation, obesity and gastroesophageal reflux disease: from FDG PET/CT perspective. *PLoS. One.* 2014, vol. 9, no. 3, article e92001.
191. Katz P., Gerson L. Руководство по диагностике и лечению ГЭРБ (2013). Гастроэнтерология, 2013, № 17, с. 55-56.
192. Ribolsi M., Holloway R., Emerenziani S. et al. Impedance-high resolution manometry analysis of patients with nonerosive reflux disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014, vol. 12, no. 1, p. 52-57.
193. Istrati V., Scurtu A., Scorpan A. ș.a. Sindromul Bergman și boala de reflux gastroesofagian. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. *Chișinău*, 2013, nr.5(50), p.34-36.
194. Scurtu A. Polimorfismul clinic al bolii de reflux gastroesofagian. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. *Chișinău*, 2013, nr.5(50), p.55-58.
195. Скурту А. Уровень метаболитов оксида азота в плазме крови и в желудочном соке и его роль в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. În: *Arta Medica. Chișinău*, 2015, nr. 1(54), p.11-14.
196. Scurtu A. Rolul polimorfismului genetic în geneza bolii de reflux gastroesofagian. În: *Arta Medica. Chișinău*, 2015, nr.2(55),p.33-35.
197. Ianoș A. Boala de reflux gastroesofagian la copii cu astm bronșic: interacțiuni, factori de risc, aspecte clinico-evolutive. Autoref.tezei de dr.șt.medicale. *Chișinău*, 2013. 29 p.
198. Scorpan A., Scurtu A., Istrati V. ș.a. Epidemiologia bolii de reflux gastroesofagian în Republica Moldova. În: *Curierul medical. Chișinău*, 2012, nr 3(327), p. 308-310.

ANEXE

Anexa 1. Certificat de inovator





Anexa 3. Acte de implementare

APROB
Medic sef, SCC st. Chişinău
V. Staris



ACTUL nr. 12

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

1. Denumirea ofertei pentru implementare: Aprecierea severității esofagitei de reflux în conformitate cu nivelul metaboliților oxidului nitric

2. Autorii: Istrati Valeriu, Scurtu Alina, Scorpan Anatolie, Luca Ecaterina, Gudumac Valentin, Bodrug Nicolae, Gavriliuc Svetlana

3. Numarul inovației: Nr. 5439 _____

4. Sursa de informație:

1. Nimish Vakil, M.D., F.A.C.G., 1 Sander V. van Zanten, M.D., 2 Peter Kahrilas, M.D., 3 John Dent, M.D., 4 Roger Jones, M.D., 5 and the Global Consensus Group- American Journal of Gastroenterology ISSN 0002-9270 2006, 1900-1920.

2. Trifan A., Stanciu O.G., Stanciu C., - The extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: pathophysiology, diagnostic and treatment. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iași 2000 14: 21-24.

3. Jansson C, Nordenstedt, Wallander M-A. A population-based study showing an association between gastroesophageal reflux disease and sleep problems. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2009; sept 7 (9); 960-965.

4. Виноградов Н.А. // Клиническая медицина – 2001 - № 116 стр. 47-51.

5. Unde și când a fost implementată: Procesul științific și de cercetare a avut loc în cadrul IMSP Spitalul Clinic Central st. Chişinău.

6. Eficacitatea implementării: Semnificația științifică a implementării propuse în procesul științifico-didactic constă în noutatea științifică, accesibilitatea și eficacitatea ei în cazul patologiei gastroenterologice, cu aplicarea metodelor de diagnostic complex contemporan, care include determinarea nivelului mediu de metaboliți ai oxidului nitric.

7. Obiecții/propuneri: nu sunt.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație.

Şef laborator,
SCC st. Chişinău



A. Dima

APROB

Prorector pentru activitatea științifică

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Dr. hab. șt. med., prof. univ.

Gh. Rojnovceanu

ACTUL nr. 68



DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico – didactic)

1.Denumirea ofertei pentru implementare: Metodă de apreciere a severității esofagitei de reflux în conformitate cu nivelul metaboliților oxidului nitric

2. Autorii: Istrati Valeriu, Scurtu Alina, Luca Ecaterina, Gudumac Valentin , Bodrug Nicolae, Scorpan Anatolie, Gavriliuc Svetlana

3.Numarul inovației: 5439

4.Sursa de informație:

1. Nimish Vakil, M.D., F.A.C.G.,1 Sander V. van Zanten, M.D.,2 Peter Kahrilas, M.D.,3 John Dent, M.D.,4 Roger Jones, M.D.,5 and the Global Consensus Group- American Journal of Gastroenterology ISSN 0002-9270 2006, 1900-1920.

2. Trifan A., Stanciu O.G., Stanciu C., - The extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: pathophysiology, diagnostic and treatment. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iași 2000 14: 21-24.

3. Jansson C, Nordenstedt, Wallander M-A. A population-based study showing an association between gastroesophageal reflux disease and sleep problems. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2009; sept 7 (9); 960-965.

4. Виноградов Н.А. // Клиническая медицина – 2001 - № 116 стр. 47-51.

5.Unde și când a fost implementată: Procesul științific și de cercetare a avut loc în cadrul laboratorului al Spitalului Clinic Central stația Chișinău în colaborare cu Disciplina de Semiologie, Departamentul Medicină Internă, IP USMF «Nicolae Testemițanu» la cursuri și lucrări practice la tema: “Metodă de apreciere a severității esofagitei de reflux în conformitate cu nivelul metaboliților oxidului nitric.”

6.Eficacitatea implementării: Semnificația științifică a implementării propuse în procesul științifico-didactic constă în noutatea științifică, accesibilitatea și eficacitatea ei în cazul patologiei gastroenterologice, cu aplicarea metodelor de diagnostic complex contemporan, care include determinarea nivelului mediu de metaboliți ai oxidului nitric.

7.Obiecții/ propuneri: nu sunt.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație.

Șef Disciplina de Semiologie,
Departamentul Medicină Internă,
prof. univ., dr. hab.,

Om Emerit al Republicii Moldova.

Istrati Valeriu

Șef Departament Știință
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Ghenadie Curocichin

APROB
Vice director medical
IMSP SCM Nr.1
Dr.ș.m., conf.univ.



L. Arteni

ACTUL nr. 24

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

1. Denumirea ofertei pentru implementare: Aprecierea severității esofagitei de reflux în conformitate cu nivelul metaboliților oxidului nitric

2. Autorii: Istrati Valeriu, Scurtu Alina, Scorpan Anatolie, Luca Ecaterina, Gudumac Valentin, Bodrug Nicolae, Gavriluc Svetlana

3. Numarul inovației: Nr. 5439

4. Sursa de informație:

1. Nimish Vakil, M.D., F.A.C.G., 1 Sander V. van Zanten, M.D., 2 Peter Kahrilas, M.D., 3 John Dent, M.D., 4 Roger Jones, M.D., 5 and the Global Consensus Group- American Journal of Gastroenterology ISSN 0002-9270 2006, 1900-1920.

2. Trifan A., Stanciu O.G., Stanciu C., - The extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: pathophysiology, diagnostic and treatment. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iași 2000 14: 21-24.

3. Jansson C, Nordenstedt, Wallander M-A. A population-based study showing an association between gastroesophageal reflux disease and sleep problems. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2009; sept 7 (9); 960-965.

4. Виноградов Н.А. // Клиническая медицина – 2001 - № 116 стр. 47-51.

5. Unde și când a fost implementată: implementarea inovației a avut loc în cadrul IMSP Spitalul Clinic Municipal Nr.1, Chișinău.

6. Eficacitatea implementării: Semnificația științifică a implementării propuse în procesul științifico-didactic constă în noutatea științifică, accesibilitatea și eficacitatea ei în cazul patologiei gastroenterologice, cu aplicarea metodelor de diagnostic complex contemporan, care include determinarea nivelului mediu de metaboliți ai oxidului nitric.

7. Obiecții/propuneri: nu sunt.

Prezentă inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație.

Șef laborator,
SC M

E. Briceag

E. Briceag.

Anexa 4. Chestionarul clinicii Mayo

5. v-au deranjat dereglările de activitate a cordului / senzația de „răsturnare” a inimii în decursul ultimei luni?

Беспокоили ли вас перебои в работе сердца/ощущения «переворачивания» сердца в течение последнего месяца?

DA	<u>În timpul zilei</u> <u>В течение дня</u>	<u>În timpul nopții</u> <u>В течение ночи</u>	Severitatea simptomului (apreciați pe o scară de la 1 la 10) Серьезность симптома (оцените по шкале от 1 до 10)
	Niciodată Никогда	Niciodată Никогда	
	Rareori (<2 ori pe săptămână) Изредка(≤ 2x раз в неделю)	Rareori (<2 ori pe săptămână) Изредка(≤ 2x раз в неделю)	
	Deseori(≥2ori pe săptămână) Часто(≥ 2x раз в неделю)	Deseori(≥2ori pe săptămână) Часто(≥ 2x раз в неделю)	
	Permanent Постоянно	Permanent Постоянно	

6. Vă deranjează sentimentul de arsură a limbii, gust acru în gură pe parcursul ultimei luni ?

Беспокоит ли вас чувство жжения языка, привкус кислого во рту в течение последнего месяца?

DA	<u>În timpul zilei</u> <u>В течение дня</u>	<u>În timpul nopții</u> <u>В течение ночи</u>	Severitatea simptomului (apreciați pe o scară de la 1 la 10) Серьезность симптома (оцените по шкале от 1 до 10)
	Niciodată Никогда	Niciodată Никогда	
	Rareori (<2 ori pe săptămână) Изредка(≤ 2x раз в неделю)	Rareori (<2 ori pe săptămână) Изредка(≤ 2x раз в неделю)	
	Deseori(≥2ori pe săptămână) Часто(≥ 2x раз в неделю)	Deseori(≥2ori pe săptămână) Часто(≥ 2x раз в неделю)	
	Permanent Постоянно	Permanent Постоянно	

7. V-a deranjat senzația de îngreunare/ durere la deglutiție în decursul lunii anterioare ?

Беспокоило ли вас чувство затрудненного/болезненного глотания в течение прошедшего месяца?

DA	<u>În timpul zilei</u> <u>В течение дня</u>	<u>În timpul nopții</u> <u>В течение ночи</u>	Severitatea simptomului (apreciați pe o scară de la 1 la 10)

	Niciodată Никогда	Niciodată Никогда	Серьёзность симптома (оцените по шкале от 1 до 10)
	Rareori (≤ 2 ori pe săptămână) Изредка (≤ 2 раз в неделю)	Rareori (≤ 2 ori pe săptămână) Изредка (≤ 2 раз в неделю)	
	Deseori (≥ 2 ori pe săptămână) Часто (≥ 2 раз в неделю)	Deseori (≥ 2 ori pe săptămână) Часто (≥ 2 раз в неделю)	
	Permanent Постоянно	Permanent Постоянно	

8. V-a deranjat tusea pe parcursul ultimei luni?

Беспокоило ли вас покашливание в течение прошедшего месяца?

DA	<u>În timpul zilei</u> <u>В течение дня</u>	<u>În timpul nopții</u> <u>В течение ночи</u>	Severitatea simptomului (apreciați pe o scară de la 1 la 10)
	Niciodată Никогда	Niciodată Никогда	Серьёзность симптома (оцените по шкале от 1 до 10)
	Rareori (≤ 2 ori pe săptămână) Изредка (≤ 2 раз в неделю)	Rareori (≤ 2 ori pe săptămână) Изредка (≤ 2 раз в неделю)	
	Deseori (≥ 2 ori pe săptămână) Часто (≥ 2 раз в неделю)	Deseori (≥ 2 ori pe săptămână) Часто (≥ 2 раз в неделю)	
	Permanent Постоянно	Permanent Постоянно	

9. V-a deranjat răgușeala vocii, senzația de usturime în gât pe parcursul ultimei luni ?

Беспокоила ли вас охриплость голоса, чувство першения в горле в течение последнего месяца?

DA	<u>În timpul zilei</u> <u>В течение дня</u>	<u>În timpul nopții</u> <u>В течение ночи</u>	Severitatea simptomului (apreciați pe o scară de la 1 la 10)
	Niciodată Никогда	Niciodată Никогда	Серьёзность симптома (оцените по шкале от 1 до 10)
	Rareori (≤ 2 ori pe săptămână) Изредка (≤ 2 раз в неделю)	Rareori (≤ 2 ori pe săptămână) Изредка (≤ 2 раз в неделю)	
	Deseori (≥ 2 ori pe săptămână) Часто (≥ 2 раз в неделю)	Deseori (≥ 2 ori pe săptămână) Часто (≥ 2 раз в неделю)	
	Permanent Постоянно	Permanent Постоянно	

10. V-a deranjat îngreunarea respirației / sforăit în timpul somnului pe parcursul ultimei luni?

Беспокоило ли вас тяжелое дыхание/храп во сне в течение прошедшего месяца?

DA	<u>În timpul zilei</u> <u>В течение дня</u>	<u>În timpul nopții</u> <u>В течение ночи</u>	Severitatea simptomului (apreciați pe o scară de la 1 la 10) Серьёзность симптома (оцените по шкале от 1 до 10)
	Niciodată Никогда	Niciodată Никогда	
	Rareori (≤ 2 ori pe săptămână) Изредка (≤ 2 раз в неделю)	Rareori (≤ 2 ori pe săptămână) Изредка (≤ 2 раз в неделю)	
	Deseori (≥ 2 ori pe săptămână) Часто (≥ 2 раз в неделю)	Deseori (≥ 2 ori pe săptămână) Часто (≥ 2 раз в неделю)	
	Permanent Постоянно	Permanent Постоянно	

5. v-au deranjat problemele cu sinusurile(haimorite,frontite) în decursul ultimei luni?

Беспокоили ли вас перебои в работе сердца/ощущения «переворачивания» сердца в течение последнего месяца?

DA	<u>În timpul zilei</u> <u>В течение дня</u>	<u>În timpul nopții</u> <u>В течение ночи</u>	Severitatea simptomului (apreciați pe o scară de la 1 la 10) Серьёзность симптома (оцените по шкале от 1 до 10)
	Niciodată Никогда	Niciodată Никогда	
	Rareori (≤ 2 ori pe săptămână) Изредка (≤ 2 раз в неделю)	Rareori (≤ 2 ori pe săptămână) Изредка (≤ 2 раз в неделю)	
	Deseori (≥ 2 ori pe săptămână) Часто (≥ 2 раз в неделю)	Deseori (≥ 2 ori pe săptămână) Часто (≥ 2 раз в неделю)	
	Permanent Постоянно	Permanent Постоянно	

11.Cînd și cu ce scop v-ați adresat ultima dată la stomatolog (vizită profilactică, tratarea dinților, tratarea mucoasei cavității bucale și a limbii) ?

Когда и с какой целью вы обращались последний раз к стоматологу (профилактический осмотр, лечение зубов, лечение слизистой оболочки полости рта и языка)?

• Nu Hem

· Da (după posibilitate indicați modificările patologice depistate din partea smalțului dentar, mucoasei cavității bucale și limbei)

· Da (по возможности укажите выявленные у вас патологические изменения со стороны зубной эмали, слизистой оболочки полости рта и языка):

12. Ați urmat careva medicamente pentru înlăturarea acuzelor sus-numite ? Принимали ли медикаменты для устранения вышеуказанных жалоб?

· Nu Hem

· da (dacă da completați tabelul următor)

Da (если да, заполните следующую таблицу)

Medicamentul Препарат	De câte ori pe săptămîna ați luat medicamentul ? Сколько раз в неделю принимали препарат?	Pe parcursul a câte luni ați primit medicamentul? Сколько месяцев принимали препарат?	Cît de bine v-a ajutat medicamentul ? Насколько хорошо препарат помогал?
Omeprazol Омепразол Lansoprazol Лансопразол Pantoprazol Пантопразол Esomeprazol Эзоменпразол Rabeprazol Рабепразол Ranitidină Ранитидин Famotidină Фамотидин „Maalox” «Маалокс» „Almagel” «Альмагель» „Renni” «Ренни» Soda alimentară Сода Altele Другие	1 2 3 4 и более	Mai puțin de 1 Mai puțin de 1 De la 1 la 6 От 1 до 6 Mai mult de 6 Более 6	Bine Хорошо Parțial Частично Nu a ajutat Не помогал

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, declar pe proprie răspundere că materialele prezentate în teza de doctorat se referă la propriile activități și realizări, în caz contrar urmând să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

SCURTU Alina

08 iulie 2015



CURRICULUM VITAE

Numele de familie și prenumele:	Scurtu Alina
Data și locul nașterii:	13 mai 1974, or. Chișinău, RM
Cetățenia	Republica Moldova
Studii:	1991-1997 – USMF « N. Testemițanu », medicina generală 1997-1998- internatura 2009-2013- doctorat, USMF « N. Testemițanu »
Stagii:	2006, catedra de perfecționare a USMF « N. Testemițanu », boli interne 2009, catedra de perfecționare a USMF « N. Testemițanu », boli interne 2012, catedra de perfecționare a USMF « N. Testemițanu », gastroenterology 2013, catedra de perfecționare a USMF « N. Testemițanu », gastroenterology
Activitatea profesională:	1998-2009, internist, policlinica centrală raională, or. Rîbnița 2009- , gastroenterolog, spitalul raional, or. Rîbnița
Domenii de activitate științifică:	Gastroenterologie
Participări la foruri științifice naționale și internaționale:	Conferința Științifico-Practică “Medicina modernă, actualități și perspective”, 27-28 mai 2010. Tema: Rolul oxidului nitric în boala de reflux gastroesofagian. Congresul 111 al medicilor de familie din Republica Moldova cu participare internațională. 17-18 mai 2012, Chișinău. Tema: Epidemiologia Bolii de Reflux Gastro-esofagian. BRGE în practica medicului de familie. Congresul 111 Național de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională. 20-21 iunie 2013, Chișinău, RM. Tema: Actualități în diagnosticul și tratamentul bolii de reflux gastro – esofagian.
Lucrări științifice și științifico-metodice publicate:	16 publicații, inclusiv 3 fără coautori și 13 în ediții recenzate.

Apartenența la societăți/asociații științifice naționale, internaționale	Membru al societății medicilor gastroenterologi și hepatologi «Hepateg» din RM
Cunoașterea limbilor (limba de stat și limbile străine – cu indicarea gradului de cunoaștere)	Franceza Engleza cu dicționar
Date de contact:	Mob. 0697 43 166, alinascurtu@mail.ru