

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.33-002.27-07(043.2)

BOTEZATU Adriana

**MANIFESTĂRILE CLINICE, SEROLOGICE ȘI
MORFOLOGICE LA PACIENȚII CU
GASTRITĂ CRONICĂ ATROFICĂ**

**321.01 – BOLI INTERNE
(GASTROENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE)**

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2021

Teza a fost elaborată la Departamentul Medicină Internă (Disciplina de Geriatrie și Medicina Muncii) al Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” și în secția Boli Interne a Instituției Medico-Sanitare Publice Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății Muncii și Protecției Sociale.

Conducător științific:

BODRUG Nicolae

doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

_____ *semnătura*

Membrii comisiei de îndrumare:

ȚÎBÎRNĂ Ion

doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

_____ *semnătura*

ISTRATE Viorel

doctor în științe medicale,
asistent universitar

_____ *semnătura*

SCORPAN Anatolie

doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

_____ *semnătura*

Susținerea va avea loc la 13.05.2021, ora 14:00, în regim online: <https://meet.google.com/agu-yogv-bqf> în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 08.04.2021 (proces verbal nr.16).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Curocichin Ghenadie,

doctor habilitat în științe medicale,
conferențiar universitar

_____ *semnătura*

Membrii:

Peltec Angela,

doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

_____ *semnătura*

Bodrug Nicolae

doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

_____ *semnătura*

Tcaciuc Eugen,

doctor habilitat în științe medicale,
conferențiar universitar

_____ *semnătura*

Gheonea Dan,

doctor în științe medicale,
profesor universitar

_____ *semnătura*

Autor

BOTEZATU Adriana

_____ *semnătura*

© BOTEZATU Adriana, 2021

CUPRINS

INTRODUCERE	4
1. ASPECTE CONTEMPORANE PRIVIND DIAGNOSTICUL ȘI PROGNOSTICUL GASTRITEI CRONICE ATROFICE	6
1.1. Definiția, clasificarea și epidemiologia gastritei cronice atrofice	6
1.2. Fiziopatologia și simptomatologia gastritei cronice atrofice	6
1.3. Metodele contemporane de diagnostic precoce al gastritei cronice atrofice	7
2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU	7
2.1. Caracteristica generală a metodologiei de cercetare	7
2.2. Caracteristica generală a loturilor de studiu	8
2.3. Metode de investigație și criterii de diagnostic	9
2.4. Metode de procesare statistică a rezultatelor	11
3. MANIFESTĂRILE CLINICO-PARACLINICE ÎNREGISTRATE LA PACIENȚII CU GASTRITĂ CRONICĂ ATROFICĂ ÎN FUNCȚIE DE TIPUL MORFOLOGIC AL LEZIUNII	11
3.1. Analiza comparativă a particularităților clinice, serologice și subloturile de studiu	11
4. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	16
CONCLUZII GENERALE	20
RECOMANDĂRI PRACTICE	20
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	21
INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII	24

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei cercetate: Deși în ultimul secol incidența cancerului gastric (CG) a scăzut semnificativ, parțial din cauza eradicării eficiente și reducerii prevalenței *H.pylori* (HP), maladia este încă una dintre principalele cauze de deces prin cancer la nivel mondial [13, 24, 44]. În cele mai recente statistici globale de cancer, afecțiunea ocupă al 5-lea loc după incidență (8% din numărul total de cancere) și reprezintă a 2-a-3-a cauză principală de deces prin cancer la ambele sexe (10% din totalul deceselor cauzate de neoplazii) [32, 43]. În România, cancerul gastric este a 6-a localizare malignă la ambele sexe, cu o incidență de 5,2% [32]. Doar 1-3% dintre persoanele infectate cu HP dezvoltă CG [44].

Endoscopia digestivă superioară (EDS) cu prelevarea probelor biotice este ”standardul de aur” pentru diagnosticul CG și al leziunilor precanceroase gastrice (gastrita cronică atrofică (GCA), metaplazia intestinală (MI), displazia epitelului gastric (DEG)), dar utilizarea lor pentru *screening*-ul la nivel populațional este limitată, datorită invazivității metodei și a costului, însă pentru pacienții cu risc ridicat rămâne singura strategie disponibilă [10, 21, 26, 38]. În timp ce multe aspecte ale patologiei gastritelor rămân să fie elucidate, informații consistente indică că GCA este singurul, cel mai puternic predictor pentru debutul MI și CG de tip intestinal [10]. Diagnosticarea precoce a leziunilor precanceroase gastrice în populația generală și supravegherea acestor pacienți sunt considerente importante pentru identificarea precoce și reducerea mortalității prin CG, creșterea ratei de supraviețuire și îmbunătățirea calității vieții pacienților [8, 9, 13]. Cu toate acestea, în prezent, modificările premaligne ale mucoasei gastrice sunt frecvent ignorate în practica clinică sau rezultă într-o frecvență variabilă de supraveghere sau tratament [31].

Astfel, reieșind din cele menționate anterior, **scopul lucrării** prezente constă în elucidarea manifestărilor clinico-paraclinice la pacienții cu gastrită cronică atrofică în dependență de tipul morfologic al leziunii gastrice existente.

Pentru realizarea scopului au fost stipulate următoarele **obiective generale de cercetare**:

1. Evaluarea particularităților clinice la pacienții cu gastrită cronică atrofică.
2. Determinarea corelației dintre severitatea afectării mucoasei gastrice în gastrita cronică atrofică endoscopic și stadiul atrofiei mucoasei gastrice conform sistemelor OLGA și OLGIM.
3. Estimarea rolului și valorii diagnosticului non-invaziv serologic în prognosticul gastritei cronice atrofice.
4. Studiarea relației dintre examenul morfologic și activitatea funcțională a mucoasei gastrice prin determinarea concentrației markerilor serologici, urmată de compararea datelor morfologice și serologice.
5. Elaborarea unui algoritm de diagnostic al pacienților cu gastrită cronică atrofică.

Metodologia generală a cercetării a fost elaborată în baza publicațiilor autorilor autohtoni [10, 17, 19] și de peste hotare [7, 28]. În cadrul acestui studiu clinic transversal de cohortă, pacienții au fost selectați conform criteriilor de includere și excludere. Pentru cercetarea și soluționarea problemelor abordate în teză am utilizat metodele: epidemiologic analitic, anchetarea, examinarea clinică, investigații paraclinice, procedee statistice, matematice, instrumente de monitorizare și evaluare.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute: Au fost evidențiate particularitățile clinice, serologice și morfologice ale GCA în funcție de gradul de afectare a mucoasei gastrice. A fost

evaluată corelația dintre testele invazive și non-invazive în diagnosticul GCA, cu estimarea rolului HP, severității tabloului clinic și *pattern*-ului foveolar al mucoasei gastrice.

Cercetările fiziologice, morfologice și clinice au aprofundat datele privind particularitățile stărilor precanceroase gastrice în raport cu activitatea inflamatorie a mucoasei stomacului, au eficientizat diagnosticul afecțiunii și au crescut specificitatea *screening*-ului pentru pacienții cu risc crescut de dezvoltare a patologiei precanceroase gastrice.

Valoarea aplicativă a lucrării constă în elaborarea unui algoritm de diagnostic precoce a GCA în scopul prevenirii cancerului gastric. Au fost propuse recomandări pentru examinarea pacienților infectați cu HP (testare imunologică și stadializare histologică a GCA) pentru a izola cohorte cu un risc ridicat de a dezvolta CG.

Aprobarea rezultatelor tezei. Rezultatele studiului au fost prezentate și discutate în cadrul următoarelor forumuri științifice naționale și internaționale:

1. Conferința anuală a Universității de Medicină și Farmacie din Iași "Gr T. Popa" "Aspecte contemporane în gastrita cronică atrofică", 04-06 martie 2016, Iași, România.
2. Congresul III de Medicină Internă "Actualități în leziunile precanceroase gastrice", 24-25 octombrie 2017, Chișinău, Republica Moldova.
3. Simpozion Centenarul Medicinii Interne Românești la Cluj "Premalignant lesions and gastric cancer", 24-26 octombrie 2019, Cluj-Napoca, România.
4. Reuniunea Societății Române de Neurogastroenterologie "Identifying precancerous lesions – an important step in gastric cancer prevention", 07-09 noiembrie 2019, Iași, România.
5. Zilele Universității și Conferințele științifice anuale ale colaboratorilor și studenților IP USMF „Nicolae Testemițanu”, 2014, 2017, 2018, 2019, Chișinău, Republica Moldova.
6. III Российский гастроэнтерологический конгресс с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости (педиатрические, терапевтические, хирургические и медико-социальные аспекты)», «Предраковые заболевания и рак желудка». 29-30 октября 2020, Санкт-Петербург, Россия.

Aviz pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării pentru realizarea studiului a fost primit în data de 17 iunie 2019 (procesul verbal nr. 38).

Cuvinte-cheie: gastrită cronică atrofică, atrofia mucoasei gastrice, metaplazie intestinală, displazia epitelului gastric, endoscopie digestivă superioară avansată, examen morfologic, *Helicobacter pylori*.

Publicații la tema tezei. Materialele tezei au fost reflectate în 13 lucrări științifice, inclusiv 3 articole fără coautori și 8 articole în ediții recenzate, 11 participări active cu comunicări și postere la foruri științifice internaționale și naționale, un brevet de invenție.

Volumul și structura tezei. Lucrarea este expusă pe 155 pagini de text, constă din introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice și indice bibliografic cu 237 de referințe. Materialul ilustrativ include 39 de figuri, 25 de tabele, 4 formule statistice și 6 anexe.

1. ASPECTE CONTEMPORANE PRIVIND DIAGNOSTICUL ȘI PROGNOSTICUL GASTRITEI CRONICE ATROFICE

1.1. Definiția, clasificarea și epidemiologia gastritei cronice atrofice

Definiție. GCA este o afecțiune inflamatorie cronică, caracterizată de pierderea structurilor glandulare gastrice [13, 20, 24, 30, 44].

Perceperea actuală a atrofiei mucoasei gastrice (AMG) include două fenotipuri diferite: (1) dispariția evidentă a unităților glandulare asociate cu expansiuni fibrotice în lamina propria – masă glandulară redusă fără modificări ale epiteliului original (GCA prin apoptoză) și (2) înlocuirea metaplastică a glandelor native cu glande cu aranjament celular ectopic (metaplazie intestinală și/sau metaplazie pseudopilorică – GCA prin substituție) [9, 10, 14, 36].

Clasificare. În conformitate cu sistemul Sydney, GCA este clasificată în funcție de severitate: (1) GCA lipsește, (2) GCA ușoară (atrofie antrală gastrică), (3) GCA moderată (extinderea la curbură mică de la mijlocul corpului gastric) și (4) GCA severă (pangastrită) [13, 32]. Deși, versiunea actualizată Houston a clasificării Sydney este cea mai utilizată clasificare a gastritelor, aceasta nu exprimă gradația riscului de CG la pacienții cu GCA [31].

În clasificarea Kimura-Takemoto se disting trei grade de GCA endoscopică: lipsește (C0), ușoară (C1-C2), moderată (C3-O1) și severă (O2-O3) [34, 35]. În tipul C1 modificările atrofice nu sunt vizibile în corpus și sunt vizibile numai în antrum. În tipurile C2 și C3 bordura atrofiei se află pe curbură mică în porțiunea inferioară și superioară a corpului gastric, respectiv. În tipul O1 granița atrofică se află între curbură mică și peretele anterior al corpului gastric. În O2 modificările atrofice se extind pe peretele anterior, iar în O3 limita se află între peretele anterior și curbură mare [25, 34].

Epidemiologia. Date epidemiologice despre incidența și prevalența infecției cu HP, GCA, MI și DEG în diferite părți ale lumii sunt puține, în special din studii la nivel populațional. Aceste leziuni sunt dificil de evaluat datorită faptului că rămân adesea asimptomatice din punct de vedere clinic, pot fi depistate doar la EDS cu examenul histologic al biopsatelor și, parțial dificil, din cauza prelevării inadecvate a probelor de biopsie [1, 2, 9, 31]. Cu toate acestea, epidemiologia leziunilor premaligne gastrice este importantă datorită relației acestora cu CG și necesitatea perfecționării strategiilor de *screening* și supraveghere [18].

Prevalența infecției cu Helicobacter pylori. Infecția cu HP este diagnosticată în mediu la 50% (5-80% în populația generală pe glob) [15, 32, 40, 42]. Portajul HP rămâne discutabil în literatura de specialitate [13, 15, 23, 32, 42].

Prevalența gastritei cronice atrofice la nivel mondial corelează cu vârsta, este cu o frecvență mai înaltă la bărbați, prezintă diferențe geografice și etnice considerabile și este asociată frecvent cu HP, în special cu tulpinile virulente CagA [23, 29]. Prima linie de diagnosticare a GCA este EDS sau diagnosticul în baza PG serici. Confirmarea se face în endoscopia avansată cu biopsiere metodică și optic-ghidată. Însă, în plan general GCA rămâne subdiagnosticată [9, 31, 43]. Studiile efectuate în zonele cu incidență mare a GCA (Japonia, China) au prezentat o prevalență cuprinsă între 33% și 84% [9, 43].

1.2. Fiziopatologia și simptomatologia gastritei cronice atrofice

Fiziopatologie. Dezvoltarea adenocarcinomului gastric de tip intestinal reprezintă etapa finală a succesiunii inflamație – atrofie – metaplazie – displazie – carcinom, numită Cascada Correa pentru carcinogeneza gastrică. Acest model este confirmat de un număr considerabil de studii clinico-patologice și epidemiologice longitudinale [41].

Simptomatologia gastritei cronice atrofice. Spectrul clinic al GCA nu este clar definit și este, deseori, nespecific, cu o suprapunere a caracteristicilor clinice ale celor două entități de GCA – autoimună și asociată infecției cu HP. Astfel, în contrast cu percepția clasică a unei afecțiuni silențioase, pacienții cu GCA acuză un spectru larg de simptome gastrointestinale, care variază de la simptome dispeptice până la simptome de reflux gastro-esofagian [20, 23].

Factorii de risc pentru GCA, MI și CG sunt: infecția cu HP, factorii genetici (vârsta, durata infecției cu HP, sexul masculin, anamneza eredo-colaterală de CG), maladia ulceroasă, refluxul entero-gastric, fumatul, alcoolul dependența, utilizarea îndelungată a inhibitorilor pompei de protoni și a medicamentelor antiinflamatorii non-steroidiene, alimentația (dieta cu conținut redus de fructe, legume și vitamina C, consum excesiv de sare și consumul conservațiilor cu sare) [12, 37, 40, 43].

1.3. Metodele contemporane de diagnostic precoce al gastritei cronice atrofice

La etapa actuală există trei abordări metodologice principale pentru diagnosticul precoce al GCA:

1. Examenul serologic – markerii funcției gastrice: PG-I, PG-II, PGR, determinarea G-17 și HP-IgG.
2. Examenul endoscopic avansat cu tehnici speciale (rezoluție înaltă, iluminare în spectru special, magnificație endoscopică, endoscopie și biopsie optic ghidată).
3. Examenul histologic și histo-chimic pentru confirmarea datelor serologice și endoscopice [21, 26, 38].

2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU

2.1. Caracteristica generală a metodologiei de cercetare

Pentru a estima particularitățile diagnosticului precoce și prognosticului GCA în scopul prevenirii CG s-a efectuat un studiu clinic transversal de cohortă, bazat pe: (1) evaluarea particularităților clinice, serologice și morfologice la pacienții cu GCA, în comparație cu (2) modificările mucoasei gastrice vizibile în metoda de endoscopie digestivă avansată. Datele pacienților au fost codificate în fișe special elaborate pentru procesarea statistică.

Volumul eșantionului reprezentativ a fost calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartimentul "StatCalc - Sample Size and Power" pentru studiul analitic în baza următoarelor parametri:

1. Intervalul de încredere pentru 95,0% de semnificație a rezultatelor.
2. Puterea statistică – de 80,0%.
3. Prevalența la nivel mondial a GCA în populația generală constituie în mediu 33,0% (26-41%) în studii endoscopice cu biopsii [27].

Pentru intervalul de încredere de 95,0%, valoarea calculată a eșantionului este de 25 de pacienți, după ajustarea efectului de proiectare (sex, vârstă, forma clinică, rezultat serologic, factori de risc) – de 125 de pacienți și incluzând rata de non-răspuns de 10,0% – 138 de pacienți.

Astfel, eșantionul a fost reprezentativ pentru o eroare admisă de 5% și a inclus 142 de pacienți, mai mult de valoarea limită minimală reprezentativă de 138 de pacienți.

Cercetarea a fost realizată în câteva etape, respectând criteriile de includere și de excludere:

Etapă 1. Pacienții incluși în studiu au fost investigați paraclinic (metode de laborator și instrumentale de explorare) și clinic. În urma rezultatelor obținute a fost efectuată autodivizarea în funcție de forma clinică a maladiei.

Etapă 2. Procesarea statistică a rezultatelor obținute.

Etapa 3. Evaluarea indicatorilor de bază care caracterizează loturile de studiu. Estimarea comparativă a modificărilor endoscopice, particularităților clinice și serologice în funcție de tipul morfologic al leziunii cu elaborarea unui algoritm de diagnostic precoce al pacienților cu GCA în scopul canceroprevenției.

Etapa 4. Prezentarea rezultatelor

Criteriile de includere în studiu: pacienții cu GCA, confirmată morfologic; pacienții cu vârsta de 18 ani și peste; pacienții cu infecție anterioară sau infecție actuală cu HP; pacienții diagnosticați cu GCA nu mai mult de 5 ani; pacienții care au citit și semnat acordul informat al studiului.

Criteriile de excludere din studiu: pacienții cu vârsta sub 18 ani; pacienții cu tumori maligne; pacienții cu comorbidități asociate severe care afectează evoluția maladiei de bază (patologia sistemului nervos central, boli organice ale glandelor endocrine, insuficiență cardiacă severă, disfuncție hepatică severă, disfuncție renală severă, disfuncție pulmonară severă, afecțiuni hematologice, afecțiuni care necesită administrarea medicamentelor antibacteriene); gravidele, lăuzele și femeile care alăptează; pacienții cu tulburări severe ale coagulării: INR > 3; trombocite < 30.000/Mmc; pacienții cu sângerare digestivă activă; pacienții cu intervenție chirurgicală gastrică în antecedente.

În cercetare au fost înrolați 142 de pacienți cu GCA selectați consecutiv în secția Boli Interne a IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății Muncii și Protecției Sociale. Lotul general de studiu a fost divizat în 3 subploturi în funcție de tipul morfologic al leziunii: subplotul 1 – 51 de pacienți cu GCA, fără MI și fără DEG, subplotul 2 – 51 de pacienți cu GCA și MI și subplotul 3 – 40 de pacienți cu GCA și DEG.

2.2. Caracteristica generală a loturilor de studiu

Pacienții din toate 3 subploturi de studiu au fost similari în funcție de vârstă. Valoarea medie a vârstei în subplotul 1 de studiu a constituit $54,94 \pm 1,9$ ani, în subplotul 2 de studiu – $57,39 \pm 1,4$ ani și în subplotul 3 de studiu – $59,45 \pm 1,7$ ani ($p > 0,05$). Repartizarea pacienților din subploturile de studiu în funcție de grupul de vârstă, de asemenea, a fost similară în toate 3 loturi de studiu (tabelul 1).

Tabelul 1. Repartizarea pacienților cu GCA din subploturile de studiu în funcție de grupurile de vârstă

Grupurile de vârstă	Sublotul 1 de studiu		Sublotul 2 de studiu		Sublotul 3 de studiu		p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
<45 de ani	10	19,6	4	7,8	4	10,0	>0,05
45-64 de ani	28	54,9	35	68,6	22	55,0	>0,05
≥65 de ani	13	25,5	12	23,5	14	35,0	>0,05

Datele socio-demografice (mediul de trai, nivelul educațional, statutul marital, categoria socio-profesională) ale pacienților din toate subploturile de studiu au fost similare din punct de vedere statistic. În subplotul 2 de studiu, comparativ cu subplotul 1 de studiu, statistic semnificativ au fost mai mulți bărbați (51,0% și 21,6%, respectiv; $p < 0,01$) și mai puține femei (49,0% și 78,4%, respectiv; $p < 0,01$) (tabelul 2).

Tabelul 2. Caracteristica generală a pacienților cu GCA din subploturile de studiu

Parametru	Sublotul 1 de studiu (1)		Sublotul 2 de studiu (2)		Sublotul 3 de studiu (3)		p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
Sexul:							
- bărbați	11	21,6	26	51,0	18	45,0	1-2**
- femei	40	78,4	25	49,0	22	55,0	1-2**
Statutul rezidențial:							
- mediul urban	32	62,7	34	66,7	24	60,0	
- mediul rural	19	37,3	17	33,3	16	40,0	
Studii:							
- primare	9	17,6	6	11,8	6	15,0	
- medii	21	41,2	29	56,9	18	45,0	
- superioare	21	41,2	16	31,4	16	40,0	
Starea civilă:							
- căsătorit	38	74,5	40	78,4	23	57,5	
- necăsătorit	5	9,8	3	5,9	3	7,5	
- văduv	3	5,9	3	5,9	10	25	
- divorțat	5	9,8	5	9,8	4	10,0	
Grup social:							
- angajat	34	66,7	34	66,7	22	55,0	
- neangajat	3	5,9	-	-	2	5,0	
- invalid	3	5,9	1	2,0	1	2,5	
- pensionar	11	21,6	16	31,4	15	37,5	

Notă: diferențe semnificative statistice ** - $p < 0,01$

2.3. Metode de investigații și criterii de diagnostic.

Metode clinice. Acumularea datelor primare a fost efectuată prin aplicarea chestionarului structurat elaborat, extragerea datelor din documentația medicală, rezultatele vizitei primare și vizitelor repetate, investigațiile clinice și paraclinice.

Metode biochimice. Sângele a fost colectat din vena cubitală a pacienților, în prima jumătate a zilei, după 12 ore de post. Probele de sânge au fost centrifugate imediat la 4°C, obținut câte 5 ml de ser depozitat (în termen de 2 ore de la colectare) la -70°C până la efectuarea testărilor (în termen de 6 luni).

Biomarkerii GastroPanel – pepsinogen-I (PG-I), pepsinogen-II (PG-II), gastrina-17 (G-17) și anticorpii către *Helicobacter pylori* IgG (HP-IgG) – au fost determinați cu imunoteste enzimatiche comerciale GastroPanel® (Analyzer: Seac-Radim, Alisei Q.S., Italy) în conformitate cu instrucțiunile producătorului, iar raportul pepsinogen-I/II (PGR) a fost calculat. PG serici au fost determinați pentru diagnosticarea GCA. AMG s-a considerat „absentă” (PG-I >70 μ g/l sau PG-I/II >3), „ușoară” (PG-I $\leq$ 70 și >50 μ g/l și PG-I/II $\leq$ 3 și >2), „moderată” (PG-I $\leq$ 50 și >30 μ g/l și PG-I/II $\leq$ 3 și >2) și „severă” (PG-I $\leq$ 30 μ g/l și PG-I/II $\leq$ 2) [8].

Infectarea actuală cu HP a fost constatată prin două metode: 1) dovezi histologice ale infecției cu HP prin colorarea Giemsa și 2) testul ureazei. Pentru a distinge infecția anterioară de

infecția actuală cu HP, am folosit două metode: 1) măsurarea nivelului de HP-IgG serici și 2) verificarea istoricului tratamentului de eradicare a infecției cu HP.

Metode instrumentale. În scopul diagnosticului GCA au fost efectuate următoarele investigații:

1. Endoscopia digestivă superioară (EDS) și recoltarea biopsiilor mucoasei gastrice au fost efectuate pe sistemul endoscopic Olympus® Evis Exera III cu endoscop de înaltă performanță (GIF-HQ190, Olympus Medical System Corp, Tokyo, Japonia), cu suport anestezic intravenos și respirație spontană. Toți pacienții au fost examinați de un singur medic endoscopist cu pregătire specială. În toate cazurile s-a efectuat examinarea meticuloasă a mucoasei gastrice în regim de imagistică avansată HD-Near Focus-WLE-NBI+.

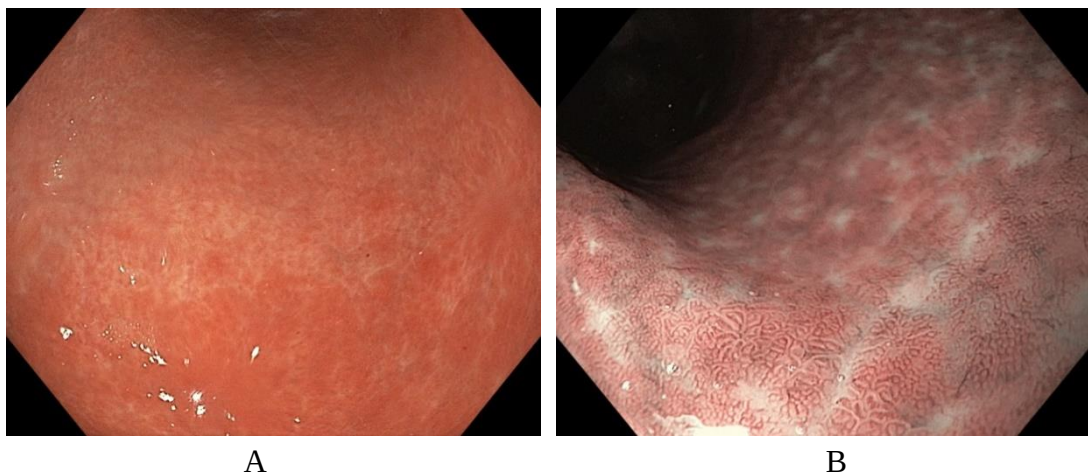


Figura 1. Imagini endoscopice reprezentative gastritei cronice atrofice **A** –în regim HD-Near Focus-WLE, regiunea antrală prezintă o mucoasă subfătată și semitransparentă cu accentuarea vasculaturii submucoase, pattern foveolar reprezentat de foveole mici, înconjurată de rețea capilară fină, cu aranjament ordonat de capilare subepiteliale, de tip faur, care este intercalată cu o rețea de microvenule de tip păianjen alcătuită din venule colectoare. **B** - în regim HD-Near Focus-NBI+ unde se constată mucoasa gastrică subfătată, semitransparentă, alternantă cu arii extinse lipsite de structură foveolară și glande gastrice cu evidențierea excesivă a sistemului vascular submucos, arhitectura microvasculară caracterizată de vase rulante, ondulate, în alterație cu sectoare de rețea microvasculară ultrafină.

Țesutul pentru biopsie a fost recoltat conform protocolului OLGA/OLGIM. Biopțiile din fiecare zonă au fost plasate în recipiente separate notate [3, 4]. Atrofia mucoasei gastrice (AMG) a fost evaluată endoscopic conform clasificării Kimura-Takemoto: atrofia lipsește (C0), atrofie ușoară (C1-C2), atrofie moderată (C3-O1) și atrofie severă (O2-O3) [5, 6].

2. Examenul morfologic. Țesuturile prelevate au fost fixate timp de 24-48 de ore în formalină neutră tamponată 10% și incluse ulterior în ceară de parafină, secțiunile histologice au fost tăiate cu o grosime de 3 μ m. Au fost utilizate metode uzuale de colorare (hematoxilină și eozină după Carazzi, picrofuxină după metoda van Gieson). Pentru caracterizarea MI s-au folosit tehnici suplimentare de colorare: albastru alcian pH 2,5/alcian periodic acid Schiff, albastru alcian-fier coloidal/albastru alcian pH 2,5.

În fiecare specimen de biopsie au fost determinate inflamația cronică și activitatea, HP, GCA, MI, DEG sau CG. Diagnosticul final a inclus cea mai severă leziune histologică din toate biopsiile analizate. Infecția cu HP a fost considerată pozitivă în cazul prezenței bacteriilor în cel puțin una din cele cinci biopsii analizate [2].

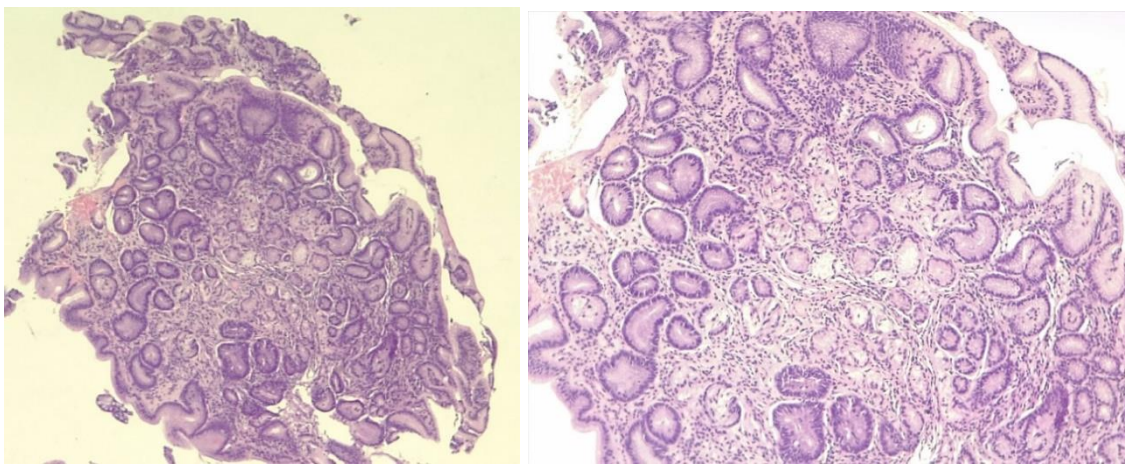


Figura 2. Fragment biopsic de mucoasă gastrică antrală, acoperită de epiteliu unistratificat columnar, cu foveole și glande de tip piloric, cu atrofie moderată. În țesutul conjunctiv al laminei proprii se constată moderat infiltrat limfocitar.

Examinarea histopatologică a fost efectuată de un anatomo-patolog cu experiență de peste 15 ani care nu știa identitatea probelor și nu a avut acces în timpul examinării la datele clinice, biologice și endoscopice ale subiecților.

Metode de procesare statistică a rezultatelor. Procesarea datelor primare a fost efectuată cu ajutorul funcțiilor și modulelor programului SPSS versiunea 16.0 pentru Windows (SPSS Inc., Belmont, CA, USA, 2008) și Microsoft Office Excel 2019 la calculatorul personal prin proceduri statistice descriptive și inferențiale. Pentru estimarea diferențelor semnificative între mediile a două grupuri s-a utilizat testul t pentru eșantioane independente, iar între mediile de grup – testul t pentru eșantioane-pereche. Pentru comparațiile multiple (3 sau mai multe) am utilizat analiza de varianță (One-Way ANOVA) cu aplicarea testelor post-hoc sau testul non-parametric Kruskal-Wallis cu aplicarea corecției Bonferroni. Pentru aprecierea gradului de intensitate a legăturilor statistice am utilizat procedeul corelației. Datele tabelor de contingență au fost analizate prin metoda statisticii variaționale (χ^2). Statistic semnificative am considerat diferențele cu valoarea bilaterală $p < 0,05$.

3. MANIFESTĂRILE CLINICO-PARACLINICE ÎNREGISTRATE LA PACIENȚII CU GASTRITĂ CRONICĂ ATROFICĂ ÎN FUNCȚIE DE TIPUL MORFOLOGIC AL LEZIUNII: Analiza comparativă a particularităților clinice, serologice și morfologice în subploturile de studiu

Sublotul 1 a inclus cazurile de GCA, fără MI și fără DEG, subplotul 2 a inclus cazurile de GCA și MI, subplotul 3 a inclus cazurile de GCA și DEG. Analiza comparativă a caracteristicilor socio-demografice la pacienții cu diferit tip morfologic al GCA a constatat că în subplotul 1 de studiu, comparativ cu subplotul 2 de studiu, erau statistic semnificativ mai puțini bărbați (21,6% și 51,0%, respectiv; $p < 0,01$) și statistic semnificativ mai multe femei (78,4% și 49,0%, respectiv; $p < 0,01$).

Toate 3 subploturi de studiu au fost similare conform caracteristicilor de vârstă, conform mediului și condițiilor de trai, stării civile, studiilor, grupului social, caracterului activității, pierderii ponderale și istoricului familial de CG. S-a constatat o tendință de creștere a valorii medii a vârstei concomitent cu agravarea morfologică a GCA: $54,94 \pm 1,9$ ani la pacienții din subplotul 1 de studiu, $57,39 \pm 1,4$ ani la pacienții din subplotul 2 de studiu și $59,45 \pm 1,7$ ani la pacienții din subplotul 3 de studiu.

Evaluarea factorilor de risc ai GCA a relevat că în subplotul 3 de studiu, comparativ cu subplotul 2 de studiu, erau statistic semnificativ mai multe persoane care consumau frecvent (6-7 ori pe săptămână) vegetale (22,5% și 2,0%, respectiv; $p < 0,01$) și administrau frecvent (6-7 ori pe săptămână) preparate antiinflamatorii non-steroidiene, inclusiv aspirină în doză antiagregantă (60,0% și 27,5%, respectiv; $p < 0,01$), în subplotul 1 de studiu erau statistic semnificativ mai multe persoane care nu fumau (70,6% și 45,1%, respectiv; $p < 0,01$), comparativ cu subplotul 2 de studiu, și mai multe persoane normoponderale (68,6% și 32,5%, respectiv; $p < 0,01$), comparativ cu subplotul 3 de studiu.

Deși toți pacienții din toate 3 subploturi de studiu au menționat infecția prezentă sau suportată cu HP, a fost constatată doar o tendință de reducere a frecvenței infecției curente cu HP și o tendință de creștere a frecvenței infecției cu HP în antecedente concomitent cu agravarea morfologică a GCA. Frecvența tratamentului precedent al infecției cu HP era similară la pacienții din toate 3 subploturi de studiu (figura 3).

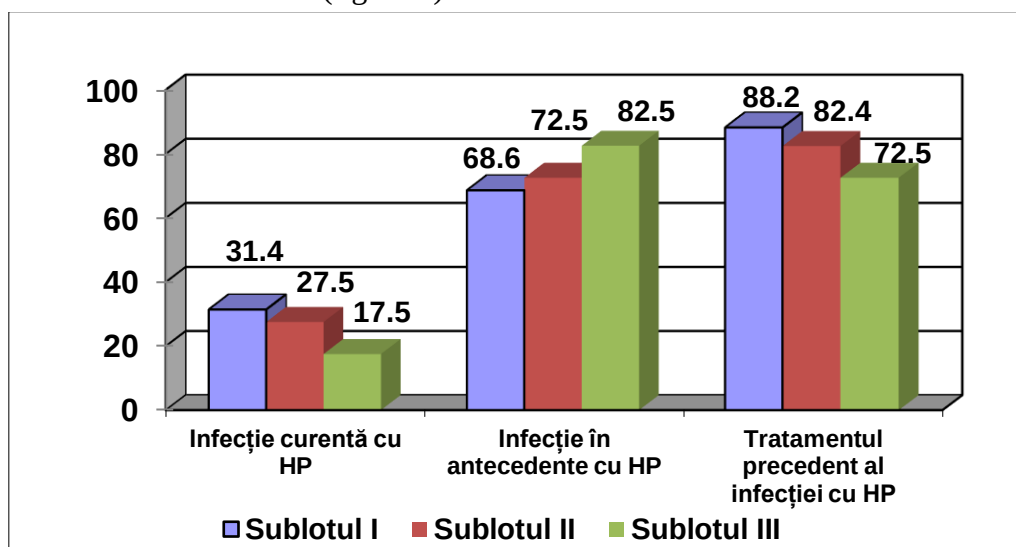


Figura 3. Frecvența (%) infectării cu HP și tratamentul infecției cu HP în antecedente în funcție de subplotul de studiu

Nu au fost constatate diferențe statistic semnificative privind acuzele pacienților din subploturile de studiu. Dureri epigastrice au menționat 49 (96,1%) de pacienți din subplotul 1 de studiu, 48 (94,1%) de pacienți din subplotul 2 de studiu și 40 (100,0%) de pacienți din subplotul 3 de studiu. Meteorism au consemnat 26 (51,0%), 20 (39,2%) și 17 (42,5%) pacienți, pirozis – 39 (76,5%), 41 (80,4%) și 33 (82,5%) pacienți, senzație de plenitudine post-prandială – 43 (84,3%), 48 (94,1%) și 36 (90,0%) pacienți, senzație de sațietate precoce – 38 (74,5%), 35 (68,6%) și 28 (70,0%) pacienți, respectiv.

Periodicitatea, severitatea și numărul de simptome menționate, de asemenea, erau similare la pacienții din toate 3 subploturi de studiu. Totuși, în subplotul 3 de studiu, comparativ cu celelalte 2 subploturi de studiu, nici unul dintre pacienți nu a menționat prezența unuia sau a două simptome.

Medicamente pentru ameliorarea acuzelor sus-numite au administrat 47 (92,2%) de pacienți din subplotul 1 de studiu, 41 (80,4%) de pacienți din subplotul 2 de studiu și 34 (85,0%) de pacienți din subplotul 3 de studiu. Inhibitori ai pompei de protoni au administrat 33 (70,2%) de pacienți din subplotul 1 de studiu, 34 (82,9%) de pacienți din subplotul 2 de studiu și 26 (76,5%) de pacienți din subplotul 3 de studiu, H₂-blocanți – 2 (4,3%), 0 (0%) și 0 (0%) pacienți, ambele preparate – 12 (25,5%), 7 (17,1%) și 8 (23,5%) pacienți, respectiv.

În funcție de periodicitate, 10 (21,3%) pacienți din sublotul 1 de studiu, 10 (24,4%) pacienți din sublotul 2 de studiu și 4 (11,8%) pacienți din sublotul 3 de studiu au administrat remediile o dată pe săptămână, respectiv, 7 (14,9%), 16 (39,0%) și 12 (35,3%) pacienți – de 2 ori pe săptămână, 23 (48,9%), 10 (24,4%) și 13 (38,2%) pacienți – de 3 ori pe săptămână, 7 (14,9%), 5 (12,2%) și 5 (14,7%) pacienți – de 4 sau mai multe ori pe săptămână.

Conform părerii pacienților, preparatul a fost maximal eficient la 8 (17,0%) persoane din sublotul 1 de studiu, la 11 (26,8%) persoane din sublotul 2 de studiu și la 8 (23,5%) persoane din sublotul 3 de studiu, parțial eficient – la 32 (68,1%), 29 (70,7%) și 17 (50,0%) persoane, ineficient – la 7 (14,9%), 1 (2,4%) și 9 (26,5%) persoane, respectiv.

Administrarea tratamentului (periodicitatea și durata administrării medicamentelor) au fost similare în toate 3 subloturi de studiu. Doar ineficiența remediei utilizat a fost statistic semnificativ mai mare la pacienții din sublotul 3 de studiu, comparativ cu pacienții din sublotul 2 de studiu (26,5% și 2,4%, respectiv; $p < 0,01$).

Așadar, analiza comparativă a caracteristicilor socio-demografice, factorilor de risc, acuzelor, statutului infecției cu *Helicobacter pylori* și tratamentului administrat pentru eradicarea infecției cu HP nu a constatat asociații semnificative cu severitatea morfologică a GCA în majoritatea cazurilor.

Evaluarea particularităților clinice la persoanele cu GCA a constatat prezența simptomelor principale la toți pacienții din toate 3 subloturi de studiu. Periodicitatea, severitatea și numărul de simptome menționate, de asemenea, au fost similare la pacienții din toate subloturile de studiu. Majoritatea pacienților din sublotul 1 de studiu (92,1%) și din sublotul 2 de studiu (90,2%) și toți pacienții din sublotul 3 de studiu (100,0%) prezentau câte 3-5 simptome gastrointestinale. Date ce au sugerat că pacienții cu GCA și DEG prezintă o stare de gravitate severă, comparativ cu pacienții din celelalte 2 subloturi de studiu: tablou clinic sever, frecvență mare a ineficienței tratamentului administrat, asocieri clare cu factori de risc.

Analiza comparativă a prevalenței formelor AMG, determinate conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, a constatat că forma ușoară a AMG a fost statistic semnificativ cu o frecvență mai înaltă în sublotul 1 de studiu (54,9% și 2,5%, respectiv; $p < 0,001$) și în sublotul 2 de studiu (37,3% și 2,5%, respectiv; $p < 0,001$), comparativ cu sublotul 3 de studiu. Forma moderată a AMG a fost statistic semnificativ cu o frecvență mai înaltă în sublotul 3 de studiu, comparativ cu sublotul 1 de studiu (82,5% și 2,5%, respectiv; $p < 0,001$) și cu sublotul 2 de studiu (82,5% și 56,9%, respectiv; $p < 0,01$), forma severă a AMG a fost similară în toate 3 subloturi de studiu (tabelul 3).

Tabelul 3. Frecvența formelor GCA după Kimura-Takemoto în subloturile de studiu

Forma GCA (Kimura-Takemoto)	GCA fără MI și fără DEG (1)		GCA cu MI (2)		GCA cu DEG (3)		p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
Ușoară (C1-C2)	28	54,9	19	37,3	1	2,5	1-3***, 2-3***
Moderată (C3-O1)	17	33,3	29	56,9	33	82,5	1-3***, 2-3**
Severă (O2-O3)	6	11,8	3	5,9	6	15,0	NS

Notă: diferențe semnificative statistic ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

Evaluarea preponderenței stadiilor sistemului OLGA la pacienții din subloturile de studiu a stabilit că stadiul I OLGA a fost statistic semnificativ cu o frecvență mai înaltă în sublotul 1 de studiu, comparativ cu sublotul 3 de studiu (29,4% și 2,5%, respectiv; $p<0,001$), iar stadiul II OLGA – în sublotul 1 de studiu (41,2% și 7,5%, respectiv; $p<0,001$) și în sublotul 2 de studiu (58,8% și 7,5%, respectiv; $p<0,01$), comparativ cu sublotul 3 de studiu. Stadiul III OLGA a fost statistic semnificativ cu o frecvență mai înaltă în sublotul 3 de studiu, comparativ cu sublotul 1 de studiu (70,0% și 27,5%, respectiv; $p<0,001$) și cu sublotul 2 de studiu (70,0% și 27,5%, respectiv; $p<0,01$), iar stadiul IV OLGA – în sublotul 3 de studiu, comparativ cu sublotul 1 de studiu (20,0% și 2,0%, respectiv; $p<0,01$) și cu sublotul 2 de studiu (20,0% și 0%, respectiv; $p<0,01$) (tabelul 4).

Tabelul 4. Frecvența stadiilor OLGA în subloturile de studiu

Stadiul OLGA	GCA fără MI și fără DEG (1)		GCA cu MI (2)		GCA cu DEG (3)		Total		p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
I	15	29,4	7	13,7	1	2,5	23	16,2	1-3***
II	21	41,2	30	58,8	3	7,5	54	38,0	1-3***, 2-3**
III	14	27,5	14	27,5	28	70,0	56	39,4	1-3***, 2-3**
IV	1	2,0	0	0	8	20,0	9	6,4	1-3**, 2-3**

*Notă: diferențe semnificative statistic ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$*

Analiza corelației dintre severitatea afectării morfologice a mucoasei gastrice în GCA și stadiul AMG și MI, stabilite conform sistemelor de stadializare OLGA și OLGIM, a confirmat că concomitent cu asocierea MI și DEG crește severitatea stadiilor OLGA și OLGIM. Există o asociere directă (pozitivă), de intensitate medie și statistic semnificativă între formele GCA și stadiile OLGA ($\rho=0,49$, $p<0,001$), o asociere directă, puternică și statistic semnificativă între formele GCA și stadiile OLGIM ($\rho=0,85$, $p<0,001$).

Tabelul 5. Racordarea datelor sistemului OLGA către clasificarea Kimura-Takemoto în GCA

Forma GCA (Kimura-Takemoto)	Stadiul OLGA							
	I		II		III		IV	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Ușoară (C1-C2)	19	39,6	27	56,3	2	4,2	0	0
Moderată (C3-O1)	4	5,1	24	30,4	44	55,7	7	8,9
Severă (O2-O3)	0	0	3	20,0	10	66,7	2	13,3

Analiza corelației dintre severitatea afectării mucoasei gastrice conform clasificării Kimura-Takemoto în GCA, determinată endoscopic, și stadiul AMG și MI, stabilite conform sistemelor de stadializare OLGA și OLGIM, a constatat că concomitent cu creșterea severității GCA crește severitatea stadiilor OLGA (tabelul 5) și severitatea stadiilor OLGIM (tabelul 6). Există o asociere directă (pozitivă), de intensitate medie și statistic semnificativă între formele GCA și stadiile OLGA ($\rho=0,62$, $p<0,001$), o asociere directă, de intensitate medie și statistic semnificativă între formele GCA și stadiile OLGIM ($\rho=0,33$, $p<0,001$).

Tabelul 6. Racordarea datelor sistemului OLGIM către clasificarea Kimura-Takemoto

Forma GCA (Kimura-Takemoto)	Stadiul OLGIM									
	0		I		II		III		IV	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Ușoară (C1-C2)	28	58,3	13	27,1	7	14,6	0	0	0	0
Moderată (C3-O1)	18	22,8	15	19,0	34	43,0	9	11,4	3	3,8
Severă (O2-O3)	6	40,0	2	13,3	7	46,7	0	0	0	0

Analiza de corelație a relevat o asociere directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă între valorile PG-I și PG-II ($\rho=0,27$, $p<0,01$), o asociere directă, puternică și statistic semnificativă între valorile PG-I și PGR ($\rho=0,74$, $p<0,001$), o asociere directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă între valorile PG-II și PGR ($\rho=0,2$, $p<0,01$) și o asociere directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă între valorile PG-II și G-17 ($\rho=0,13$, $p<0,05$).

Concomitent cu agravarea morfologică a GCA, există un trend descrescător semnificativ al valorilor PG-I ($p<0,001$) și PGR ($p<0,001$), un trend progresiv semnificativ al valorilor oxidului nitric (NO) în serul sangvin ($p<0,001$) și NO în sucul gastric ($p<0,001$). Comparând aceste divergențe în funcție de subplotul de studiu am constatat că valoarea medie a PG-I era semnificativ statistic mai mare la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 2 de studiu ($72,63\pm 3,5$ $\mu\text{g/L}$ și $60,80\pm 3,3$ $\mu\text{g/L}$, respectiv; $p<0,01$) și cu pacienții din subplotul 3 de studiu ($72,63\pm 3,5$ $\mu\text{g/L}$ și $40,67\pm 2,3$ $\mu\text{g/L}$, respectiv; $p<0,001$), la pacienții din subplotul 2 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 3 de studiu ($60,80\pm 3,3$ $\mu\text{g/L}$ și $40,67\pm 2,3$ $\mu\text{g/L}$, respectiv; $p<0,001$) (tabelul 7). PG-I >70 $\mu\text{g/L}$ a fost determinat semnificativ statistic cu o frecvență mai înaltă la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 2 de studiu (58,8% și 31,4%, respectiv; $p<0,01$) și cu pacienții din subplotul 3 de studiu (58,8% și 5,0%, respectiv; $p<0,001$), la pacienții din subplotul 2 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 3 de studiu (31,4% și 5,0%, respectiv; $p<0,001$).

Tabelul 7. Valorile medii ale examenului serologic determinate în subploturile de studiu

Parametru	GCA fără MI și fără DEG (1)	GCA cu MI (2)	GCA cu DEG (3)	Total	p
PG-I ($\mu\text{g/L}$)	$72,63\pm 3,5$	$60,80\pm 3,3$	$40,67\pm 2,3$	$59,38\pm 2,1$	1-2** 1-3*** 2-3***
PG-II ($\mu\text{g/L}$)	$14,06\pm 0,9$	$15,08\pm 0,6$	$14,98\pm 0,4$	$14,69\pm 0,4$	
PGR	$5,80\pm 0,4$	$4,29\pm 0,3$	$2,65\pm 0,1$	$4,37\pm 0,2$	1-2*** 1-3*** 2-3***
G-17 ($\mu\text{g/L}$)	$5,94\pm 0,7$	$7,89\pm 0,8$	$4,95\pm 0,4$	$6,36\pm 0,4$	
NO în serul sangvin ($\mu\text{M/L}$)	$59,24\pm 0,8$	$67,83\pm 0,7$	$84,45\pm 1,3$	$69,43\pm 1,0$	1-2*** 1-3*** 2-3***
NO în sucul gastric ($\mu\text{M/g.prot}$)	$29,38\pm 1,1$	$37,38\pm 1,0$	$43,59\pm 1,0$	$36,26\pm 0,8$	1-2*** 1-3*** 2-3***

Notă: diferențe semnificative statistice ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$

A fost determinată o corelație inversă, statistic semnificativă între formele morfologice ale GCA (subloturile din studiul nostru) și valorile PG-I ($\rho=-0,52$, $p<0,001$), o corelație inversă, statistic semnificativă între formele GCA și valorile PGR ($\rho=-0,64$, $p<0,001$), o corelație directă, statistic semnificativă între formele GCA și valorile NO seric ($\rho=0,85$, $p<0,001$), o corelație directă, de intensitate medie și statistic semnificativă între formele GCA și valorile NO în suc gastric ($\rho=0,65$, $p<0,001$).

Așadar, studierea relației dintre starea morfologică și activitatea funcțională a mucoasei gastrice prin determinarea concentrației markerilor serologici a constatat o reducere semnificativ statistică a valorilor medii ale PG-I și PGR și o creștere semnificativ statistică ale valorilor medii ale NO în serul sangvin și NO în suc gastric concomitent cu agravarea GCA, determinate endoscopic și morfologic.

Așadar, frecvența diagnosticului AMG în baza parametrilor serologici depinde de tipul morfologic al leziunii gastrice: este redusă la pacienții cu GCA, fără MI și fără DEG, și crește concomitent cu agravarea morfologică a GCA. A fost determinată o reducere consecutivă și semnificativă statistic a PG-I și PGR, o creștere consecutivă și semnificativă statistic a NO în serul sangvin și NO în suc gastric concomitent cu creșterea stadiilor sistemelor OLGA și OLGIM. AMG, determinată în baza parametrilor serologici, este importantă pentru diagnosticul non-invaziv și prognosticul GCA cu MI și/sau GCA cu DEG, afecțiuni care reprezintă factori de risc semnificativ pentru dezvoltarea CG.

4. SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

Analiza comparativă a caracteristicilor socio-demografice, factorilor de risc, acuzelor, infectării cu HP și tratamentului administrat pentru eradicarea infecției cu HP nu a constatat diferențe semnificative statistic în majoritatea cazurilor. Au fost remarcate doar o prevalență nesemnificativă a valorii medii a vârstei concomitent cu agravarea morfologică a GCA și următoarele diferențe semnificative din punct de vedere statistic. În sublotul 1 de studiu erau mai puțini bărbați (21,6% și 51,0%, respectiv; $p<0,01$), mai multe femei (78,4% și 49,0%, respectiv; $p<0,01$), mai multe persoane nefumătoare (70,6% și 45,1%, respectiv; $p<0,01$), comparativ cu sublotul 2 de studiu, și mai multe persoane normoponderale (68,6% și 32,5%, respectiv; $p<0,01$), comparativ cu sublotul 3 de studiu. În sublotul 3 de studiu, comparativ cu celelalte 2 subloturi de studiu, pacienții au menționat doar câte 3-5 simptome. Ineficiența remediului administrat pentru ameliorarea simptomelor a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții din sublotul 3 de studiu, comparativ cu pacienții din sublotul 2 de studiu (26,5% și 2,4%, respectiv; $p<0,01$). În baza analizei prezente se evidențiază necesitatea unor studii suplimentare pentru a identifica un model simptomatic specific pentru GCA.

În conformitate cu rezultatele unui studiu retrospectiv transversal recent, realizat în Italia și publicat în 2018, care a evaluat un lot din 668 de pacienți cu vârsta medie de $57,8\pm 4,7$ ani și simptome gastrointestinale superioare, predictorii clinici ai GCA cu MI sunt vârsta mai mare de 55 de ani, fumatul curent, infecția activă cu HP și senzația de plenitudine postprandială [42]. Și în studiul prezent, acești factori sunt cu o frecvență mai înaltă la pacienții din sublotul 2 (GCA și MI) și sublotul 3 (GCA și DEG) de studiu.

În studiul prezent analiza comparativă a prevalenței formelor AMG, determinate conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, a constatat că forma ușoară a AMG era semnificativ statistic cu o frecvență mai înaltă în sublotul 1 de studiu (54,9% și 2,5%, respectiv; $p<0,001$) și în sublotul 2 de studiu (37,3% și 2,5%, respectiv; $p<0,001$), comparativ cu sublotul 3 de studiu.

Forma moderată a AMG era semnificativ statistic cu o frecvență mai înaltă în sublotul 3 de studiu, comparativ cu sublotul 1 de studiu (82,5% și 2,5%, respectiv; $p<0,001$) și cu sublotul 2 de studiu (82,5% și 56,9%, respectiv; $p<0,01$), iar forma severă a AMG era similară în toate 3 subloturi de studiu.

Analiza stadiilor sistemului OLGA la pacienții din studiul prezent a stabilit că stadiul I OLGA a avut o frecvență mai mare în sublotul 1 de studiu, comparativ cu sublotul 3 de studiu (29,4% și 2,5%, respectiv; $p<0,001$), iar stadiul II OLGA – în sublotul 1 de studiu (41,2% și 7,5%, respectiv; $p<0,001$) și în sublotul 2 de studiu (58,8% și 7,5%, respectiv; $p<0,01$), comparativ cu sublotul 3 de studiu. Stadiul III OLGA a fost semnificativ statistic cu o frecvență prevalentă în sublotul 3 de studiu, comparativ cu sublotul 1 de studiu (70,0% și 27,5%, respectiv; $p<0,001$) și cu sublotul 2 de studiu (70,0% și 27,5%, respectiv; $p<0,01$), iar stadiul IV OLGA – în sublotul 3 de studiu, comparativ cu sublotul 1 de studiu (20,0% și 2,0%, respectiv; $p<0,01$) și cu sublotul 2 de studiu (20,0% și 0%, respectiv; $p<0,01$).

În cohorta actuală din 142 de pacienți cu GCA, stadiile OLGA I și II au fost determinate în 54,2% cazuri, iar stadiile OLGA III și IV – în 45,8% cazuri. Un studiu de caz-control recent, realizat în baza datelor histopatologice, a constatat stadiile OLGA 0-II în 87,7% cazuri și stadiile OLGA III și IV – în 12,3% cazuri [28]. Frecvența mai mare de pacienți cu stadiile OLGA III și IV din studiul prezent este determinată de starea de sănătate gravă a pacienților spitalizați.

Constatarea că majoritatea cazurilor de DEG (36 - 90,0%) a fost găsită la pacienții cu stadiile OLGA III și IV și 4 (10%) au fost în stadiul OLGA I și II coincide cu rezultatele studiului menționat anterior (90,0% și 10,0%, respectiv). Determinarea DEG la 4 din 77 (5,2%) de pacienți cu OLGA I și II din studiul prezent necesită investigații suplimentare, deoarece se consideră că acest grup de pacienți, în mod tradițional, nu necesită supraveghere prospectivă cu EDS [28].

Analiza repartizării stadiilor sistemului OLGIM a remarcat diferențe semnificative statistic în 2 cazuri: stadiul 0 OLGIM era semnificativ statistic cu o frecvență mai înaltă în sublotul 1 de studiu, comparativ cu sublotul 3 de studiu (100,0% și 2,5%, respectiv; $p<0,001$), iar stadiul I OLGIM – în sublotul 2 de studiu, comparativ cu sublotul 3 de studiu (51,0% și 10,0%, respectiv; $p<0,001$).

În studiul prezent s-a constatat o corelație directă dintre severitatea afectării mucoasei gastrice în GCA, determinată endoscopic, și stadiul AMG și MI, stabilite conform sistemelor de stadializare OLGA și OLGIM, a constatat că concomitent cu creșterea severității GCA crește severitatea stadiilor OLGA și OLGIM. Există o corelație directă (pozitivă), de intensitate medie și statistic semnificativă între formele GCA și stadiile OLGA ($\rho=0,62$, $p<0,001$), o corelație directă, de intensitate medie și statistic semnificativă între formele GCA și stadiile OLGIM ($\rho=0,33$, $p<0,001$).

Așadar, GCA, în conformitate cu clasificarea Kimura-Takemoto, corelează bine cu GCA morfologică (subloturile din studiul dat), sistemul OLGA și sistemul OLGIM. Mai multe studii de cohortă au constatat cert că GCA (Kimura-Takemoto) moderat-severă este asociată semnificativ cu prezența leziunilor gastrice precanceroase avansate și CG, precum și cu dezvoltarea CG [34].

Examinarea comparativă a stadiilor OLGA cu stadiile OLGIM în lotul general din studiul prezent a constatat că marea majoritate a cazurilor cu risc scăzut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGA (98,7%) coincideau cu cazurile cu risc scăzut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGIM. Doar 1 caz (1,3%) cu risc scăzut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGA a fost clasificat drept caz cu risc crescut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGIM. Numai 16,9% din cazurile cu risc crescut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGA au coincis cu cazurile cu risc crescut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGIM, iar 83,1% din

cazurile cu risc crescut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGA au fost clasificate drept cazuri cu risc scăzut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGIM. Testul χ^2 Mantel-Haenszel indică o legătură puternică și semnificativă statistic ($\chi^2=24,51$, $p<0,001$) între rezultatele sistemului OLGA și rezultatele sistemului OLGIM. Retrogradarea stadiilor OLGA cu risc înalt la stadii OLGIM cu risc mai mic a fost notată și în alte studii. Din acest motiv, evaluarea modificărilor mucozale gastrice trebuie să includă evaluarea în ansamblu a atrofiei mucozale [36], iar la pacienții cu grad mic OLGA, MI trebuie luată în considerare ca marker de risc ridicat pentru CG [35].

În cohorta actuală din 142 de pacienți cu GCA, HP a fost diagnosticat în 37 (26,1%) de cazuri prin metoda morfologică și în 37 (26,1%) de cazuri prin testul ureazic, iar HP-IgG au fost determinați în 39 (27,5%) de cazuri. Deși diferențe semnificative în depistarea HP prin aceste metode în funcție de sublotul de studiu nu au fost constatate, a fost relevată o tendință de reducere a determinării acestor parametri concomitent cu agravarea morfologică a GCA.

Analiza de corelație a fost invers proporțională, de intensitate medie și statistic semnificativă între formele GCA, determinate prin examen histologic, și valorile PG-I ($\rho=-0,52$, $p<0,001$), o corelație invers proporțională, de intensitate medie și statistic semnificativă între formele GCA și valorile PGR ($\rho=-0,64$, $p<0,001$), o corelație direct proporțională, puternică și statistic semnificativă între formele GCA și valorile NO seric ($\rho=0,85$, $p<0,001$), o corelație direct proporțională, de intensitate medie și statistic semnificativă între formele GCA și valorile NO în suc gastric ($\rho=0,65$, $p<0,001$).

Concomitent cu atrofierea glandelor mucoasei din antrum și/sau corpul gastric, nivelurile de PG-I și PG-II se modifică corespunzător și rezultă într-o scădere a PGR [14, 39]. A fost constatat că PGR este strâns corelat cu GCA histologică, iar $PGR<3,0$ este considerată o valoare optimă pentru diagnosticul GCA cu sensibilitate (71%), specificitate (86%) și precizie de detectare a AMG (85%) ridicate [39]. Nivelele de PG-I și PGR scad semnificativ la pacienții cu GCA [25] direct proporțional cu extinderea AMG, și corelează cu rezultatele histologic [25] și clasificarea endoscopică Kimura-Takemoto [31]. În plus, nivelul seric scăzut de PG-I și valoarea scăzută a PGR corelează cu severitatea AMG și asocierea neoplaziilor gastrice precoce, sugerând astfel că acești parametri sunt biomarkeri sensibili ai leziunilor precanceroase gastrice și a CG precoce [11].

Așadar, utilizarea biomarkerilor serici oferă noi posibilități în diagnosticarea leziunilor premaligne gastrice (GCA, MI și DEG) și în evaluarea riscului de CG, prezintă o soluție de triere către EDS cu biopsie și examen histopatologic. Practica clinică existentă a confirmat faptul că "biopsia serologică" a mucoasei gastrice poate constitui o bază informativă obiectivă pentru *screening*-ul, diagnosticul și tratamentul afecțiunilor gastrice. Metoda poate fi utilizată pentru a efectua *screening*-ul prealabil al populației cu trierea pacienților către EDS și orientarea indicațiilor către biopsia mucoasei gastrice în populația cu risc sporit de CG [16, 22].

În baza analizei datelor literaturii de specialitate [9, 14, 33] și a rezultatelor studiului prezent am elaborat un algoritm de diagnostic și supraveghere a pacienților cu GCA (figura 4).

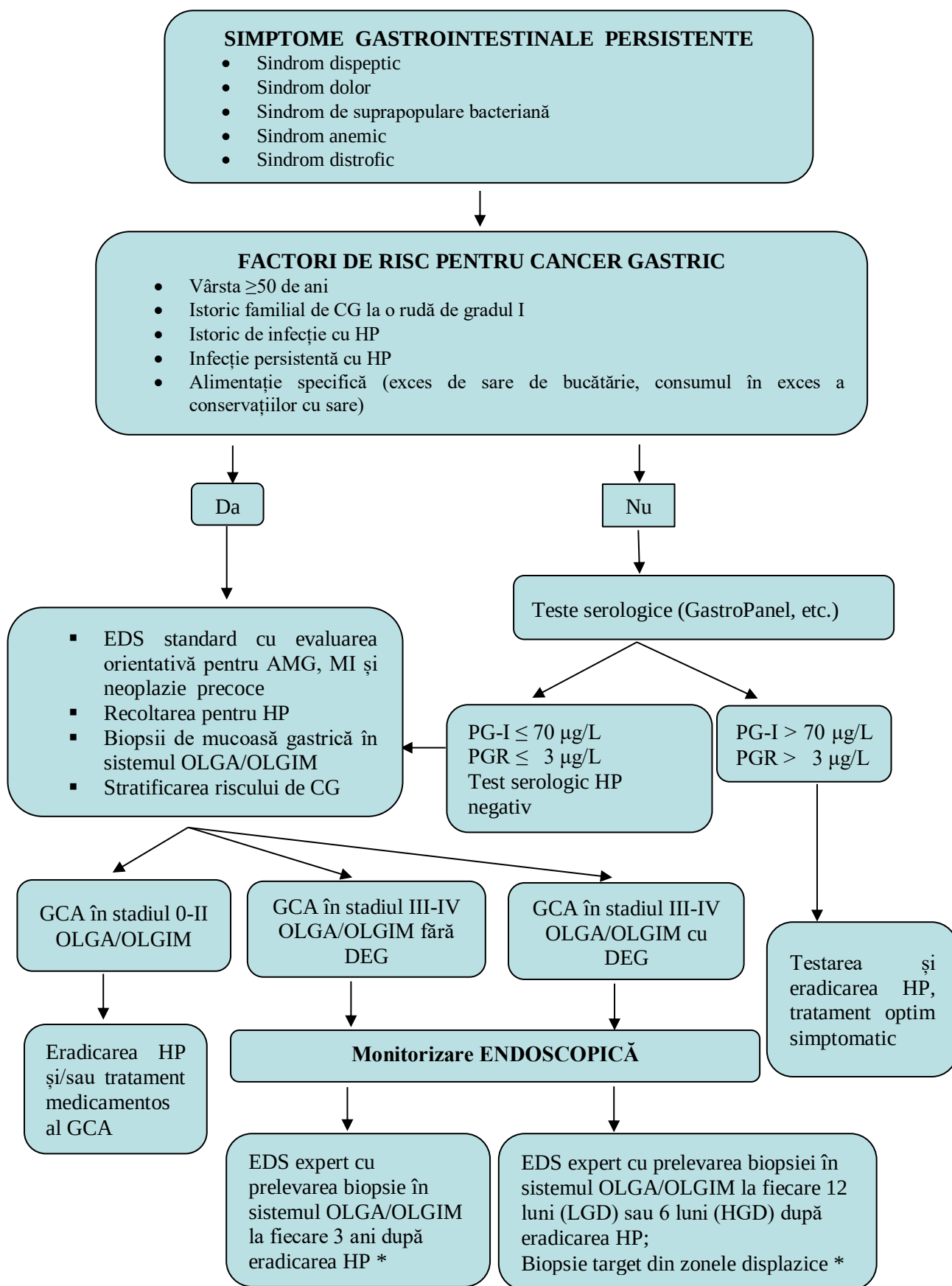


Figura 4. Algoritm de diagnostic și supraveghere în dinamică a pacienților cu gastrită cronică atrofică (* MAPS I 2012, MAPS II 2019 [14, 33]).

CONCLUZII GENERALE

1. Evaluarea particularităților clinice la persoanele cu gastrită cronică atrofică a constatat prezența simptomelor principale la toți pacienții din toate 3 subloturi de studiu. Periodicitatea, severitatea și numărul de simptome menționate erau similare la pacienții din toate subloturile de studiu. Pacienții cu gastrită cronică atrofică și displazia epiteliului gastric, comparativ cu pacienții din celelalte 2 subloturi de studiu ($p < 0,05$), prezintă o stare de gravitate mai severă, cu un tablou clinic mai sever și o frecvență mai mare de ineficiență a tratamentului administrat.
2. Analiza corelației dintre severitatea afectării mucoasei gastrice în gastrita cronică atrofică determinată endoscopic cu stadiul atrofiei mucoasei gastrice și metaplaziei intestinale, stabilite histologic în sistemele de stadializare OLGA și OLGIM, a constatat că concomitent cu creșterea severității gastritei cronice atrofice determinate endoscopic, crește severitatea gastritei în sistemul OLGA și sistemul OLGIM.
3. Diagnosticul atrofiei mucoasei gastrice analizat în baza testului serologic (pepsinogen I și II și raportul PGI/II) a demonstrat obiectivitate statistic veridică. Valoarea testului serologic este reprezentată de non-invazivitatea, simplitatea și accesibilitatea manoperei și determină rolul primordial al testului serologic pentru determinarea atrofiei mucoasei gastrice ca metodă de primă linie diagnostică la pacienții cu factori de risc pentru cancerul gastric.
4. Studiarea relației dintre starea morfologică și activitatea funcțională a mucoasei gastrice, prin determinarea concentrației markerilor serologici, a demonstrat o reducere statistic semnificativă a valorilor medii ale PG-I și PGR și o creștere statistic semnificativă a valorilor medii ale NO în serul sangvin și valorilor medii ale NO în suc gastric concomitent cu agravarea morfologică a gradului de atrofie a mucoasei gastrice constatate endoscopic și histologic.
5. În baza studiului s-a elaborat un algoritm de diagnostic și supraveghere a pacienților cu gastrită cronică atrofică, aprobat și recomandat pentru implementare în practica clinică.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Testul serologic este recomandat ca metodă de primă linie diagnostică pentru pacienții cu factori de risc pentru gastrita cronică atrofică și pentru cancerul gastric.
2. Pacienții cu test serologic pozitiv pentru gastrita cronică atrofică, asociați cu factori de risc pentru gastrită atrofică și pentru cancer gastric, pacienții după examenul endoscopic standard, cu sau fără stigmat pentru atrofie de mucoasă gastrică, asociați cu test serologic pozitiv pentru gastrita cronică atrofică, necesită evaluare endoscopică la nivel expert cu evaluarea cartografiată a *pattern*-ului foveolar și vascular al mucoasei gastrice, biopsiere metodică în sistem OLGA și OLGIM, și target-biopsie din zonele cu stigmat endoscopice pentru displazia epiteliului gastric de grad ușor, displazia epiteliului gastric de grad sever și neoplazii precoc.
3. Monitorizarea endoscopică și histologică metodică, cu documentarea imagistică cartografiată, este recomandată pentru gastritele cronice atrofice și pentru metaplazie intestinală pe fon de atrofie a mucoasei gastrice.
4. Neoplaziile precoc și focarele de displazie pe fundal de mucoasă gastrică atrofică necesită confirmare histologică și tratament endoscopic intervențional.
5. Concomitent cu testul serologic este recomandată determinarea anticorpilor și antigenul pentru *H.pylori*, iar în timpul examenului endoscopic – efectuarea testului ureazic rapid pentru

H.pylori, prezența căruia se recomandă de determinat și în cadrul evaluării histologice a biopstatelor mucoasei gastrice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Adamu M., Weck M., Gao L., Brenner H. Incidence of chronic atrophic gastritis: systematic review and meta-analysis of follow-up studies. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25(7): 439-448.
2. Adamu M., Weck M., Rothenbacher D., Brenner H. Incidence and risk factors for the development of chronic atrophic gastritis: five year follow-up of a population-based cohort study. *Int J Cancer.* 2011; 128(7): 1652-1658.
3. Al-Nuaimya W.M., Faisalb H.M. Endoscopical and Histopathological Interpretation of Gastritis in Nineveh Province. *Ann Coll Med Mosul.* 2019; 41(1): 28-35.
4. Amal H., Leja M., Funka K., Skapars R., Sivins A., Ancans G. et al. Detection of precancerous gastric lesions and gastric cancer through exhaled breath. *Gut.* 2016; 65(3): 400-407.
5. Ang T., Pittayanon R., Lau J., Rerknimitr R., Ho S., Singh R. et al. A multicenter randomized comparison between high-definition white light endoscopy and narrow band imaging for detection of gastric lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 27(12): 1473-1478.
6. Antoș D., Enders G., Rieder G., Stolte M., Bayerdörffer E., Hatz R. Inducible nitric oxide synthase expression before and after eradication of *Helicobacter pylori* in different forms of gastritis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2001; 30(2): 127-131.
7. Bang C.S., Lee J.J., Baik G.H. Diagnostic performance of serum pepsinogen assay for the prediction of atrophic gastritis and gastric neoplasms: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(4): e14240.
8. Bang C.S., Lee J.J., Baik G.H. Prediction of Chronic Atrophic Gastritis and Gastric Neoplasms by Serum Pepsinogen Assay: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy. *J Clin Med.* 2019; 8(5): E657.
9. Banks M., Graham D., Jansen M., Gotoda T., Coda S., di Pietro M. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut.* 2019; 68(9): 1545-1575.
10. Bodrug N., **Botezatu A.**, Antonova N., Luca E., Botnari C., Braniște C. et al. Rolul clasificării OLGA în gastrita cronică atrofică. *Info-Med.* 2016; (2): 49-52.
11. Cha J.H., Jang J.S. Clinical correlation between serum pepsinogen level and gastric atrophy in gastric neoplasm. *Korean J Intern Med.* 2020; 35(3): 550-558.
12. Cheung K.S., Leung W.K. Risk of gastric cancer development after eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastrointest Oncol.* 2018; 10(5): 115-123.
13. Crafa P., Russo M., Miraglia C., Barchi A., Moccia F., Nouvenne A. et al. From Sidney to OLGA: an overview of atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018; 89(8-S): 93-99.
14. Dinis-Ribeiro M., Areia M., de Vries A., Marcos-Pinto R., Monteiro-Soares M., O'Connor A. et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy.* 2012; 44(1): 74-94.

- 15.Domşa T., Gheban D., Rădulescu A., Borzan C. Cercetări preliminare privind infecția cu *Helicobacter pylori* la copii spitalizați proveniți din Nord-Vestul României. *J.M.B.* 2018; (1): 32-37.
- 16.Dong Z., Zhang X., Chen X., Zhang J. Significance of Serological Gastric Biopsy in Different Gastric Mucosal Lesions: an Observational Study. *Clin Lab.* 2019. Disponibil la: <https://www.clin-lab-publications.com/eaop/download/3072> [accesat la 27.06.2020].
- 17.Friptuleac G., Bodrug N. Sănătatea ocupațională în programele de învățământ medical din Republica Moldova. *Revista Română de Medicina Muncii.* 2016; 67(1-2): p. 43-44.
- 18.Gawron A., Shah S., Altayar O., Davitkov P., Morgan D., Turner K. et al. AGA Technical Review on Gastric Intestinal Metaplasia-Natural History and Clinical Outcomes. *Gastroenterology.* 2020; 158(3): 705-731.
- 19.Ghidirim G., Misin I., Bodrug N., Istrati V. Fundamentare morfologică a tehnicilor contemporane de endoscopie digestivă avansată a joncțiunii esofago-gastrice. *Archives of the Balcan Medical Union.* 2016; 51: p. 20-28.
- 20.Hall S.N., Appelman H.D. Autoimmune Gastritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2019; 143(11): 1327-1331.
- 21.Kim D., Chung W. Accuracy of Endoscopic Diagnosis of Mild Atrophic Gastritis with *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Endosc.* 2018; 51(4): 310-312.
- 22.Kotelevets S.M., Chekh S.A. Serological Criteria for Mild, Moderate and Severe Atrophy in Atrophic Gastritis. *Biol Med.* 2015; 7(3): 1000235.
- 23.Lahner E., Carabotti M., Annibale B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in atrophic gastritis. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(22): 2373-2380.
- 24.Lahner E., Gianluca E., Galli G., Annibale B. Atrophic gastritis and pre-malignant gastric lesions. *Transl Gastrointest Cancer.* 2015; 4(4): 272-281.
- 25.Lee J., Kim N., Lee H., Oh J., Kwon Y., Choi Y. et al. Correlations among endoscopic, histologic and serologic diagnoses for the assessment of atrophic gastritis. *J Cancer Prev.* 2014; 19(1): 47-55.
- 26.Lee S.Y. Endoscopic gastritis, serum pepsinogen assay, and *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Intern Med.* 2016; 31(5): 835-844.
- 27.Marques-Silva L., Areia M., Elvas L., Dinis-Ribeiro M. Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 26(4): 378-387.
- 28.Martínez D., Otero W., Ricaurte O. A Case and Control Study of the OLGA System's Impact on Detection of Chronic Atrophic Gastritis in Colombia. *Rev Col Gastroenterol.* 2016; 31(4): 358-364.
- 29.Mezmale L., Isajevs S., Bogdanova I., Polaka I., Krigere A., Rudzite D. et al. Prevalence of Atrophic Gastritis in Kazakhstan and the Accuracy of Pepsinogen Tests to Detect Gastric Mucosal Atrophy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019; 20(12): 3825-3829.
- 30.Mihu I., Josan T. *Gastrita cronică la copil. Protocol clinic național.* Chișinău, 2017. 23 p.
- 31.Park Y., Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *J Cancer Prev.* 2015; 20(1): 25-40.
- 32.Piciu A., Gheban D., Dumitrașcu D. Valoarea diagnostică și prognostică a clasificării "OLGA" a gastritelor cronice. *Medicina Interna.* 2016; 13(1): 49-54.
- 33.Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R., Areia M., Leja M., Esposito G. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and

- Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019; 51(4): 365-388.
- 34.Quach D., Hiyama T. Assessment of Endoscopic Gastric Atrophy according to the Kimura-Takemoto Classification and Its Potential Application in Daily Practice. *Clin Endosc*. 2019; 52(4): 321-327.
 - 35.Quach D., Le H., Hiyama T., Nguyen O., Nguyen T., Uemura N. Relationship between endoscopic and histologic gastric atrophy and intestinal metaplasia. *Helicobacter*. 2013; 18(2): 151-157.
 - 36.Rugge M., Fassan M., Pizzi M., Farinati F., Sturniolo G., Plebani M. et al. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(41): 4596-4601.
 - 37.Shichijo S., Hirata Y. Characteristics and predictors of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(20): 2163-2172.
 - 38.Shin S., Kim J., Chun J., Yoon Y., Park H. Chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia surrounding diffuse-type gastric cancer: Are they just bystanders in the process of carcinogenesis? *PLoS One*. 2019; 14(12): e0226427.
 - 39.Su W., Zhou B., Qin G., Chen Z., Geng X., Chen X. et al. Low PG I/II ratio as a marker of atrophic gastritis: Association with nutritional and metabolic status in healthy people. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(20): e10820.
 - 40.Syrjänen K. Serum Biomarker Panel (GastroPanel®) and Slow-Release L-cysteine (Acetium® Capsule): Rationale for the Primary Prevention of Gastric Cancer. *EC Gastroenterology and Digestive System*. 2017; 3(6): 172-192.
 - 41.Syrjänen K., Eskelinen M., Peetsalu A., Sillakivi T., Sipponen P., Härkönen M. et al. GastroPanel® Biomarker Assay: The Most Comprehensive Test for *Helicobacter pylori* Infection and Its Clinical Sequelae. A Critical Review. *Anticancer Res*. 2019; 39(3): 1091-1104.
 - 42.Watari J., Chen N., Amenta P., Fukui H., Oshima T., Tomita T. et al. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol*. 2018; 20(18): 5461-5473.
 - 43.White J., Banks M. Identifying the pre-malignant stomach: from guidelines to practice. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020. Disponibil la: <http://tgh.amegroups.com/article/view/5866/pdf> [accesat la 27.06.2020].
 - 44.Yakirevich E., Resnick M. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013; 42(2): 261-284.

INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE

la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor la teza de doctor în științe medicale, cu tema: „*Manifestările clinice, serologice și morfologice la pacienții cu gastrită cronică atrofică*”, realizată în cadrul Disciplinei de Geriatrie și Medicina Muncii, Departamentul de Medicină Internă a dnei **Botezatu Adriana**, Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale**

1. **Botezatu A.**, Bodrug N. Chronic atrophic gastritis: an update on diagnosis. In: *Medicine and Pharmacy Reports* [Internet]. 2 Nov.2020 [cited 8 Nov.2020];. Available from: <https://medpharmareports.com/index.php/mpr/article/view/1887> DOI [10.15386/mpr-1887](https://doi.org/10.15386/mpr-1887)
2. **Botezatu A.**, Bodrug N., Istrate V., Scorpan A. Chronic atrophic gastritis - clinical-paraclinical correlations: cross-sectional study. In: *Scientific Collection «InterConf»*,(36): with the Proceedings of the 7th International Scientific and Practical Conference «Challenges in Science of Nowadays» (November 26-28, 2020) in Washington, USA; pp. 963-975. Available at: <https://interconf.top>. ISBN 979-1-293-10109-3 UDC 616.33-002.2: 616.33-006.6-091.8

- ✓ **articole în reviste din străinătate recenzate**

3. **Ботезату А. Н.**, Барба Д. В., Антонова Н. И., Бодруг Н. И. Предраковые заболевания и рак желудка. In: *Университетский терапевтический вестник*. 2020; 2(1): 52-54. ISSN 2713-1912.
4. Истрати В. Ф., Калинин Г. В., Скурту А. А., Мунтяну Д. И., Бодруг Н. И., **Ботезату А. Н.**, Скорпан А. П. Влияние висмута трикалия дицитрата на динамику стабильных метаболитов оксида азота у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. In: *Университетский терапевтический вестник*. 2020, 2(1): 58-59 ISSN 2713-1912.

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

5. **Botezatu A.** Clasificarea gastritelor cronice: actualități și discuții. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2020; 4(86): 71-78 ISSN 1729-8687.
6. **Botezatu A.** Leziunile precanceroase gastrice : definiție, clasificare, epidemiologie In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2020; 4(86): 79-84 ISSN 1729-8687.
7. **Botezatu A.**, Bodrug N., Istrate V. Precancerous gastric lesions: pathophysiology and symptomatology. In: *Mold Med J*. 2020; 63(5): 62-67. doi: 10.5281/zenodo.4018962.

- ✓ **articole în reviste de categoria C**

8. Bodrug N., **Botezatu A.**, Antonova N., Luca E., Botnari C., Braniște C., Spinu A. Rolul clasificării OLGA în gastrita cronică atrofică. In: *INFO-MED*. 2016; 2(28): 49-52. ISSN 1810-3936.
- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice internaționale**
 9. **Botezatu A.**, Bodrug N., Istrate V., Luca E., Barba D. Aspecte contemporane în gastrita cronică atrofică. Al XXXVI-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. In: *Journal of gastrointestinal and liver diseases*. Cluj-Napoca, România, 2016, vol. 25, supliment 2, pp. 80-81. ISSN 2457-3876.
 10. Luca E., Bodrug N., Istrate V., Barba D., **Botezatu A.** Vasele palisade – un reper endoscopic cert al joncțiunii esofago-gastrice. Al XXXVI-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. In: *Journal of gastrointestinal and liver diseases*. Cluj-Napoca, România, 2016, vol. 25, supliment 2, pp.116-117. ISSN 2457-3876.
 11. Istrate V., Bodrug N., Ungureanu S., Luca E., **Botezatu A.** Eficiența endoscopiei de magnificație în complex cu cromoendoscopia pentru diagnosticarea esofagului Barrett. Al XXXVI-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. In: *Journal of gastrointestinal and liver diseases*. Cluj-Napoca, România, 2016, vol. 25, supliment 2, pp.124-125. ISSN 2457-3876.
 12. **Botezatu A.** Actualități în leziunile precanceroase gastrice. Al XXXVIII-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. În: *JGLD*. Craiova, România, 2018, vol. 27, suppl. 2, p.113 ISSN 2457-3876.
 13. **Botezatu A.** The impact of premalignant gastric lesions and the role of noninvasive diagnosis in the early detection of gastric cancer = Impactul leziunilor precanceroase gastrice și rolul diagnosticului non-invaziv al acestora în depistarea precoce a cancerului gastric. In: Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 21-23 octombrie 2020: Abstract book. Chișinău: [s. n.], 2020, p. 187.
 - **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
 14. **Botezatu A.**, Istrate V., Barba D., Țurcanu Gh., Luca E., Ursu C., Zlatovcena A., Antonova N., Bodrug N. Metodă de diagnostic a stărilor precanceroase gastrice morfologic schimbate. Brevet de invenție S2020 0115. Data de depozit 2020.09.21.
 - **Participări cu comunicări la foruri științifice:**
 - ✓ **Internaționale**
 15. **Botezatu A.**, Bodrug N. Aspecte contemporane în gastrita cronică atrofică, *Iași, 2016 Conferința anuală a Universității de Medicină și Farmacie din Iași "Gr T.Popa" 04.03-06.03.2016.*
 16. **Ботезату А.Н.**, Истрати В.Н., Бодруг Н.И. (Молдова) «Предраковые заболевания и рак желудка» III Российский гастроэнтерологический конгресс с международным участием «ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ РОССИИ ОТ РОЖДЕНИЯ ДО СТАРОСТИ (педиатрические, терапевтические, хирургические и медико-социальные аспекты)», Санкт-Петербург, 29-30 октября 2020, Россия.

✓ **naționale**

17. **Botezatu A.** Gastrita cronică atrofică: specificul evoluției și a patternului foveolar la vârstnici. Zilele USMF "Nicolae Testemițanu", octombrie, 2017.
18. **Botezatu A.** Actualități în leziunile precanceroase gastrice, Chișinău, 24-25 octombrie 2017, Congresul III de Medicină Internă.
19. **Botezatu A.** Actualități în gastrita atrofică ca leziune precanceroasă gastrică. Zilele USMF "Nicolae Testemițanu", octombrie, 2018.
20. **Botezatu A.** Elucidarea manifestărilor clinice, serologice și morfologice la pacienții cu gastrita cronică atrofică. Zilele USMF "Nicolae Testemițanu" octombrie, 2019.
21. **Botezatu A.** Impactul leziunilor precanceroase gastrice și rolul diagnosticului non-invaziv în depistarea precoce a cancerului gastric. Congres 75 ani a USMF "Nicolae Testemițanu", 21-23 octombrie, 2020.

• **Participări cu postere la foruri științifice:**

✓ **internaționale**

22. Bodrug N., Istrate V., Scorpan A., **Botezatu A.** Chromoendoscopy with acetic acid in the diagnosis of Barrett esophagus Simpozionul Centenarul Medicinii Interne Românești. Cluj-Napoca, 24-26 octombrie 2019.
23. Bodrug N., Istrati V., Istrate V., **Botezatu A.** Identificarea leziunilor premaligne – un pas important în prevenirea cancerului gastric Simpozionul Centenarul Medicinii Interne Românești. Cluj-Napoca, 24-26 octombrie 2019.
24. Bodrug N., Botezatu A., Istrate V. Identifying precancerous lesions – an important step in gastric cancer prevention. Reuniunea Societății Române de Neurogastroenterologie. Iași, 07-09 noiembrie 2019.

✓ **naționale**

25. **Botezatu A.,** Bodrug Nicolae Aspecte contemporane în gastrita cronică atrofică. Zilele USMF "Nicolae Testemițanu", octombrie 2017

BOTEZATU Adriana

**MANIFESTĂRILE CLINICE, SEROLOGICE ȘI MORFOLOGICE
LA PACIENȚII CU
GASTRITĂ CRONICĂ ATROFICĂ**

**321.01 – BOLI INTERNE
(GASTROENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE)**

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 12.04.2021

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Hârtie offset. Tipar digital.

Tiraj 100 ex.

Coli de tipar: 1,5

Comanda nr. 223
