

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

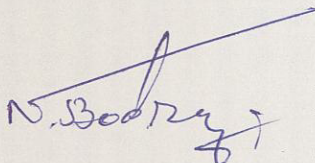
C.Z.U: 616.33-002.27-07(043.2)

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

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

**Teză de doctor în științe medicale**

**Conducător științific:**



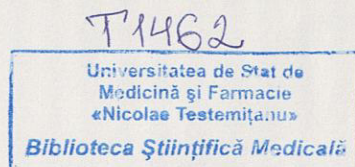
**Bodrug Nicolae,**  
doctor habilitat în științe medicale,  
profesor universitar

**Autor:**



**Botezatu Adriana**

**Chișinău, 2021**



© BOTEZATU Adriana, 2021

## CUPRINS

<b>LISTA ABREVIERILOR</b>	4
<b>INTRODUCERE</b>	5
<b>1. ASPECTE CONTEMPORANE PRIVIND DIAGNOSTICUL ȘI PROGNOSTICUL GASTRITEI CRONICE ATROFICE</b>	10
1.1. Definiția, clasificarea și epidemiologia gastritei cronice atrofice	10
1.2. Fiziopatologia și simptomatologia gastritei cronice atrofice	16
1.3. Metodele contemporane de diagnostic precoce al gastritei cronice atrofice	23
<b>2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU</b>	33
2.1. Caracteristica generală a metodologiei de cercetare	33
2.2. Caracteristica generală a loturilor de studiu	36
2.3. Metode de investigație și criterii de diagnostic	37
2.4. Metode de procesare statistică a rezultatelor	41
<b>3. MANIFESTĂRILE CLINICO-PARACLINICE ÎNREGISTRATE LA PACIENȚII CU GASTRITĂ CRONICĂ ATROFICĂ ÎN FUNCȚIE DE TIPUL MORFOLOGIC AL LEZIUNII</b>	46
3.1. Particularitățile clinice, serologice și morfologice la pacienții cu gastrită cronică atrofică, fără metaplazie intestinală și fără displazia epiteliului gastric (sublotul 1)	46
3.2. Particularitățile clinice, serologice și morfologice la pacienții cu gastrită cronică atrofică și metaplazie intestinală (sublotul 2)	55
3.3. Particularitățile clinice, serologice și morfologice la pacienții cu gastrită cronică atrofică și displazia epiteliului gastric (sublotul 3)	66
3.4. Analiza comparativă a particularităților clinice, serologice și subloturile de studiu	77
<b>4. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE</b>	103
<b>CONCLUZII GENERALE</b>	124
<b>RECOMANDĂRI PRACTICE</b>	125
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	126
<b>ANEXE</b>	142
Anexa 1. Chestionar clinic structurat de estimare a manifestărilor clinice, serologice și morfologice la pacienții cu gastrită cronică atrofică	142
Anexa 2. Acte de implementare	145
Anexa 3. Protocolul de biopsiere a clasificării OLGA/OLGIM	147
Anexa 4. Clasificarea endoscopică a gastritei cronice atrofice după Kimura-Takemoto	148
Anexa 5. Scala vizuală a clasificării OLGA a gastritelor cronice	150
Anexa 6. Scala vizuală a clasificării OLGIM a gastritelor cronice	151
<b>LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE</b>	152
<b>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII</b>	155

## LISTA ABREVIERILOR

<b>AMG</b>	-	atrofia mucoasei gastrice
<b>CG</b>	-	cancer gastric
<b>DEG</b>	-	displazia epiteliului gastric
<b>EDS</b>		endoscopie digestivă superioară
<b>FR</b>	-	factori de risc
<b>G-17</b>	-	gastrina 17
<b>GCA</b>	-	gastrită cronică atrofică
<b>HGD</b>		displazia epiteliului gastric de grad înalt
<b>HP</b>	-	Helicobacter pylori
<b>HP-IgG</b>	-	anticorpi Helicobacter pylori IgG
<b>IMSP</b>	-	Instituția Medico-Sanitară Publică
<b>IP USMF</b>	-	Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
<b>iNOS</b>	-	nitric oxid sintaza inducibilă
<b>IPP</b>	-	inhibitorii pompei de protoni
<b>LGD</b>	-	displazia epiteliului gastric de grad scăzut
<b>MI</b>	-	metaplazie intestinală
<b>NO</b>	-	oxidul nitric
<b>NS</b>	-	nesemnificativ
<b>NPV</b>	-	valoarea predictivă negativă
<b>OLGA</b>	-	Operative Link on Gastritis Assessment
<b>OLGIM</b>	-	Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment
<b>PG</b>	-	pepsinogen
<b>PGR</b>	-	raportul PG-I/II
<b>PPV</b>	-	valoarea predictivă pozitivă
<b>SPEM</b>	-	polipeptidul spasmolitic ce exprimă metaplazia
<b>SRA</b>	-	specii reactive de azot
<b>SRO</b>	-	specii reactive de oxigen

## INTRODUCERE

**Actualitatea și importanța problemei cercetate:** Deși în ultimul secol incidența CG a scăzut semnificativ, în special în țările occidentale, parțial din cauza eradicării eficiente și reducerii prevalenței HP, maladia este încă una dintre principalele cauze de deces prin cancer la nivel mondial [39, 40, 63, 110, 150, 225]. 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) [3, 104, 158, 207, 215, 223]. În România, cancerul gastric este a 6-a localizare malignă la ambele sexe, cu o incidență de 5,2% [156]. Doar 1-3% dintre persoanele infectate cu HP dezvoltă CG [225].

Chiar dacă depistarea și tratamentul precoce sunt posibile, majoritatea cazurilor de CG sunt diagnosticate în stadiu avansat, ceea ce rezultă într-o rată de supraviețuire de 5 ani de circa 20-30% în marea majoritate a regiunilor [101, 133, 135, 166, 169, 223]. Din acest motiv decelarea grupurilor de risc pentru dezvoltarea CG (pacienții cu leziuni precanceroase – GCA, MI, DEG) și supravegherea atentă a acestora este o prioritate în vederea creșterii ratei depistării precoce și, implicit, a scăderii mortalității și morbidității secundare a acestei patologii [21, 39, 40, 93, 150, 152, 237]. Diagnosticul precoce al CG are un prognostic favorabil după rezecția endoscopică (rezecția endoscopică de mucoasă sau disecția endoscopică de submucoasă) [13, 27, 56, 121], ratele de supraviețuire de 5 ani atingând 90-95% la nivel global [3, 126, 152].

EDS cu prelevarea probelor bioptice este ”standardul de aur” pentru diagnosticul CG și al leziunilor precanceroase gastrice, 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 [14, 83, 94, 115, 124, 142, 179]. Pentru *screening*-ul populațional în scopul depistării CG precoce, programele endoscopice extensive au arătat eficacitate în țările cu prevalență înaltă a CG [1, 44, 78, 90, 142, 145]. Evaluarea endoscopică în Japonia a crescut până la 50% rata de rezecție în stadiu incipient și a redus mortalitatea prin CG cu 47% [11, 44, 78, 90]. Cu toate acestea, *screening*-ul endoscopic nu este rentabil în regiunile cu incidență scăzută a CG, unde este recomandat *screening*-ul în trepte sau individualizat în funcție de prevalența FR ai CG [11, 44, 78].

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 [14, 194]. MI, considerată ca ”teren de cancerizare” în mucoasa gastrică, iar

glandele intestinale furnizează substratul celular pe care se dezvoltă DEG (definită în prezent conform clasificării Viena neoplazie intraepitelială sau neoplazie gastrică non-invazivă). Astfel, MI este un precursor al DEG de grad scăzut, care se transformă în DEG de grad înalt și carcinom gastric [13, 40, 101, 158].

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 [12, 13, 18, 19, 40, 166, 208, 220]. 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 [44, 152].

Cu excepția diagnosticului endoscopic cu inspecție vizuală sau diagnosticului histologic folosind sistemele de stadializare OLGA și OLGIM pentru GCA sau MI, testul seric de PG, în primul rând combinația concentrației de PG-I și valorii PGR, este un biomarker non-invaziv, care reflectă starea morfologică și funcțională (secretorie) a mucoasei gastrice, prezice GCA și neoplasmul gastric [11, 12, 28, 169, 195, 213]. Deși au fost sugerate diverse valori [95, 208],  $PG-I \leq 70$  ng/ml și  $PGR \leq 3$  au fost acceptate pe scară largă în calitate de predictor ai GCA sau CG. Testarea serică a PG și o combinație a PG, G-17 și HP-IgG sunt instrumente de *screening* fiabile non-invazive, denumite și "biopsie gastrică serologică", pentru a detecta pacienții cu risc crescut de GCA, care vor beneficia în primul rând de examen endoscopic cu biopsii și examen histologic [11, 12, 28, 55, 100, 111].

Cu toate acestea, multe aspecte ale GCA rămân să fie elucidate în studiile ulterioare: definirea mai exactă a sindromului clinic și grupurilor clinice aferente asociate cu GCA; definirea mai exactă a criteriilor de diagnostic specifice pentru GCA multifocală asociată infecției cu HP; evaluarea prevalenței GCA, în special cea cu localizare în corpul gastric, care posedă un risc mai mare de dezvoltări neoplazice; definirea mai exactă a managementului optim pentru a preveni și trata deficiențele de micronutrienți asociate cu GCA; definirea mai exactă a managementului optim pentru tratamentul simptomelor dispeptice asociate cu GCA; stratificarea pacienților care prezintă FR (istoric familial pentru CG, *pattern* autoimun, MI, OLGA/OLGIM III-IV) asociați cu complicații neoplazice pe termen lung pentru a optimiza și limita sarcina supravegherii endoscopice [23, 101, 111, 229]. În plus, până în prezent există dovezi limitate privind prezentarea clinică a GCA asociată infecției cu HP, privind corectitudinea și performanța testelor serologice, eficacitatea cărora rămâne controversată pentru depistarea AMG [12, 49, 83, 111, 139, 213].

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 endoscopică 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 [14, 64, 67, 68, 69] și de peste hotare [11, 129, 166, 197, 211]. Pentru cercetarea și soluționarea problemelor abordate în teză am utilizat metodele: epidemiologic analitic, istoric, clinic, anamnestic, paraclinic, statistic, matematic, de monitorizare și evaluare.

Lucrarea reprezintă un studiu clinic transversal de cohortă, bazat pe: 1) aprecierea modificărilor endoscopice ale mucoasei gastrice și 2) evaluarea particularităților clinice, serologice și morfologice la pacienții cu GCA. Eșantionul cercetat a inclus 3 subloturi comparabile de pacienți cu GCA, selectate randomizat în baza unui chestionar clinic structurat, special elaborat. Toți pacienții au fost supravegheați și tratați similar, personal de către autor, la aceleași intervale de timp, până la încheierea studiului. Criteriile de evaluare nu au fost modificate pe parcursul cercetării.

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

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

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

Cercetările au fost realizate în secția Boli Interne și Laboratorul Instituției Medico-Sanitare Publice Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale. Endoscopia digestivă superioară cu prelevarea biopsiei a fost realizată în Laboratorul de endoscopie digestivă avansată (LEDA) al Centrului Medical „Excellence”, biomarkerii GastroPanel au fost



determinați la Centrul Medical și Laborator Eurolab, examenul histologic al speci­menelor de biopsie a fost efectuat la ICS Laboratorul Medical Synevo S.R.L.

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. La subiectul tezei au fost publicate 13 lucrări științifice, inclusiv 3 articole fără coautori și 8 articole în ediții recenzate, 1 brevet de invenție 11 participări active cu comunicări și postere la foruri științifice internaționale și naționale.

# 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 [40, 75, 110, 140, 213, 225].

Perceperea actuală a AMG include două fenotipuri diferite: (1) dispariția evidentă a unităților glandulare asociate cu expansiuni fibrotice în *lamina propria* – masă glandulară redusă fără modificări ale epitelului 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) [13, 14, 49, 136, 168, 172].

Este demonstrat că atrofia gastrică apare în rezultatul proceselor autoimune în mucoasa gastrică și în cazul persistenței îndelungate a HP [40, 106, 110, 136, 225].

MI reprezintă înlocuirea epitelului glandular gastric cu epiteliu intestinal. DEG este o leziune precanceroasă directă cu o combinație de trei anomalii morfologice de bază: (1) atipie epitelială (variație în dimensiune, formă și orientare a celulelor epiteliale) fără invazie în profunzime, (2) pierderea angajamentului epitelial nativ și (3) arhitectură glandulară dezorganizată [40, 49, 106, 110, 225].

**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 curbura mică de la mijlocul corpului gastric) și (4) GCA severă (pangastrită) [40, 111, 156]. 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 [152].

Există câteva sisteme de clasificare pentru MI [3, 70, 82, 93, 97, 152], cea mai utilizată clasificare este clasificarea Jass și Filipe din 1981 [152]. Conform acesteia, MI se clasifică histologic în „completă“ (tip I – enterică) sau „incompletă“ (tip II – colonică). Caracteristica MI complete este detectarea celulelor caliciforme mucin-productive, celulelor Panet și celulelor absorbante ale epitelului intestinului subțire în epiteliul gastric. În MI incompletă epiteliul gastric este aproape în întregime compus din celule ale intestinului gros (celule caliciforme și non-absorbante columnare) [87, 97, 101, 134, 177, 217].

În literatura de specialitate [40, 70, 97, 101, 110, 138], a fost descris al treilea model de MI, cunoscut sub numele de SPEM. Acest tip de MI reprezintă un răspuns fiziologic de vindecare al leziunilor acute, însă, în cazul prejudiciului persistent și inflamației cronice, aceste linii metaplastice reparative pot evolua în leziuni preneoplazice (metaplazice și displazice

proliferative și de auto-reînnoire), care predispun la dezvoltarea CG. SPEM, spre deosebire de metaplazia intestinală, se dezvoltă în corpul gastric și fornix, este puternic asociat infecției cu HP și CG precoce [40, 70, 97, 101, 110, 138]. SPEM apare pe fundalul apoptozei celulelor parietale gastrice (atrofia celulelor acido-productive) [31, 87, 138, 217, 225] și este o leziune precanceroasă pentru dezvoltarea tipului neintestinal de cancer al corpului și părții proximale a stomacului [40, 101].

Clasificarea revizuită a neoplaziilor epiteliale gastrointestinale (Viena, 2002) include: (1) negativ pentru neoplazie, (2) neoplazie indefinită, (3) neoplazia mucoasei de grad scăzut (adenom/displazie de grad scăzut), (4) neoplazia mucoasei de grad înalt (adenom/displazie de grad înalt, carcinom non-invaziv, suspiciune de carcinom invaziv, carcinom intramucozal) și (5) invazia carcinomului la nivelul submucoasei [198].

**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. În plus, rezultatele existente sunt greu de comparat din cauza diferențelor metodologice între studii privind eşantioanele incluse, definiția și criteriile de diagnostic utilizate [1, 2, 13, 7, 111, 152]. Cu toate acestea, epidemiologia leziunilor premaligne gastrice este importantă datorită relației acestora cu CG și necesitatea perfecționării strategiilor de *screening* și supraveghere [66, 99, 118, 237].

*Prevalența infecției cu Helicobacter pylori.* Infecția cu HP este diagnosticată în mediu la 50% (5-80% în populația generală pe glob) [53, 141, 156, 201, 202, 222]. Expresia simptomelor provocate de prezența îndelungată a infecției cu HP pe mucoasa gastrică este determinată în rată diferită. Portajul HP rămâne discutabil în literatura de specialitate [40, 53, 107, 156, 201, 222].

Prevalența infecției cu HP corelează cu nivelul socio-economic: un indicator mai crescut în țările în curs de dezvoltare (85-90%) și mai redus în țările dezvoltate (30-35%) [7, 40, 107, 163, 165, 184]. În Republica Moldova, prevalența infecției cu HP este de 74% la nivel de populație generală și de 61,8% la pacienții cu afecțiuni gastrice cronice [57, 186]. Se estimează că 60-70% din populația generală a României este infectată. Într-un studiu din 1994, efectuat la Cluj-Napoca, s-a obținut o prevalență de 62%, alt studiu efectuat la Timișoara în 2003 a obținut o prevalență de 68,5% (73,5% pentru bărbați, semnificativ mai mare decât cea de 63,8% pentru femei), în cadrul proiectului HELICOPAT-EPID, desfășurat la Cluj-Napoca în perioada 2006-2008, prevalența a fost de 59% [154].

*Prevalența gastritei cronice atrofile* 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 [29, 107, 111, 139, 143]. 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 [13, 106, 152, 188, 219, 223]. Studiile efectuate în zonele cu incidență mare a GCA (Japonia, China) au prezentat o prevalență cuprinsă între 33% și 84% [13, 106, 223]. Ratele mai mari ale prevalenței GCA în țările asiatice pot fi justificate prin riscul mai mare de CG în aceste zone și definiția diferită în diagnosticul GCA între țările occidentale și asiatice. În țările asiatice diagnosticul GCA a inclus toate leziunile atrofile, indiferent de localizarea în mucoasa gastrică (antru și/sau corp), iar în majoritatea studiilor efectuate în țările occidentale, diagnosticul GCA a inclus doar pacienții cu atrofia mucoasei corpului gastric (GCA limitată la corpul gastric sau GCA multifocală) [110, 111].

Studiile serologice efectuate în diferite părți ale lumii au raportat o prevalență a GCA de până la 27%. Conform unei analize sistematice a literaturii, prevalența la nivel mondial a GCA, determinate în baza examenelor serologice, a constituit 23,9% în populația generală și 27,0% în loturi selectate, iar în baza examenelor histologice a biopsiilor – 33,4% și 31,6%, respectiv. Creșterea prevalenței GCA cu vârsta a fost relevată în studiile serologice și confirmată ulterior în studiile histologice de amploare. Comparativ cu vârsta sub 40 de ani, prevalența GCA (bazată pe examen histomorfologic sau examen serologic) este de 2 ori mai mare la subiecții cu vârsta peste 40 de ani și de 4 ori mai mare la cei cu vârsta peste 60 ani [110, 111, 128].

Datele epidemiologice privind GCA, definită serologic, depinde în mare măsură de valorile-prag utilizate [117, 139]. Prevalența GCA ( $PGR < 3$ ) a fost de 5,3% într-o populație chineză sănătoasă [195]. Prevalența GCA ( $PG-I < 30 \mu g/L$  sau  $PGR < 3,0$ ) într-un eșantion de populație, format din 1644 de participanți în vârstă de 25-78 de ani, a fost de 7,6% și creștea semnificativ concomitent cu vârsta (de la 2,6% la vârsta de 25-44 ani până la 11,5% la vârsta 65-78 de ani) [143].

*Incidența gastritei cronice atrofile.* Există puține date privind ratele de incidență a GCA deoarece majoritatea studiilor realizate au fost transversale. O revizuire sistematică, care a inclus 14 studii longitudinale publicate între anii 1988 și 2008, a prezentat un spectru larg al ratelor de incidență anuală a GCA (0-10,9%), diagnosticată prin examen histologic sau prin determinarea PG serice, asociate infecției cu HP și o incidență constantă (sub 1%) la pacienții HP-negativi. Această diversitate a incidenței GCA poate fi explicată prin diferențele metodologice ale

studiilor și setările clinice particulare în care au fost diagnosticați pacienții [1, 106, 110, 111, 152].

În două studii de cohortă bazate pe endoscopie, realizate în populații cu risc crescut de CG în Columbia și în Estonia, incidența anuală a GCA a fost de 7,1% (în corpul și antrul gastric simultan) și de 1,9% (în corpul gastric). În alte două studii în Japonia, în care au fost utilizate diferite definiții bazate pe PG serici, incidențele anuale ale GCA au fost de 2,7% (PG-I $\leq$ 70 ng/ml sau PGR $\leq$ 3) și 1,3% (PG-I $\leq$ 50 ng/ml sau PGR $\leq$ 3) [2].

Un studiu, realizat în Germania care a cuprins 5.229 de femei și bărbați cu vârsta de 50-74 de ani la momentul inițial, a evaluat incidența GCA în baza rezultatelor examenului serologic (PG-I $<$ 70 ng/ml și PGR $<$ 3). În total, au fost diagnosticate 58 (1,1%) de cazuri de GCA, ceea ce corespunde unei incidențe anuale de 0,2%. Incidența GCA de 5 ani a crescut concomitent cu vârsta de la 0,5% în grupul de vârstă 50-54 de ani până la 2,1% în grupul de vârstă 70-74 de ani. Seropozitivitatea infecției cu HP a fost puternic asociată cu incidența GCA [2].

Obținerea unei imagini coerente a epidemiologiei GCA și asocierii acesteia cu FR major (vârsta și infecția cu HP) este puternic limitată datorită variației largi a definiției GCA bazate pe nivelele PG serici. Asocierea GCA cu FR major a fost puternic subestimată în studiile care s-au bazat exclusiv pe nivelul PG-I sau în studiile care au folosit o valoare-prag foarte scăzută a PGR. Întrucât diferite valori-prag sunt utile pentru aplicații clinice specifice, standardizarea definițiilor GCA, bazate pe PG, pentru studiile epidemiologice atât la nivel internațional cât și național sunt necesare pentru a obține comparabilitatea rezultatelor între studii. Determinarea concomitentă a nivelului seric de PG-II și de PG-I sunt importante pentru studierea asociației GCA cu FR și selectarea valorilor-prag este esențială [117].

*Prevalența metaplaziei intestinale gastrice.* O revizuire sistematică a mai multor studii din 29 de țări a relevat o variație largă a prevalenței MI în rândul persoanelor infectate cu HP – de la 3% în Argentina până la 55% în Noua Zeelandă. În țările care prezintă simultan o prevalență înaltă a infecției cu HP și incidență scăzută a CG. MI a fost relativ rară, aici intervine virulența tulpinilor de HP, profilul genetic, răspunsul la infecție, expunerea la factorii de mediu și stilul de viață [155].

Conform bazelor de date internaționale de biopsie gastrică, prevalența MI variază mult – de la 3,4% la 29,6%: Europa de Nord – 3,4%, America de Nord – 4,8%, Asia de Sud-Est – 6,5%, Asia de Sud – 9,5%, Asia de Vest – 14,1%, Australia – 16,0%, Europa de Vest – 16,6%, Europa de Sud – 17,5%, Europa de Est – 18,7%, Asia de Est – 21,0% și America de Sud – 23,9% [5, 66]. Prevalența cumulativă a MI, determinată prin biopsie gastrică la 897.371 de persoane, a fost

de 4,8% și variază în diferite studii de la 4,9% până la 19,1%. În conformitate cu ”Ghidul de management al MI” al Asociației Americane de Gastroenterologie, dovezile indirecte sugerează că MI este diagnosticată frecvent (prevalență de circa 5%) și este asociată cu un risc cumulativ de incidență a CG de 1,6% la 10 ani [66, 74].

Prevalența generală a MI la persoanele care au fost supuse EDS de rutină variază de la 13,8% până la 19% în Europa și este influențată de ratele de infecție cu HP, vârstă, fumat și anamneza eredo-colaterală agravată pentru CG [13, 223]. Un studiu retrospectiv, realizat în SUA printre 78.985 de pacienți cu EDS, a relevat o prevalență a MI de 7% [87].

Într-un studiu realizat în Olanda, MI a fost constatată mai frecvent la pacienții HP-pozitivi, comparativ cu pacienții HP-negativi (33,9% și 15,2%, respectiv;  $p < 0,001$ ). Vârsta medie a pacienților HP-pozitivi cu MI a fost de 64 de ani, în timp ce vârsta medie a pacienților HP-negativi cu MI a fost de 72 de ani ( $p < 0,005$ ). MI a fost prezentă la 55% dintre pacienții cu ulcer gastric și la 100% dintre pacienții cu adenocarcinom gastric de tip intestinal. Un studiu prospectiv japonez, cu o perioadă de supraveghere de 7,8 ani, a detectat MI la 37% pacienți HP-pozitivi și doar la 2% pacienți neinfecțați [13, 152].

*Prevalența leziunilor precanceroase gastrice.* Există mai multe studii privind analiza concomitentă a prevalențelor GCA și MI. Prevalența la nivel mondial a GCA în populația generală a fost de 33% (26-41%) în studii endoscopice cu biopsii ( $n=20.912$ ) și de 24% (19-29%) în studii serologice ( $n=51.886$ ), iar prevalența MI – de 25% (19-30%) ( $n=30.960$ ) [128]. La nivel populațional au fost constatate rate mai mari de prevalență a GCA în țările cu o incidență ridicată a CG (41,7 vs. 22,8% prin examen endoscopic și 39,1 vs. 9,8% prin examen serologic), la persoanele HP-pozitive (46,4 vs. 17,1% prin examen endoscopic și 37,2 vs. 9,7% prin examen serologic), la vârsta de 40 de ani și mai mult (47,9 vs. 21,6% prin examen endoscopic și 25,5 vs. 5,5% prin examen serologic). Pentru MI, în studiile endoscopice, comparativ cu analiza serologică, de asemenea, au fost constatate rate mai mari de prevalență în țările cu o incidență ridicată a CG (28,1 vs. 21,7%), la persoanele infectate cu HP (33,1 vs. 15,4%) și în vârstă de 40 de ani sau mai mult (32,5 vs. 11,1%) [128].

În funcție de localizare, ratele de prevalență au fost următoarele: GCA în antru 42,5% și GCA în corpul gastric 20,1%, GCA la bărbați a alcătuit 32-42,7% și GCA la femei – 28-38,1%. Prevalența MI în antru a constituit 28,6%, MI în corpul gastric – 21,2%, MI printre bărbați – 42,5% și MI printre femei – 32,7%. Prevalențele GCA și MI cresc semnificativ concomitent cu vârsta atât printre bărbați cât și printre femei, dar sunt mai mari la sexul masculin [128, 152].

Mai multe studii în țările cu incidență ridicată pentru CG au constatat că leziunile premaligne ale mucoasei gastrice (rezultate serologice) au o rată de prevalență mare în populația generală (GCA – 40,52-42,39%, GCA avansată – 13,33% și MI – 43,75%), comparativ cu alte studii recente realizate în alte state europene [118, 232].

Un studiu multicentric, realizat în Coreea de Sud pe un lot de 25.536 de subiecți asimptomatici, a relevat prin examen endoscopic prevalențe ale GCA și MI (27,1% și 7,1%, respectiv) semnificativ mai mici, comparativ cu cele estimate la examenul histologic [152].

Un studiu multicentric din Japonia (21 de centre din diverse zone cu 2.455 de persoane cu examen endoscopic) a constatat că prevalența GCA, determinată histologic și endoscopic, crește de la 9,4% la persoanele cu vârsta sub 20 de ani până la peste 70% la cei cu vârsta de 60 de ani și mai mult. Indicatorul a fost puternic asociat infecției cu HP: prevalența generală a GCA la persoanele cu HP a fost de 82,9%, comparativ cu 9,8% printre persoanele neinfectate. MI crește de la 2,5% la persoane cu vârsta sub 30 de ani până la 45% la persoane cu vârsta de 60 de ani sau mai mult și predomină printre persoanele HP-pozitive (43,1% și 6,2%). Astfel, studiul a confirmat asocierea puternică între GCA și MI cu HP. Infecția cu HP este un factor mult mai important decât vârsta în modificările cronologice ale mucoasei gastrice [165].

Un sondaj național, realizat în anul 2014 în Italia, a arătat că afecțiunile precanceroase gastrice (GCA cu sau fără MI), evaluate în baza examenului histopatologic, sunt prezente la 32,9% de pacienți cu sindrom dispeptic. GCA fără MI a fost diagnosticată la 10,0% și GCA cu MI la 22,9% de pacienți. GCA și/sau MI extinse, care implică atât mucoasa antrală, cât și cea a corpului gastric, a fost detectată la 3% pacienți, iar displazie de grad scăzut – la 0,4% pacienți. Infecția cu HP a fost prezentă în 34% cazuri, cu o frecvență mai înaltă în rândul pacienților cu GCA (44,7% și 30,6%;  $p=0,0001$ ) și cu MI (42,4% și 31,5%;  $p=0,003$ ), comparativ cu pacienții care nu prezentau aceste modificări histopatologice [112].

Prevalența leziunilor gastrice premaligne (GCA, MI și DEG) la persoane asimptomatice din populația generală occidentală, determinată prin examen endoscopic și histologic, este considerabilă – 9,3%. GCA a fost determinată în 0,8% cazuri, MI adițional GCA – în 7,1% cazuri și DEG adițional GCA – în 1,4% cazuri. Leziuni precanceroase apar cu o frecvență mai înaltă la persoanele cu vârsta peste 60 de ani: MI a fost prezentă la 2,3% dintre persoanele cu vârste cuprinse între 30 și 40 de ani, crescând până la 13,4% în grupul de vârstă 60-70 de ani [46].

De la 42 de pacienți cu diagnostic anterior de leziuni premaligne gastrice (GCA cu sau fără MI) au fost prelevate 479 probe de țesut pentru biopsie din 203 zone selectate ale mucoasei

gastrice. GCA a fost diagnosticată la 76% pacienți, inclusiv cu MI completă în 38% cazuri, cu MI incompletă în 57% cazuri și cu DEG în 2% cazuri [10].

În diferite studii se determină o rată de prevalență a HP de 30-41%, a GCA – de 6,7-34%, a MI – de 2,9-20%, a DEG de 5,8%, inclusiv a DEG de grad scăzut – de 1-5,8% printre pacienții cu simptome dispeptice [46, 162]. Prevalența DEG este de 0,5-3,75% în țările occidentale și de 9-20% în regiunile cu o incidență ridicată a adenocarcinomului gastric [198].

*Incidența cancerului gastric.* Numeroase studii, revizuri sistematice și meta-analize au cuantificat riscul CG la pacienții cu HP, GCA, MI și DEG [81, 87, 106, 107, 192]. Incidența cumulată a CG la 5, 10 și 20 de ani de la depistarea infecției cu HP a fost de 0,37%, 0,5% și 0,65%, respectiv [102]. Ratele anuale de progresie ale GCA la CG ajunge la 1,8%, ale MI – la 10% și ale DEG – la 73% [87, 106, 107].

În general, HP recunoscut ca principala cauză a CG, este clasificat ca fiind factor cancerigen de clasa I și explică aproximativ 89% din cazuri de CG la nivel mondial [57, 107, 111, 143, 166, 171]. Incidența CG la pacienții cu GCA și MI este mică [3, 107, 177, 217], însă crește concomitent cu severitatea leziunii mucoasei gastrice [3, 33, 119, 158, 187]. Doar 1-3% dintre persoanele infectate cu HP dezvoltă CG [225].

Prevalența leziunilor premaligne gastrice este influențată de o serie de factori și prezintă diferențe geografice considerabile. Dezvoltarea acestor afecțiuni este strâns legată de infecția cu HP: incidența crește în țările cu o prevalență mai mare a infecției cu HP. Cu toate acestea, unele studii descriu regiuni cu o prevalență scăzută a CG și a leziunilor premaligne gastrice, în pofida unui nivel ridicat al infecției cu HP [44, 182].

CG se dezvoltă constant după secvența gastrită non-atrofică-GCA-MI-DEG-CG, declanșată și condusă de infecția cu HP, fiind principala cale de dezvoltare a CG de tip intestinal. Pe lângă inducerea secvenței cancerigene, inflamația gastrică indusă de HP duce la dezvoltarea directă a cancerului, în special la leziuni difuze, uneori trecând nesimțit prin etapele intermediare de GCA cu MI [13, 101, 158, 204, 213].

## **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. Conform acestei cascade bine definite de



condiții premaligne sau leziuni, CG se dezvoltă ca urmare a unei progresări graduale. Primul pas real în cascada precanceroasă este de la mucoasa gastrică normală la o inflamație cronică activă asociată infecției cu HP, care poate persista (gastrită cronică non-atrofică fără pierderea glandelor) sau poate avansa spre GCA, inițial ușoară, apoi moderată și severă. Următorii pași sunt: MI (inițial „completă” și apoi ”incompletă”) și DEG, inițial de grad scăzut și apoi de grad înalt. CG este ultimul pas în această cascadă cu mai multe trepte, declanșată de afecțiuni inflamatorii cronice (în special de infecția cu HP) [15, 66, 101, 105, 158, 179, 186]. Cascada Correa este implicată în circa 50% din cazurile de CG, preponderent în tipul intestinal de CG [204].

*Infecția cu Helicobacter pylori.* HP se localizează în stratul mucos de-a lungul suprafeței epitelului gastric și în lumenul foveolelor gastrice, fiind uneori prezent și în ducturile glandulare profunde. Pacientul răspunde la prezența bacteriei prin activarea limfocitelor B și T, urmată de infiltrarea epitelului gastric și a laminei propria cu celule inflamatorii polimorfonucleare și mononucleare, care fagocitează bacteria. Eliberarea produșilor toxici bacterieni și inflamatori produce leziuni ale celulelor epiteliale gastrice, care evoluează spre atrofie. Unele unități glandulare dezvoltă epitelii regenerativ de tip intestinal. Alte glande sunt înlocuite de țesut fibros provenit din expansiunea laminei propria. Pierderea glandelor corpului gastric produce modificări funcționale și pierderea capacității mucoasei gastrice de a secreta acid, pepsină și factor intrinsec favorizant creșterii pH-ului gastric. Există o corelație bună, dar nu completă, între severitatea AMG și depresia funcției gastrice [183].

HP în majoritatea cazurilor este reprezentat în 3 tipuri majore: tip 1 – foarte contagios, au gena care codifică antigenul CagA și antigenul VacA, tip 2 – de tranziție, care exprimă antigenul CagA independent de antigenul VacA sau vice-versa și tip 3 – cu rezistență scăzută, care nu exprimă nici unul și nici alt antigen [163].

Gastrita asociată infecției HP progresează pe două modele topografice care au consecințe clinico-patologice diferite. Primul model, frecvent în țările vestice, este reprezentat de GCA antrală. Ulcerul peptic se suprapune, primordial, peste acest tip de leziune [183]. Al doilea model este reprezentat de GCA multifocală, favorizată de tulpinile HP CagA-pozitive, implică regiunile corporeală, fundică și antrală, cu rate înalte de asociere a MI și evoluție spre CG. Acest model este cu o frecvență mai înaltă în țările în curs de dezvoltare și în Asia [7, 80, 183]. În medie, circa 50% dintre persoanele infectate cu HP vor dezvolta GCA de un anumit grad sau tip în timpul vieții [98, 107, 129, 182, 216, 235].

Există și alte condiții clinice, de mediu și genetice care sunt FR importanți pentru progresarea MI la CG. GCA nu este evoluția naturală spre îmbătrânire, în majoritatea cazurilor este rezultatul infecției cu HP, iar MI este cauzată atât de procesul de îmbătrânire, cât și de infecția cu HP. Un risc scăzut de MI printre femeile HP-negative poate explica parțial prevalența mai mică a CG la femei, comparativ cu bărbații [41, 58, 101, 165]. Este bine documentat că expunerea pe termen lung la infecția cu HP este un FR pentru dezvoltarea, agravarea și progresarea leziunilor precanceroase (GCA și MI). Tulpinile HP CagA-pozitive sunt asociate cu creșterea prevalenței și severității GCA și MI [58, 134, 165, 231].

A fost constatat că factorii bacterieni sunt FR importanți pentru GCA, iar factorii de mediu și de gazdă sunt mai importanți pentru MI [58, 134, 165, 231]. Aceștia includ vârsta, sexul masculin, ulcerul gastric, refluxul biliar, gradul sever de inflamație gastrică acută și cronică, fumatul, consumul de alcool, dieta cu conținut redus de fructe, legume și vitamina C și un aport ridicat de sare [70, 87, 88, 97, 165].

Un FR-cheie al inflamației cronice este eliberarea în cantități mari a SRO și SRA, care sunt asociate cu daune ale ADN-ului și rate crescute de mutații. Studiile anterioare au arătat că SRO și SRA, secretate de celulele inflamatorii și epiteliale, pot provoca deteriorarea oxidativă și nitrativă a ADN-ului, inclusiv producerea oxidului nitric (NO) – o substanță mutagenă cunoscută derivată din iNOS. Deteriorarea componentelor celulare are ca rezultat creșterea mutațiilor, dereglarea funcțiilor enzimelor și proteinelor importante din țesuturile premaligne, contribuind astfel la procesul de carcinogeneză multistadial și multifactorial [86, 101, 152, 214].

NO este o importantă moleculă de semnalizare intracelulară și intercelulară implicată în reglarea diverselor mecanisme fiziologice și fiziopatologice în sistemul cardiovascular, nervos și imunologic. Conform unor date experimentale, în mod normal, NO este implicat în reglarea fiziologică a microcirculației gastrice și integrității acesteia. NO este, de asemenea, o SRA care acționează ca agent citotoxic în procesele patologice, în special în tulburările inflamatorii, nu numai pentru microorganism, dar și pentru celule și țesuturi. Când generarea SRO și SRA depășește capacitatea antioxidantă a celulei, acestea au un rol important în lezarea celulelor și carcinogeneza mucoasei gastrice infectate cu HP. Concomitent cu deteriorarea oxidativă (SRO și SRA) a țesutului și ADN-ului cu modificarea proteinelor țintă, supraproducția NO în timpul inflamației cronice, inclusiv în infecția cu HP, crește secreția de histamină și formarea compușilor cancerigeni cu majorarea riscului de carcinogeneză (inițierea și progresarea CG) [9, 48, 54, 86, 144, 164]. Astfel, inflamația pe termen lung a mucoasei gastrice generează cantități semnificative de NO, care contribuie nu numai la deteriorarea nucleotidelor de bază în ADN și a

proteinelor, dar, prin hipermetilarea secvențelor promotor, conduce la modificări epigenetice în expresia genei și suprimarea activității genei [48, 86].

Progresele recente în cercetările de bază privind carcinogeneza asociată cu HP au explicat că NO derivat din iNOS are un rol crucial în procesul carcinogenezei gastrice. S-a raportat că expresia iNOS lipsește în mucoasa gastrică normală, crește la pacienții HP-negativi cu gastrită cronică și mult mai semnificativ la pacienții HP-pozitivi cu gastrită cronică. Această expresie este strâns legată de infiltrarea celulelor inflamatorii la nivelul mucoasei gastrice, modulează inflamația și modificările epiteliale. La pacienții HP-pozitivi, nivelurile ridicate a SRA în mucoasa gastrică contribuie la transformare neoplazică. O serie de activități pot contribui la efecte de modificare tumorală a NO, inclusiv lezarea ADN-ului și a proteinelor care repară ADN-ul, mutageneza endogenă, amplificarea procesului de angiogeneză și creșterea fluxului sangvin, inhibarea apoptozei cu supraviețuirea celulelor modificate genetic, activarea enzimei ciclooxigenaza-2 și suprimarea sistemului imunitar [86, 144, 214].

O expresie crescută a iNOS a fost observată în mucoasa gastrică umană inflamată (în celulele inflamatorii – polimorfonucleare, plasmatică, limfocite și macrofage), precum și în unele tumori gastrointestinale, ginecologice și ale sistemului nervos central. Se știe că infiltratul celular inflamator este generat în epiteliu și *lamina propria* a stomacului în timpul dezvoltării gastritei cronice, inclusiv gastritei cronice asociate cu HP. Rezultatele studiilor susțin ipoteza că infecția cu HP, îndeosebi tulpinile HP CagA-pozitive și anumite alele VacA-pozitive, induce expresia și activitatea iNOS și provoacă supraproducția de NO în mucoasa gastro-duodenală în scopul reglării procesului inflamator. NO este un factor al sistemului dependent de oxigen pentru protecția antivirală și antibacteriană. Astfel, NO, sintetizat în cantități excesive, are un rol esențial în procesele inflamatorii, însă acumularea excesivă a acestui metabolit în țesuturi determină efect toxic asupra celulelor, apar modificări distructive semnificative ale mucoasei gastrice, eroziuni și tulburări de regenerare, inclusiv MI. Cu toate acestea, cele mai recente studii au arătat că eradicarea HP determină o reducere semnificativă a expresiei iNOS [9, 32, 79, 86, 91, 164].

În tractul gastrointestinal, excesul NO agravează leziunile mucoasei. Stresul oxidativ și nitrozativ prelungit în GCA severă contribuie la dezvoltarea MI și DEG și, ulterior, la CG de tip intestinal [9, 79, 86, 91, 164, 175]. În mucoasa gastrică atrofică, asociată infecției cu HP, a fost constatată o creștere semnificativă a expresiei iNOS și a proteinelor modificate de NO, iar hipergastrinemia este o caracteristică a gastritei producătoare de iNOS, care are un risc sporit pentru carcinogeneză [144].

Evaluarea relației dintre stresul oxidativ și debutul precoce al CG, în special adenocarcinomul intramucozal slab diferențiat la tineri, a relevat o reducere semnificativă a expresiei iNOS în celulele canceroase, comparativ cu celulele non-canceroase, fapt care poate avea un rol important în carcinogeneza asociată gastritei cronice active indusă de HP [79, 161].

În plus, cercetările au detectat o expresie crescută a iNOS în mucoasa gastrică adiacentă locurilor infectate cu HP și în mucoasa gastrică non-canceroasă adiacentă țesutului canceros de tip intestinal. După eradicarea cu succes a HP expresia iNOS scade. Persistența MI, o leziune precanceroasă este, probabil, o sursă de inducție continuă a iNOS chiar și după eradicarea infecției cu HP [9, 164].

Așadar, infecția cu HP induce expresia iNOS în mucoasa gastroduodenală, element important în leziunile asociate infecției cu HP. Expresia iNOS, stimulată de HP și celulele inflamatorii, contribuie la mecanisme prin care HP determină diferite leziuni clinice (ulcer duodenal, ulcer gastric și gastrită cronică fără ulcer). Altă afecțiune importantă, asociată infecției cu HP, este CG. NO este genotoxic și mutagen, fapt care sugerează că supraproducția NO prin intermediul iNOS și SRO, derivate din polimorfoneutrofilele în mucoasa gastrică infectată cu HP, sunt implicate în carcinogeneza [91].

*Gastrita cronică atrofică.* GCA este o afecțiune prevalentă, consecința finală a unui proces inflamator care, în cele din urmă, duce la pierderea glandelor mucoase corespunzătoare cu reducerea funcției secretorii gastrice. Această modificare histologică poate fi urmarea unei reacții mediate autoimun și îndreptate spre celulele parietale sau poate fi asociată infecției cu HP [111, 166].

Din punct de vedere histopatologic, gastrita cronică este de două tipuri, non-atrofică și atrofică – forme și fenotipuri de gastrită care reprezintă de-a lungul vieții diferite etape ale aceleiași afecțiuni. GCA apare prin două mecanisme posibile: fie prin dispariția glandelor mucoasei gastrice și înlocuirea lor cu țesut fibrotic la nivelul laminei propria (GCA non-metaplastică), fie prin înlocuirea glandelor native cu structuri glandulare metaplastice (GCA metaplastică). Gastrita non-atrofică se caracterizează prin inflamație, fără atrofierea glandelor mucoasei sau apariția MI [156, 183].

În ultimele două decenii s-a constatat o schimbare largă a paradigmei de înțelegere a CG și a stărilor sale premaligne de la modelele histologice la descrieri moleculare tot mai exacte. În pofida progreselor recente, în înțelegerea moleculară și celulară a evenimentelor implicate în CG, puțin se știe despre modul în care leziunile premaligne gastrice contribuie la cancerogeneza [101].

Carcinogeneza CG de tip intestinal este un exemplu de afecțiune malignă cu o cascadă de leziuni precanceroase bine descrisă (Cascada Correa). AMG și MI conferă un risc ridicat pentru dezvoltarea CG, risc care crește concomitent cu severitatea leziunilor precanceroase, deoarece constituie fundalul în care se pot dezvolta DEG și adenocarcinomul gastric de tip intestinal, deși mecanismele moleculare responsabile de această progresare încă nu sunt bine înțelese. Din acest motiv, GCA și MI sunt considerate principalii precursori histologici, care cresc exponențial riscul de CG de tip intestinal. Însă, doar o proporție minoră de leziuni (cu excepția DEG) progresează spre cancer [40, 45, 110, 134, 158, 212, 217, 226]. Gradul de extindere și distribuția topografică a AMG sunt paralele cu riscul dezvoltării CG, fapt care permite teoretic aplicarea fie a metodelor non-invazive (serologice), fie a metodelor invazive (endoscopice/histologice) pentru cuantificarea AMG în scopul evaluării riscului de apariție a CG [131, 136, 212].

*Mecanismul de apariție a metaplaziei intestinale gastrice.* MI pe mucoasa gastrică nu are caracteristică de formă, poate fi reprezentată pe leziuni plane, pe leziuni circumscrise lejer subdenivelate și pe ariile de hiperplazii gastrice. Rolul primordial în concretizarea prezenței MI îl are analiza morfopatologică [40, 70, 71, 97, 110, 177].

Depistarea celulelor mucin producătoare prin histologia clasică cu hematoxilină și eozină și alcian blue este metoda confirmată a prezenței metaplaziei intestinale pe mucoasa gastrică ca atrofie prin substituție.

*Displazia epiteliului mucoasei gastrice.* Apariția epiteliului metaplazic, străin mucoasei gastrice, aflat sub acțiunea agresivă a factorului gastric acid și alimentar nedigerat, induce schimbări de evoluție a celulelor metaplaziate, iar apariția atipiei semnalează displazia. Displazia, conform clasificării de la Viena, la etapa contemporană se divizează în LGD ("low-grade dysplasia" - displazia epiteliului gastric de grad scăzut) și HGD ("high-grade dysplasia" - displazia epiteliului gastric de grad înalt) [13, 44, 71, 158, 198, 225].

DEG este o combinație de trei anomalii morfologice de bază: atipie epitelială fără dovezi de invazie tisulară (variație în dimensiune, formă și orientarea celulelor epiteliale), pierderea angajamentului epitelial nativ și o arhitectură glandulară dezorganizată. Variabilitatea reprezentării fiecărei dintre aceste modificări duce la diferite „grade” ale displaziei. În DEG de grad scăzut arhitectura tinde să fie conservată cu deformări minime (neregularitate ușoară a arhitecturii mucoasei), cu cripte înmugurite și ramificate, creștere papilară posibilă, MI cu număr de celule caliciforme și celule Paneth semnificativ reduse, atipie celulară ușoară, stratificare nucleară păstrată în partea inferioară a glandelor, fără a atinge suprafața luminală. În DEG de grad înalt apar modificări arhitecturale marcate (neregularitate severă a arhitecturii mucoasei), cu

cripte înmugurite și ramificate difuz, cu aspect vilos al mucoasei sau formarea de punți celulare intraluminale cu aspect cribriform al glandelor, creștere papilară posibilă, populație celulară ce constă numai din epitelii columnar, celulele caliciforme și Paneth fiind, de regulă, absente, atipie celulară severă, stratificarea nucleară tinde să se extindă la întreaga grosime a epiteliului [13, 44, 71, 110, 158, 198].

**Simptomatologia gastritei cronice atrofice.** Gastrita reprezintă inflamația mucoasei gastrice, cel mai adesea însoțită și de modificări structurale ale acesteia. Dispepsia este cea mai frecventă problemă gastrointestinală din practica generală, cu rate de prevalență cuprinse între 5,3% și 20,2% [109], iar 20-40% din populație acuză aceste simptome cel puțin o dată în viață [203].

Sindromul dispeptic este un complex de simptome recurente: durere, pirozis sau disconfort epigastric. Din punct de vedere al simptomatologiei, sindromul dolo epigastric este predominant și include dureri și/sau pirozis localizate în partea superioară a abdomenului, în special în epigastriu. Senzația de disconfort la nivelul abdomenului include flatulența, distensia, anorexia, senzația de plenitudine și sațietate precoce, greață, vărsături, eructații. Sindromul dispeptic este definit ori de câte ori există una sau mai multe acuze, care apar cel puțin o dată pe săptămână în ultimele trei luni. Sindromul dispeptic este divizat în dispepsie organică și dispepsie funcțională. Sindromul de durere epigastrică se caracterizează prin durere sau pirozis, care apare cel puțin o zi pe săptămână, în ultimele 3 luni, cu un istoric de cel puțin 6 luni al simptomelor [109, 180, 203].

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 [75, 111, 166, 174, 213]. GCA reprezintă stadiul următor al gastritei cronice, fie infecțioasă sau autoimună. În ambele cazuri, manifestările clinice ale GCA sunt similare cu cele din gastrita cronică, dar anemia pernicioasă este asociată deseori gastritei autoimune și nu GCA asociate infecției cu HP. În zilele noastre, această prezentare este foarte rară și doar pacienții cu gastrită autoimună de lungă durată dezvoltă anemie cu deficiență de fier sau cu deficiență de vitamina B12. 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 [75, 106, 107, 111, 166, 213].

Până în prezent nu sunt disponibile criteriile universal acceptate pentru a defini gastrita autoimună și pentru a distinge definitiv această entitate clinică de altă entitate distinctă – GCA multifocală cauzată de infecția cu HP. GCA limitată la corpul gastric este caracteristica

histologică clasică a gastritei autoimune, iar GCA antrală și de corp este mult mai frecvent atribuită infecției cu HP [75, 93, 106, 110, 166]. Semnele infecției cu HP în GCA autoimună și markerii serici autoimuni pozitivi în GCA asociată infecției cu HP sugerează un rol etiologic pentru HP în gastrita autoimună [75, 93, 106, 110, 213].

Circa 80-90% dintre persoanele cu HP rămân asimptomatice de-a lungul vieții. Infecția cronică cu HP contribuie la dezvoltarea GCA, care, de asemenea, a fost tradițional considerată asimptomatică sau cu simptome nespecifice și diagnosticată incidental, îndeosebi GCA autoimună [51, 75, 93, 111, 166]. Cu toate acestea, datorită scăderii accentuate a activității funcționale gastrice, în tabloul clinic la pacienții cu GCA predomină sindromul dispeptic (anorexie, eructație, greață, senzație de plenitudine și sațietate precoce), sindromul de suprapopulare bacteriană (zgomot și flatulență în abdomen, eructații, scaun instabil, cu diaree frecventă), sindromul anemic, sindromul dur, sindromul distrofic (scăderea în greutate). Manifestările gastrointestinale sunt asociate cu refluxul non-acid și nu sunt specifice [51, 111, 166].

**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, alcool dependența, utilizarea îndelungată a IPP 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) [16, 34, 178, 189, 202, 218, 233].

### **1.3. Metodele contemporane de diagnostic precoce al gastritei cronice atroifice**

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 [94, 111, 115, 136, 166, 179, 213].

EDS la etapa actuală se divizează în 2 categorii esențial și stadial diverse: endoscopia standard și endoscopia expert. Fibroendoscoapele reprezintă deja trecutul istoric. Endoscoapele

standard reprezintă video examinare în rezoluție clasică. Endoscopia avansată (expert) subînțelege tehnici endoscopice cu rezoluție înaltă, pregătire obligatorie medicamentoasă a mucoasei.

Atât metoda serologică, cât și metoda endoscopică pentru identificarea modificărilor gastrice atroifice, oferă indicații privind riscul CG specific pentru pacient [136, 172].

Dovezile disponibile arată că *screening*-ul serologic sau endoscopic pentru HP este avantajos pentru diagnosticul GCA, MI, CG precoce [136, 172].

*Endoscopia digestivă superioară și examenul histomorfologic.* Diagnosticul GCA poate fi stabilit prin endoscopia avansată, fiabilă pentru detectarea modificărilor inflamatorii, atroifice, displazice și neoplazice ale mucoasei gastrice și confirmate histologic [74, 148, 149]. Deși, diagnosticul endoscopic al GCA poate contribui la stratificarea riscului și *screening*-ul personalizat pentru CG, sensibilitatea endoscopiei standard în diagnosticarea GCA este de doar 42%, acuratețea biopsiei patologice depinde în mare măsură de selectarea locației și respectarea metodologiei pentru prelevarea probei de mucoasă [38, 89, 96, 234].

Există mai multe rapoarte despre relația dintre modificările endoscopice și histologice în GCA. Sensibilitatea și specificitatea endoscopiei standard pentru diagnosticarea AMG, comparată cu examenul histologic, au fost, respectiv, 61,5% și 57,7% în antru, 46,8% și 76,4% în corpul gastric [60]. Endoscopia standard în lumină albă reprezintă predictorii slabi pentru infecția cu HP și pentru afecțiunile precanceroase gastrice: valorile predictive pozitive și negative fiind, respectiv, 51,5% și 49,8% pentru HP, 33,3% și 72,3% pentru GCA metaplastică [109].

Pentru îmbunătățirea rezultatelor au fost elaborate sisteme metodologice de biopsiere a mucoasei gastrice pentru evaluarea histologică la prezența atrofiei – OLGA (2005) și MI – OLGIM (2010) [25, 158]. Cu toate acestea OLGA/OLGIM, reprezentând recoltarea complexă din toate zonele gastrice a specimenelor biopsice, înglobează în sine o subiectivitate sporită, neavând modalități definite pentru realizarea biopsiei focalizate și sunt în mare parte recomandate în endoscopia standard cu scop de evaluare a extinderii brute a atrofiei și metaplaziei intestinale [49, 158].

Endoscopia de înaltă rezoluție cu magnificație, în bandă îngustă, asociată cu cromoendoscopia, cu autofluorescență, endomicroscopia confocală laser, tehnici imagistice valoroase permit îmbunătățirea vizibilității endoscopice, acurateței prelevării specimenelor de biopsii țintite, creșterea exactității diagnosticului și supravegherea corespunzătoare a pacientului [10, 52, 61, 191, 213, 236].



Pentru afecțiunile preneoplastice, metoda prezintă precizie globală de 88% pentru diagnosticul MI, sensibilitate de 74,6% și specificitate de 94% [151, 158]. În două studii prospective multicentrice, precizia globală a acestei metode a fost de 88%, cu o specificitate de 98% pentru MI, dar cu o sensibilitate scăzută – de 53-59%. Pentru diagnosticul leziunilor neoplastice, aceste două studii au arătat sensibilitate scăzută – 74% și 29%, respectiv, cu specificitate – 95% [8, 157, 158].

Modificările morfologice ale mucoasei gastrice, infectate cu HP, pot fi identificate fiabil folosind metode avansate endoscopice, care poate prezice, de asemenea, severitatea histopatologică a GCA [13, 173, 209, 223]. Exactitatea de diagnostic pentru determinarea mucoasei gastrice normale a fost de 0,87, pentru gastrita asociată infecției cu HP – de 0,65 și pentru AMG – de 0,88. Metoda a fost superioară testelor serologice la detectarea AMG: 0,88 și 0,74 (PGR<3; p<0,0001), 0,88 și 0,75 (PG<30 μg/l; p<0,0001) și endoscopiei cu magnificație în lumină albă (0,88 și 0,81; p<0,0001) [224].

Endoscopia în bandă îngustă de generația a doua oferă rezultate mai exacte și crește considerabil randamentul de diagnostic al leziunilor gastrice premaligne avansate (MI, DEG) și a CG precoce, comparativ cu endoscopia convențională cu lumină albă de înaltă rezoluție [8, 22, 158]. Dacă specificitatea pentru MI și CG au fost la fel, atunci sensibilitatea pentru MI (92% vs. 59%) și pentru CG (100% vs. 29%) au fost mult mai mari la endoscopia cu imagistică în bandă îngustă de generația a doua [8, 158]. Endoscopia cu magnificație în bandă îngustă permite evaluarea *pattern*-ului mucoasei gastrice și *pattern*-ului microvascular al leziunilor gastrice, este utilă în diagnosticarea și diferențierea leziunilor focale ale mucoasei gastrice și în facilitarea ghidării optice a biopsiei [158]. Biopsiile țintite sau biopsiile de cartografiere la endoscopia în bandă îngustă au avut un randament de 2 ori mai mare în depistarea MI la pacienții cu risc crescut pentru CG, comparativ cu biopsiile ghidate de endoscopia convențională cu lumină albă de înaltă rezoluție [22, 158].

Așadar, endoscopia cu rezoluție înaltă oferă un spectru larg de sensibilitate (42,4-80%) și specificitate (67-100%) în detectarea MI. Tehnologia endoscopiei cu bandă îngustă în mod constant a demonstrat o sensibilitate îmbunătățită de aproximativ 70-89%. Totuși specificitatea a variat considerabil – între 58% și 93%. Endoscopia cu magnificație cu sau fără bandă îngustă/cromoendoscopie are o sensibilitate (80-94%) și specificitate (93-100%) semnificativ mai mari [151, 158].

Cu toate acestea, EDS rămâne un instrument de diagnostic subiectiv, o metodă laborioasă, consumatoare de timp și resurse, care necesită echipamente costisitoare și o experiență

profesională considerabilă, ceea ce o face din punct de vedere practic inadecvată pentru *screening*-ul în masă al populației [39, 202]. Situația a fost depășită în endoscopia avansată (endoscopia de înaltă rezoluție cu magnificație, în bandă îngustă, asociată cu cromoendoscopia, cu autofluorescență, endomicroscopia confocală laser) [39, 151, 158, 202].

*Examenul serologic.* Conform unor studii reprezentative se consideră că scăderea nivelului seric al unor biomarkeri concreți (PG-I, PGR) poate fi un instrument valoros pentru utilizare în *screening*-ul pre-endoscopic al AMG. Testele serologice pentru acești biomarkeri sunt non-invazive și pot fi folosite pe larg la etapa pre-endoscopică [28, 55, 100, 136, 220].

Panoul serologic GastroPanel®, care determină 4 biomarkeri în serul sangvin (PG-I, PG-II, G-17 și HP-IgG) este conceput pentru a oferi informații orientative despre structura și funcția mucoasei gastrice. GastroPanel® este capabil să determine și localizarea afecțiunii – antrală sau corporeală. Domeniile majore de utilizare a panoului serologic sunt: (1) diagnosticul *first-line* la pacienții cu simptome dispeptice și (2) *screening*-ul persoanelor asimptomatice pentru riscul de CG (HP și GCA). Mai multe studii au confirmat utilitatea testului GastroPanel®, caracterizând-ul ca ”biopsie serologică” în evaluarea non-invazivă a GCA la pacienții cu dispepsie, având ca impact decizional în determinarea conduitei diagnostice ulterioare și terapeutice la pacientul concret [55, 123, 153, 201, 202, 203].

Rezultatele testului GastroPanel® sunt interpretate de un software special (GastroSoft®), optimizat pentru utilizarea clasificării gastritei conform sistemului actualizat Sydney, cu interpretarea rezultatelor în cinci categorii de diagnostic, care reflectă morfologia gastrică: 1) mucoasă gastrică normală, 2) gastrită cronică non-atrofică, 3) GCA antrală, 4) GCA corporeală și 5) GCA în antrum și corp (pangastrită atrofică) [123, 127, 201, 202, 203, 204]. Pentru infecția cu HP, sunt trei rezultate posibile: a) infecție HP activă (HP-IgG>30 unități imunofermentative cu toți ceilalți markeri într-un interval normal), deși o infecție HP activă și continuă poate provoca o reacție inflamatorie severă cu niveluri serice crescute ale oricărui sau tuturor celor trei biomarkeri, b) eradicarea cu succes a HP (normalizarea valorilor celor trei markeri cu o întârziere de câteva săptămâni, iar nivelul HP-IgG poate rămâne ridicat pentru o perioadă mai lungă de timp) și c) eradicare eșuată a HP (nivele ușor ridicate ale HP-IgG, PG-II și/sau G-17 – semn al unui proces inflamator continuu) [123, 201, 202, 203, 204].

Determinarea nivelului cantitativ al PG-I și PG-II în serul sangvin și a valorii PGR este utilizată ca metodă *screening* pentru detectarea GCA și a CG, ținând cont că sensibilitatea și specificitatea rămân încă relativ mici (84,6% și 73,5%, respectiv) [11, 12, 111, 149, 136, 213].

Pepsinogenii (PG-I și PG-II) sunt proenzime ale pepsinei – principala enzimă (endopeptidaza) implicată în digestia proteinelor. Celulele principale gastrice secretă pepsina într-o formă inactivă (formă zimogen), numită pepsinogen. În special, acetilcolina, gastrina și pH-ul scăzut stimulează direct secreția pepsinogenilor [77]. PG-I este secretat exclusiv de celulele principale ale glandelor fundice și corpului gastric, iar PG-II este secretat de glandele pilorice din antrul gastric și de glandele Brunner ale duodenului. Doar 1% din PG secretați în lumenul gastric pătrund în circulația sangvină și sunt detectați în ser [11, 12, 24, 111, 152, 213, 220].

PG se activează de către un mediu acid. Acidul clorhidric are un rol crucial în crearea pH-ului necesar pentru activitatea pepsinei. PH-ul scăzut impus de acidul clorhidric descompune PG în forma sa activă, pepsina. Ultima este cea mai eficientă la un pH de aproximativ 1,5-2. Somatostatina, un hormon gastrointestinal inhibitor, secretat de celulele D din duoden și antrul gastric, inhibă secreția de pepsinogen [77].

Gastrina-17, alt hormon gastrointestinal, este secretată de celulele G din partea pilorică a antrului gastric și într-o rată mai mică de celulele G din duoden. Funcția principală a G-17 este de a stimula secreția acidului gastric de către celulele parietale ale corpului gastric, precum și pentru a crește motilitatea antrului gastric. Astfel, nivelurile serice de PG, în primul rând combinația PG-I și PGR, cu sau fără determinarea G-17 și HP-IgG, pot fi utilizate pentru a reflecta aspectele morfologice, starea funcțională (secretorie) a mucoasei gastrice și a prezice dezvoltarea CG [12, 123, 174, 201, 202, 203, 204].

Capacitatea de secreție a mucoasei gastrice este, de obicei, integră în cazul în care nu există infecție acută cu HP sau inflamație [12]. Nivelul PG-I și PGR scade în GCA a corpului gastric și în GCA multifocală, dar se menține într-un interval normal în celelalte condiții de atrofie. Această reducere este progresivă și corelează strâns cu extinderea atrofiei și severitatea gastritei. Elevarea nivelului PG-II reflectă inflamația mucoasei, cele mai mari valori fiind detectate în gastrita non-atrofică asociată infecției cu HP [115, 201, 202, 203]. Valorile G-17 sunt cele mai mari în GCA corporeală, determinată de hipoclorhidrie și aclorhidrie. Același lucru este valabil și pentru situația în care producția de acid este inhibată de utilizarea prelungită a inhibitorilor pompei de protoni. Când mucoasa antrală este atrofiată și celulele G dispar, secreția G-17 rămâne foarte scăzută, chiar și după testul de stimulare cu proteine. În GCA corporeală și antrală PG-I, PG-II și G-17 sunt substanțial reduse. Cu toate acestea, din cauza sensibilității scăzute a testului G-17 nu este recomandată folosirea separată a nivelului seric al G-17 pentru *screening*-ul de detectare a GCA antrale, dar numai în asociere cu PG și HP-IgG [201, 202, 203].

Așadar, pierderea celulelor glandulare din mucoasa gastrică în GCA induce modificări funcționale semnificative. Atrofia în antrul gastric reduce secreția G-17, iar atrofia în corpul gastric scade nivelul de PG-I și al PGR. PG-II, fiind sintetizat în toate glandele gastrice, scade la pacienții cu GCA multifocală. G-17, PG-I și PG-II sunt implicați în secreția acidului gastric. Pentru a compensa pH-ul, la pacienții cu atrofie în corpul gastric și nivel scăzut de PG-I, organismul stimulează secreția G-17, iar nivelul PG-I crește când GCA antrală reduce nivelul de G-17 [132, 203].

Deși au fost sugerate diverse valori,  $PG-I \leq 70$  ng/ml și  $PGR \leq 3$  au fost acceptate pe scară largă pentru predicția GCA sau CG. Alt studiu a constatat precizia combinării testului PG seric cu anticorpii anti-HP și/sau G-17 pentru predicția CG și GCA [11, 12, 28]. O revizuire sistematică și meta-analiză recentă a relevat sensibilitatea și specificitatea valorilor-prag ( $PG-I \leq 70$  ng/ml și  $PGR \leq 3$ ) pentru diagnosticarea GCA (0,59 și 0,89, respectiv) și pentru diagnosticarea CG (0,59 și 0,73, respectiv). Având în vedere specificitatea ridicată, non-invazivitatea și interpretarea ușoară, PG serici au potențial de *screening* pentru GCA sau CG [12].

O revizuire sistematică și meta-analiză, care a inclus 31 de studii pe 1520 de pacienți cu CG și 2.265 de pacienți cu GCA a evaluat semnificația PG serici în *screening*-ul pentru CG și GCA. Sensibilitatea sumară și specificitatea sumară pentru *screening*-ul CG au fost 0,69 și 0,73, iar pentru *screening*-ul GCA – 0,69 și 0,88, respectiv. Analiza subloturilor a constatat că utilizarea combinației nivelului PG-I și PGR pentru *screening*-ul CG a crescut sensibilitatea (0,70) și specificitatea (0,79), comparativ cu utilizarea separată a concentrației PG-I – 0,55 și 0,79, respectiv. Pentru *screening*-ul GCA, utilizarea combinației nivelului PG-I și valorii PGR a crescut sensibilitatea (0,79) și specificitatea (0,89), comparativ cu utilizarea separată a valorii PGR (0,69 și 0,84, respectiv) și utilizarea separată a concentrației PG-I (0,46 și 0,93, respectiv). Astfel, PG serici au un potențial mare ca instrument de *screening* non-invaziv, bazat pe populație, în CG și GCA [13, 83].

În conformitate cu rezultatele unor revizuirii ale literaturii de specialitate recente, HP-IgG furnizează informații suplimentare semnificative de diagnostic la cei 3 biomarkeri. Nivelul HP-IgG determină 2 condiții potențial diferite: infecție activă cu HP sau expunere anterioară la HP. Valoarea anormală doar a HP-IgG indică gastrită cronică non-atrofică asociată infecției cu HP. În cazul asocierii cu valori anormale ale celorlalți 3 markeri, nivelul ridicat de HP-IgG confirmă diagnosticul de GCA asociată infecției cu HP [103, 123, 201, 202]. În plus, a fost

confirmată precizia combinării testului PG serici cu HP-IgG și/sau G-17 pentru predicția GCA și CG [40, 53, 75, 92, 98].

Așadar, multiple revizuri sistematice și meta-analize, studii de cohortă și de caz-control susțin utilizarea PGR separat sau în combinație cu nivelul seric al PG-I pentru definiția serologică a GCA și pot fi utile ca test de *screening* pentru CG în studii epidemiologice bazate pe populație [20, 122, 125, 196]. Definiția GCA stabilită exclusiv pe PGR poate fi chiar superioară definiției GCA bazate doar pe PG-I sau pe combinația PGR și PG-I [20, 122, 200]. Utilizarea separată a nivelurilor serice ale PG-I sau PG-II nu este suficient de sensibilă pentru diagnosticarea GCA [20, 55, 125].

Testul GastroPanel® a fost validat într-un număr mare de studii clinice, bazate pe confirmările biopsiilor prelevate la EDS [106, 123, 153, 200, 203, 204]. Conform rezultatelor unei meta-analize, publicată în 2016, care a inclus 27 de studii publicate până în luna mai a. 2016 cu 8.654 de pacienți din diferite zone geografice, GastroPanel® a demonstrat un diagnostic mai bun a GCA corporeale decât a GCA antrale: sensibilitate 70,2% și 51,6%, specificitate 93,9% și 84,1%, respectiv. Valorile normale ale PG-I, PG-II și PGR exclude GCA a corpului gastric cu o valoare predictivă negativă de peste 95% [106, 200, 201, 202, 203, 204].

Altă meta-analiză, publicată în 2017, care a reunit 20 de studii cu un număr de 4.241 pacienți, a evaluat performanța testului pentru diagnosticul GCA de orice localizare și gravitate. Sensibilitatea sumară a testului a fost de 74,7%, specificitatea sumară – de 95,6%, valoarea predictivă negativă – de 91% și valoarea predictivă pozitivă – de 86%. Atât prevalența GCA (89,5% și 83,7%, respectiv), cât și prevalența infecției cu HP (81,4% și 84,9%, respectiv), bazate pe examenul histologic erau similare cu cele bazate pe GastroPanel® [123]. O revizuire sistematică și meta-analiză, publicată în 2019, a inclus 43 de studii cu 114.448 pacienți care au evaluat performanța nivelului seric de PG pentru diagnosticarea CG și 14 studii cu 5541 pacienți pentru diagnosticul GCA. A fost analizată sensibilitatea și specificitatea valorilor-prag a combinației  $PG-I \leq 70$  ng/ml și  $PGR < 3$  pentru diagnosticarea GCA și CG, care au alcătuit 59% și 89%, 59% și 73%, respectiv. Având în vedere specificitatea ridicată, non-invazivitatea și caracteristicile ușor de interpretat, PG seric a demonstrat potențial de *screening* pentru GCA și CG [12].

Diagnosticul infecției cu HP este necesar pentru orice gastrită și este factorul etiologic principal al GCA. Există 2 tipuri metodologice – direct și indirect. Studiul morfologic al specimenelor de biopsie este recunoscut drept „standard de aur” al fiabilității [149, 179, 210, 222]. Testele cele mai utilizate sunt: (1) directe – biopsia gastrică cu detectarea microscopică și

bacteriologică; (2) indirecte – testul ureazic (din materialul gastric recoltat la endoscopie), antigenul HP din materiale fecale, testul respirator. În cadrul testului GastroPanel®, HP-IgG se identifică prin evidențierea anticorpilor ce prezintă o valoare adăugată prin detectarea (cu mare precizie) a altui FR major a CG – GCA – cu toate sechelele sale clinice potențiale [202].

Utilizarea biomarkerilor serici în diagnosticarea leziunilor premaligne gastrice reprezintă o alternativă orientativă pentru endoscopie și histologie a specimenelor de biopsie gastrică [122]. Testul GastroPanel® corelează puternic cu rezultatele examenului histologic și permite a diferenția cu precizie înaltă subiecții cu mucoasa gastrică sănătoasă și cei cu leziuni atrofice ale mucoasei gastrice. Testul este un instrument de încredere pentru diagnosticul GCA, care trebuie utilizat ca *first-line* pentru diagnosticul și *screening*-ul persoanelor cu risc înalt pentru CG [12, 111, 200, 201, 204, 230].

Însă, panoul serologic nu este suficient de exact pentru diagnosticul cert al GCA sau pentru determinarea severității atrofiei [130, 132]. Ghidul Britanic al Societății de Gastroenterologie consideră că, deși biomarkerii ajută la depistarea pacienților cu GCA, nu există încă dovezi suficiente pentru a susține utilizarea lor în *screening*-ul populației. Endoscopia de înaltă rezoluție combinată cu prelevarea probelor pentru biopsie și examenul histopatologic rămâne cel mai bun test pentru detectarea și stratificarea cu acuratețe a riscului GCA și MI. Cu toate acestea, nu există dovezi suficiente pentru a susține *screening*-ul endoscopic la o populație cu risc scăzut de CG, dar supravegherea endoscopică la fiecare 3 ani este relevantă pentru pacienții cu GCA și MI extinse [13].

*Compararea examenelor endoscopice și serologice.* Metoda endoscopică, examenul histologic și testele serologice de diagnostic a GCA corelează bine [4, 113]. Valoarea PGR separat și în combinație cu PG-I scad semnificativ ( $p < 0,001$ ) concomitent cu creșterea gradului de AMG și valoarea-prag de distincție între prezența și absența GCA endoscopice a fost de 3,0-3,2 [113].

Nivelul seric de PG corelează bine cu constatările de atrofie la EDS avansată. PGR a fost invers corelat cu GCA (transparența vaselor sangvine cu o linie de demarcație – bordura atrofică) și MI (pete albicioase și leziuni hiperemice lejer deprimite) ( $p < 0,001$ ) [114]. 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 PPV (85%) ridicate [195]. A fost constatată o corelație semnificativă între GCA, determinată endoscopic și histologic, iar sensibilitatea și specificitatea diagnosticului endoscopic au fost de 65,9% și 58,0% pentru antrul gastric, 71,3% și 53,7% pentru corpul gastric, respectiv [113].

Valoarea PGR separat și în combinație cu nivelul seric de PG-I corelează invers semnificativ statistic cu sistemele de stadializare OLGA și OLGIM [42, 136, 158, 170, 221] și aceste diferențe au fost mai pronunțate în stadiile cu risc înalt (OLGA/OLGIM III-IV) [170, 221]. Nivelul seric scăzut de PG-I, în special când este asociat cu statutul serologic HP-negativ, poate identifica pacienții cu risc mai mare de CG pentru care este necesar examenul și supravegherea endoscopică [158].

Mai multe studii au raportat o corelație semnificativă între sistemele de stadializare OLGA sau OLGIM și PGR. Valorile medii serice ale PG-I și ale PGR au fost semnificativ mai mici concomitent cu creșterea stadiilor OLGA ( $p < 0,05$ ). Valorile medii serice ale PG-I, PG-II și ale PGR au fost semnificativ mai mici concomitent cu creșterea stadiilor OLGIM ( $p < 0,05$ ) [136, 229]. Aplicarea sistemelor de stadializare crește semnificativ probabilitatea detectării AMG și a MI [49, 112].

Așadar, mai multe studii au demonstrat că stadializarea histologică și stratificarea serologică au roluri similare importante pentru predicția AMG, iar stadializarea GCA, în sistemele OLGA și OLGIM, combinate cu nivelurile serice de PG, pot furniza informații importante pentru evaluarea riscului AMG și MI. Nivelul seric de PG-I și valoarea PGR, în special PGR, sunt markeri valoroși ai modificărilor mucoasei gastrice. Mai mult, nivelul G-17 și nivelurile PG serici pot oferi date clinice importante în identificarea zonei de atrofie [221].

Sensibilitatea și specificitatea constatărilor atrofice în fiecare metodă (serologică, endoscopică și histologică) separat are limitări specifice, pentru a ameliora precizia diagnosticului GCA este necesară o evaluare multifactorială [113]. Prin urmare, pentru predicția riscului de CG în practica clinică, stadializarea GCA, inclusiv sistemele OLGA și OLGIM, trebuie combinată cu valorile PG serici [221].

**În concluzie**, GCA este o afecțiune inflamatorie cronică, caracterizată de pierderea structurilor glandulare gastrice care sunt înlocuite cu țesut conjunctiv (atrofie prin apoptoză) sau prin structuri glandulare metaplastice – celule intestinale (atrofie prin substituție). Prevalența GCA variază de la 0% până la 9,0%, iar în zonele cu incidență ridicată – de la 33% până la 84%. Rata de incidență anuală a GCA la persoanele HP-pozitive este de 0-10,9%, iar la persoanele HP-negative – sub 1%.

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, alcool dependența, utilizarea îndelungată a IPP 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).

Infecția cu HP și celulele inflamatorii induc expresia iNOS în mucoasa gastroduodenală, fapt care determină diferite leziuni clinice (ulcer duodenal, ulcer gastric și gastrită cronică fără ulcer). Supraproducția NO, prin intermediul iNOS și stresului oxidativ, este un metabolit genotoxic și mutagen cu implicare directă în carcinogeneză.

GCA este o afecțiune cu multiple fațete, deoarece se poate manifesta printr-un spectru variabil de simptome nespecifice gastrice și extra-gastrice, 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.

Există două abordări metodologice principale pentru depistarea precoce a GCA: (1) examenul serologic folosind markerii funcției gastrice (PG-I, PG-II și PGR) cu determinarea G-17 și HP-IgG, care oferă constatări orientative; (2) examenul endoscopic cu analize histologice ale probelor de biopsie, care oferă constatări definitive în stabilirea diagnosticului.

Testul non-invaziv GastroPanel® corelează puternic cu rezultatele examenului endoscopic și histologic. Testul este un instrument de încredere pentru diagnosticul GCA, care trebuie utilizat ca *first-line* pentru diagnosticul și *screening*-ul persoanelor sau populației cu risc înalt pentru CG.

O condiție de bază pentru modificarea progresării leziunilor premaligne este eradicarea HP. Obiectivele tratamentului sunt următoarele: (1) vindecarea infecției, rezolvarea inflamației și normalizarea funcțiilor gastrice (secreția acidă); (2) posibila inversare a modificărilor atroifice și metaplastice ale mucoasei gastrice și prevenirea leziunilor care ajung la așa-numitul ”punct de ireversibilitate”, dincolo de care reversibilitatea histologică a modificărilor nu mai este posibilă; (3) prevenirea sau reducerea riscului de CG [30, 36, 62, 116, 167, 206].



## 2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU

### 2.1. Caracteristica generală a metodologiei de cercetare

Lucrarea a fost îndeplinită în Departamentul Medicină Internă (Disciplina de Geriatrie și Medicina Muncii) al IP USMF “Nicolae Testemițanu” și în secția Boli Interne a IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății Muncii și Protecției Sociale din Republica Moldova.

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 [128].

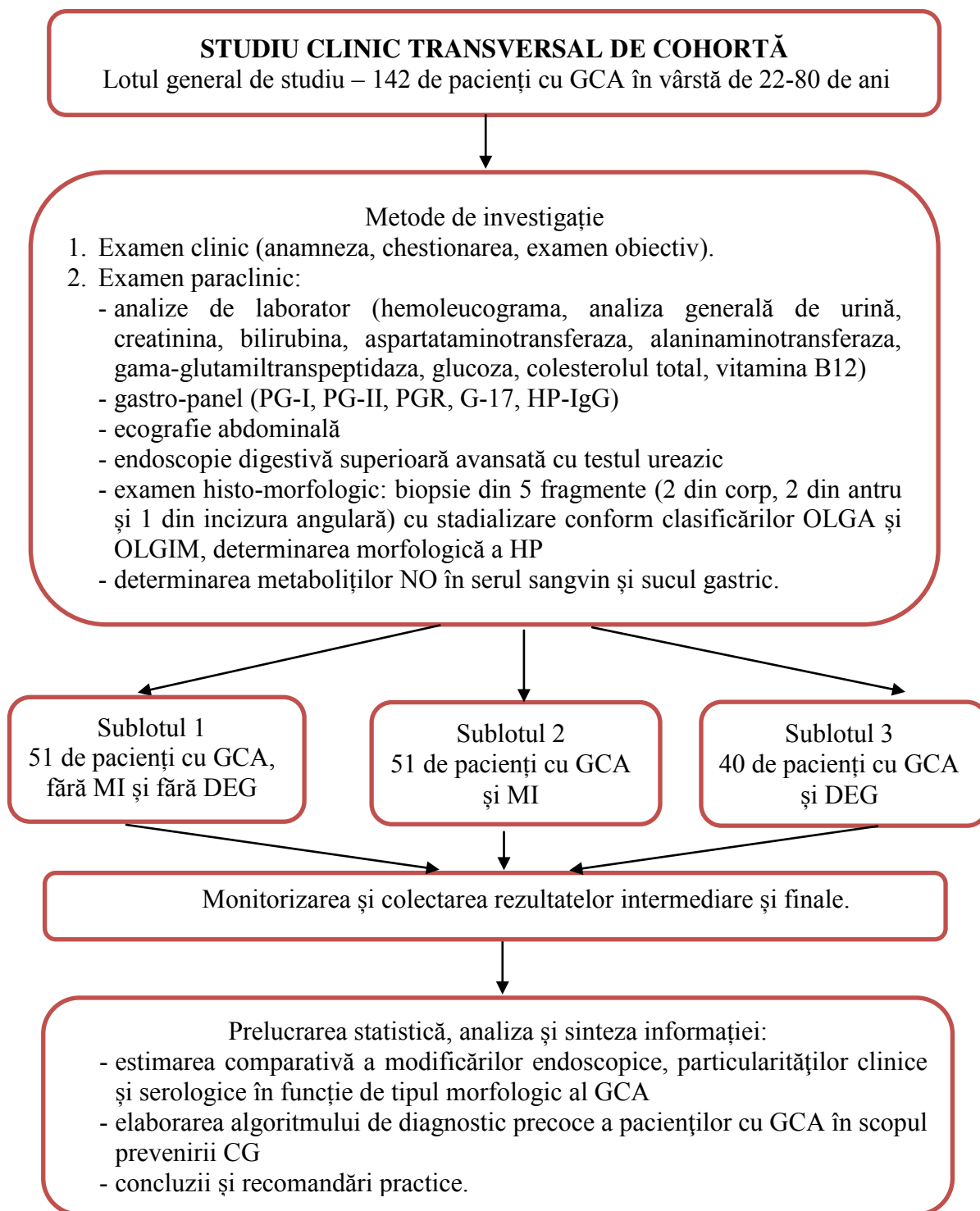
Pentru intervalul de încredere de 95,0%, valoarea calculată a eșantionului este de 25 de pacienți, după ajustarea efectului de proiectare (sex, vârstă, forma clinică, rezultat serologic, factori de risc) – de 125 de pacienți și incluzând rata de non-răspuns de 10,0% – de 138 de pacienți.

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, cu autodivizare în 3 subloturi de pacienți: pacienți cu GCA, fără MI și fără DEG (sublotul 1 de studiu), pacienți cu GCA și MI (sublotul 2 de studiu), pacienți cu GCA și DEG (sublotul 3 de studiu) (figura 1).

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

Etapa 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.

Etapa 2. Procesarea statistică a rezultatelor obținute.



**Figura 1. Designul studiului**

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

Pentru o mai bună acuratețe a cercetării, s-au respectat o serie de criterii de includere și criterii de excludere, studiul fiind astfel mai bine delimitat și centrat pe un grup concret reprezentativ.

Criteriile de includere în studiu:

1. Pacienții cu GCA, confirmată morfologic.
2. Pacienții cu vârsta de 18 ani și peste.
3. Pacienții diagnosticați cu GCA nu mai mult de 5 ani.
4. Pacienții cu infecție anterioară sau infecție actuală cu HP.
5. Pacienții care au citit și semnat acordul informat al studiului.

Criteriile de excludere din studiu au fost reprezentate de:

1. Pacienții cu vârsta sub 18 ani.
2. Pacienții cu tumori maligne.
3. 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).
4. Gravidele, lăuzele și femeile care alăptează.
5. Pacienții cu tulburări severe ale coagulării: INR > 3; trombocite < 30.000/Mmc.
6. Pacienții cu sângerare digestivă activă.
7. Pacienții cu intervenție chirurgicală gastrică în antecedente.

După confirmarea eligibilității, pacienții cu GCA au fost pe deplin informați despre scopul studiului, beneficiile și riscurile investigațiilor și tratamentului administrat.

Pacienții cu GCA au primit îngrijirile standard și de monitorizare, inclusiv EDS, examenul morfopatologic al speciemenelor biopsiei gastrice conform protocoalelor naționale de management spitalicesc și extraspitalicesc a acestui grup de pacienți. Informația necesară pentru studiu și examinările clinice, complicațiile medicale și posibilele reacții adverse ale tratamentului au fost colectate de la pacienți în cadrul vizitelor clinice, conform design-ului studiului.

Protocolul de studiu a fost aprobat de Comitetul de etică al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 38 din 17 iunie 2019).

## 2.2. Caracteristica generală a loturilor de studiu

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.

Pentru confirmarea diagnosticului s-au folosit metode clinice, endoscopice, de laborator, morfopatologice, coordonare cu specialiștii din Departamentul Medicină Internă (Disciplina de Geriatrie și Medicina Muncii) a IP USMF “Nicolae Testemițanu” și, la necesitate, a altor specialiști.

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 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 statistic \*\* -  $p < 0,01$*

### 2.3. Metode de investigație și criteriile de diagnostic

Toți pacienții incluși în studiu au fost examinați prin următoarele metode de cercetare: epidemiologic-analitic, istoric, clinic, anamnetic, paraclinic, statistic, evaluare în dinamică.

**Metode clinice.** În scopul determinării particularităților tabloului clinic, unor indicatori serologici și rezultatelor examenului morfologic la pacienții cu GCA, am utilizat metode clinice generale de cercetare. Toți pacienții din studiu au fost evaluați prin metoda de anchetare. Chestionarul clinic structurat, special elaborat, includea 60 de întrebări cu elemente despre datele socio-demografice, FR, indicele de masă corporală, tabloul clinic și principiile de tratament precedent, rezultatele explorărilor paraclinice de laborator și instrumentale (anexa 1).

Acumularea datelor primare a fost efectuată prin completarea chestionarului clinic structurat și elaborat special pentru teză, prin extragerea datelor din documentația medicală, fixarea rezultatelor vizitei primare și vizitelor repetate, fixarea rezultatelor investigațiilor clinice,

instrumentale și de laborator. Datele obținute au fost analizate comparativ în toate 3 subloturi de studiu.

**Metode biochimice.** Sângele a fost colectat din vena cubitală a pacienților, în prima jumătate a zilei, în condiții a jeun, după 12 ore de post. Probele de sânge au fost centrifugate imediat la 4°C, pentru obținerea a minimum 5 ml de ser, care s-a depozitat (în termen de 2 ore de la colectare) la -70°C până la efectuarea testărilor (termen de păstrare 6 luni) [176].

Analizele clinico-biochimice generale (hemoleucograma, analiza generală de urină, creatinina, bilirubina totală cu fracțiile, aspartataminotransferaza, alaninaminotransferaza, gama-glutamyltranspeptidaza, glucoza, colesterolul total, vitamina B12) au fost determinate la analizatorul biochimic automat Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter Inc., Brea, CA) în Laboratorul IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății Muncii și Protecției Sociale și Laboratorul Eurolab, conform metodelor aplicate sau elaborate [73].

Biomarkerii GastroPanel (PG-I, PG-II, G-17 și HP-IgG) au fost determinați cu imunoteste enzimactice comerciale GastroPanel® (Analyzer: Seac-Radim, Alisei Q.S., Italy) la Centrul Medical și Laborator Eurolab în conformitate cu instrucțiunile producătorului, iar PGR a fost calculat automat de mașina de laborator [153, 176].

Am utilizat următoarele valori ale testelor serologice specifice pentru nivelul normal (PG-I - 70-165 μg/l, PG-II - 3-15 μg/l, PGR - >3, G-17 - 1-10 μg/l), nivelul redus (PG-I - ≤70 μg/l, PG-II - <3 μg/l, PGR - ≤3, G-17 - <1 μg/l) și nivelul crescut (PG-I - >165 μg/l, PG-II - >15 μg/l, G-17 - >10 μg/l).

PG serici au fost determinați pentru diagnosticarea GCA. AMG s-a considerat „absentă” (PG- I >70 μg/l sau PG- I/II>3), „ușoară” (PG- I ≤70 și >50 μg/l și PG- I/II ≤3), „moderată” (PG- I≤50 și >30 μg/l și PG- I/II≤3) și „severă” (PG- I≤30 μg/l și PG- I/II≤2) [118].

Determinarea metaboliților NO în serul sangvin și în sucii gastrici a fost efectuată în Laboratorul Biochimie al Laboratorului Central de Cercetări Științifice al IP USMF „Nicolae Testemițanu” prin metoda spectrofotometrică [73, 137].

Infecția cu HP a fost definită non-invaziv (serologic - detectarea HP-IgG prin analiza imunoenzimatică ELISA și prin imunoblotare) și invaziv (examenul histologic al biopitelor gastrice prelevate endoscopic și testul ureazic rapid). Când infecția a fost suspectată în cazul GCA și/sau MI, dar bacteriile nu au fost găsite în eprubetele gastrice, prezența HP a fost confirmată de testul pentru antigenul HP din masele fecale sau morfologic. Succesul eradicării HP a fost definit prin testul la antigenul fecal negativ la 30-40 de zile după finalizarea tratamentului [35, 58].

Statutul de ”infectat HP” a fost constatat prin următoarele două metode: (1) dovezi histologice ale infecției cu HP prin colorarea Giemsa și (2) testul ureazic rapid. Pentru a diferenția infecția anterioară de infecția actuală cu HP, s-au folosit două metode: (1) măsurarea nivelului de HP-IgG serici și (2) verificarea istoricului tratamentului de eradicare a infecției cu HP [199]. Infecția cu HP a fost considerată ”pozitivă” atunci când ambele probe (testul ureazic rapid și examenul histologic) au fost pozitive și ”negativă” – dacă ambele probe au fost negative și lipsea istoricul tratamentului de eradicare al HP. Alte variante au fost considerate nedeterminate [132].

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

**1. Endoscopia digestivă superioară,** intervenții adjuvante endoscopiei, recoltarea biopsiilor de mucoasă gastrică au fost efectuate în cadrul Laboratorului de endoscopie digestivă avansată LEDA, Centrul Medical „Excellence”, Chișinău. Investigațiile și intervențiile endoscopice au fost efectuate a jeun, după cel puțin 6 ore de post, la nivel calitativ expert, pe sistemul endoscopic Olympus® Evis Exera III, folosind endoscop de înaltă performanță model GIF-HQ190 (Olympus Medical System Corp, Tokyo, Japonia). Investigațiile endoscopice au fost efectuate cu suport anestezic intravenos și respirație spontană (Athropina, Dormicum, Propofol). Toți pacienții au fost examinați de un singur medic endoscopist cu pregătire la temă. Mucoasa gastrică, cu 30 de minute preprocedural, a fost tratată medicamentos administrându-se per os 100 mg (2,5 ml) Espumizan L 40 mg/ml, 400 mg N-acetilcisteină (ACC ®extra 600 mg – 1 comprimată efervescentă sau Acetilcisteină praf – 2 pliculețe câte 200 mg) la 100 ml apă plată. Au fost efectuate cele trei principii de bază ale procedurii EDS: (1) intragastric, la necesitate, s-a efectuat lavajul mucoasei cu Simeticonă, (2) distensia adecvată a peretelui gastric prin insuflare de aer și (3) examinarea meticuloasă a suprafeței mucoasei gastrice în toate zonele în regim de imagistică avansată: HD-Near Focus-WLE-NBI<sup>+</sup>.

Probele de țesut pentru biopsie au fost recoltate conform protocolului OLGA/OLGIM, care utilizează protocolul de prelevare a biopsiei gastrice definit de sistemul Sydney actualizat. Astfel, probele de țesut pentru biopsie au fost prelevate din 5 zone diferite ale stomacului: 2 bioptate din antrum (un fragment de pe mica curbură și un fragment de pe marea curbură, ambele la 2-3 cm de la nivelul pilorului), 1 bioptat din zona de tranziție corp-antru din zona unghiului gastric, 2 bioptate din corpul gastric (un fragment de pe mica curbură la 4 cm proximal de unghiul gastric și un fragment de pe porțiunea medie a curburii mari la aproximativ 8 cm de la cardia) și adjuvant s-au efectuat target-biopsii din zonele cu stigmat endoscopice caracteristice

metaplaziei intestinale, din zonele suspecte pentru displazie și din leziunile suspecte pentru neoplazie precoce (anexa 4). Biopțiile din fiecare zonă au fost plasate în recipiente separate notate [39, 96, 152, 229].

Acest mod de eșantionare a biopsiilor oferă cel mai bun raport cost-beneficiu în ceea ce privește randamentul de diagnostic pentru identificarea pacienților cu leziuni premaligne și oferă o mai bună imagine de ansamblu a severității și distribuției acestor leziuni [40].

Endoscopic, atrofia în corpul gastric, a fost diagnosticată în baza semitransparenței mucoasei din zona atrofică, cu vizibilitatea exagerată a arhitectonicii rețelei vasculare subepiteliale [76]. Extinderea atrofiei a fost evaluată endoscopic conform clasificării Kimura-Takemoto. Zona de atrofie are o culoare palidă, cu pierderea structurii foveolare și exagerează arhitectonica vaselor sangvine, iar zona non-atrofică păstrează structura foveolară, este omogen purpurie, cu suprafața netedă, uniformă [159, 160, 197, 205].

GCA de tip închis (predominant antrală) a fost diagnosticată când zona de atrofie rămâne pe curbura mică a corpului gastric, iar GCA de tip deschis (pangastrită sau predominant în corpul gastric) – când zona de atrofie se extinde și de-a lungul pereților anterior și posterior ai stomacului [76, 159].

În clasificarea Kimura-Takemoto se disting trei grade de GCA endoscopică: lipsesțe (C0), ușoară (C1-C2), moderată (C3-O1) și severă (O2-O3) [159, 160, 197, 205]. 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 curbura mică în porțiunea inferioară și superioară a corpului gastric, respectiv. În tipul O1 granița atrofică se află între curbura 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 curbura mare (anexa 5) [113, 159].

**2. Examenul morfologic.** Studiul morfo-funcțional al specimenelor biopsiei gastrice, prelevate la EDS, a fost realizat în cadrul ICS Laboratorul Medical Synevo SRL.

Orientarea probelor prelevate este esențială pentru evaluarea optimală histologică: fragmentele au fost depuse cu suprafața aspră, rugoasă să adere la hârtia sugativă și apoi la fixativ. Acest lucru a permis o orientare bună a biopțatului [40]. Calitatea biopțatelor a fost definită de prezența *lamina propria mucosae*. Dacă lamina propria mucozală a fost identificată, fragmentul a fost considerat a avea o calitate bună [39].

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 secționare cu o grosime de 3 μm. Au fost utilizate metode uzuale de colorare (hematoxilină și eozină după Carazzi,



picrofuxină după metoda van Gieson). Au fost evaluate inflamația mucoasei gastrice (infiltrare cu celule mononucleare), activitatea (infiltrare cu celule polimorfonucleare), AMG și MI. 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 [10].

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 și a fost divizat în trei grupuri: GCA fără MI și fără DEG, GCA cu MI și GCA cu DEG [63].

Evaluarea histologică a mucoasei gastrice a fost realizată în conformitate cu stadiile OLGA și OLGIM (anexa 6, 7) [166, 199, 229] la microscopia convențională cu utilizarea microscopului Micros LILY MCX500. Stadiile OLGA/OLGIM 0, I și II au fost considerate stadii cu risc scăzut de CG, iar stadiile OLGA/OLGIM III și IV au fost considerate stadii cu risc crescut de CG [39, 228].

Infecția cu HP a fost considerată pozitivă histologic atunci când bacteriile au fost observate în cel puțin una din cele cinci biopsii analizate [63].

Examinarea histopatologică a fost efectuată de doi anatomo-patologi, dintre care unul cu experiență de peste 15 ani, care nu știau identitatea probelor și nu au avut acces, în timpul examinării, la datele clinice, biologice și endoscopice ale subiecților [39].

**3. Ecografia abdominală** a fost efectuată în cabinetul de ecografie al IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale cu aparatul Philips HD3. Punctele de interes pentru examenul ecografic al pacienților a fost: evaluarea ecografică a patologiilor organelor abdominale în scop de evidențiere a patologiilor ce au servit criteriu de excludere din lotul de studiu.

Unul din obiectivele studiului a fost elaborarea unui algoritm de diagnostic precoce al pacienților cu GCA în scopul canceroprevenției în baza estimării modificărilor subtile, vizibile endoscopic ale mucoasei gastrice și evaluării particularităților clinice și serologice în funcție de tipul morfologic al leziunii.

#### **2.4. Metode de procesare statistică a rezultatelor**

În scopul procesării statistice a materialului, au fost elaborate fișe speciale cu codificarea datelor socio-demografice, factorilor de risc, tabloului clinic și tratamentului precedent, rezultatelor explorărilor paraclinice de laborator și instrumentale. Datele din chestionare au fost

transferate pe suport magnetic și a fost creată o bază de date pentru procesare statistică și analiză digitală ulterioară.

Materialele primare ale studiului au fost procesate la calculatorul personal cu ajutorul funcțiilor și modulelor programelor „Statistical Package for the Social Science” (SPSS) versiunea 16.0 pentru Windows (SPSS Inc., Belmont, CA, USA, 2008) și Microsoft Office Excel 2019 prin proceduri statistice descriptive și inferențiale. Pacienții cu GCA din subploturile de studiu cu probele biologice recoltate au constituit unitățile statistice de analiză.

Pentru analizarea comparativă a valorilor indicatorilor am aplicat tehnici matematico-statistice (indicatori ai seriilor dinamice, indicatori de proporție, valori medii etc.) [193].

Pentru prelucrarea statistică am aplicat un set de operații efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice [193]:

- sistematizarea materialului prin procedee de centralizare și de grupare statistică, după parametri și niveluri, obținând valorile indicatorilor primari și seriile de date statistice;
- 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:

$$\bullet \text{ Rata: } P = \frac{X \times 10^n}{Y} \quad (1)$$

unde:

P - rata

X - eveniment

Y - mediu care a produs acest eveniment

$10^n$  – multiplicator

$$\bullet \text{ Media aritmetică simplă: } \bar{X}_a = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n} \quad (2)$$

unde:

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

$\Sigma$  - simbolul sumării

$x_i$  - valorile unei variabile

n - numărul total de investigații

• Eroarea valorii medii:  $ES = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$  (3)

unde:

ES - devierea valorii medii aritmetice

$\sigma$  - devierea standard

$\sqrt{\quad}$  - simbolul rădăcina pătrată

n - numărul total de cazuri (investigații)

• t - criteriul Student:  $t = \frac{X_1 - X_2}{\sqrt{ES_1^2 + ES_2^2}}$  (4)

unde:

t - criteriul Student

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

$\sqrt{\quad}$  - simbolul rădăcina pătrată

$ES_1$  și  $ES_2$  - erorile standard ale mediilor aritmetice ale totalităților comparate.

- calcularea frecvențelor absolute (numere) și/sau relative (puncte procentuale) pentru variabilele nominale sau categoriale, valorii medii și erorii standard a mediei pentru variabilele cantitative sau continue (de interval sau de raport);
- compararea variabilelor discrete aplicând testul  $\chi^2$  după Pearson pentru tabelele de contingență pe eșantioane mari; testul  $\chi^2$  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 de 20-50 dacă toate frecvențele așteptate (teoretice) sunt mai mari de 5; metoda exactă după Fisher pentru tabelele de contingență 2x2 care nu satisfac criteriilor descrise anterior;
- analiza parametrilor statisticii descriptive (tabele de frecvențe, grafice, indicatori numerici – valorile minime și maxime, media, eroarea valorii medii etc.) și inferențiale (estimarea caracteristicilor populației și testarea ipotezelor statistice);
- testarea pentru normalitate a variabilelor cu scală de interval prin utilizarea testului Kolmogorov-Smirnov;
- determinarea diferenței dintre 3 sau mai multe medii utilizând analiza de varianță – ANOVA unifactorială sau One-Way ANOVA (în cazul distribuției normale a valorilor variabilelor dependente pentru fiecare dintre treptele variabilei independente) cu aplicarea metodelor de comparație multiplă: testul post-hoc Bonferroni (în cazul în care varianțele grupurilor sunt egale) sau testul post-hoc Games-Howell (în cazul în care varianțele grupurilor nu sunt egale);

- determinarea diferenței dintre 3 sau mai multe medii utilizând testul non-parametric Kruskal-Wallis (în cazul distribuției anormale a valorilor variabilelor dependente pentru fiecare dintre treptele variabilei independente și existența varianțelor inegale); indiferent de rezultatul analizei ANOVA (existența sau lipsa diferenței semnificative statistic între mediile grupurilor studiate, în general), am utilizat testul Mann-Whitney U pentru compararea mediilor grupurilor două câte două cu ajustarea pragului de semnificație în funcție de numărul de comparații;
- compararea rezultatelor și aprecierea gradului de intensitate a legăturilor statistice și a influenței factorilor asupra variației fenomenelor studiate utilizând procedeul corelației: coeficientul de corelație  $r$  al lui Pearson sau coeficientul de corelație liniară (în cazul distribuției normale a valorilor variabilelor) și testele neparametrice de corelație a rangurilor – coeficientul  $\rho$  Spearman sau testul  $\tau$  al lui Kendall (în cazul distribuției anormale a valorilor variabilelor);
- în scopul evitării rezultatelor fals pozitive, pentru comparații multiple ale valorilor medii am aplicat corectura Bonferroni, care setează pragul de semnificație la  $p=0,05/K$ , iar  $K=k(k-1)/2$  ( $K$  – numărul de comparații,  $k$  – numărul de variabile); astfel, am stabilit un prag nou de semnificație statistică a diferențelor valorilor medii pentru 3 variabile cu 3 comparații ( $0,05/(3(3-1)/2)=0,05/3=0,017$ ,  $p<0,017$ ), pentru 4 variabile cu 6 comparații ( $0,05/(4(4-1)/2)=0,05/6=0,008$ ,  $p<0,008$ ) și pentru 5 variabile cu 10 comparații ( $0,05/(5(5-1)/2)=0,05/10=0,005$ ,  $p<0,005$ );
- prezentarea datelor statistice prin procedee tabelare și grafice.

**În concluzie**, studiul clinic transversal de cohortă a inclus un lot general din 142 de pacienți cu GCA selectați consecutiv în secția Boli Interne a IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății Muncii și Protecției Sociale, cu autodivizare în 3 subploturi de pacienți: pacienți cu GCA, fără MI și fără DEG (subplotul 1 de studiu), pacienți cu GCA și MI (subplotul 2 de studiu), pacienți cu GCA și DEG (subplotul 3 de studiu).

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 ( $\chi^2$ ). 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

#### 3.1. Particularitățile clinice, serologice și morfologice la pacienții cu gastrită cronică atrofică, fără metaplazie intestinală și fără displazia epitelului mucoasei gastrice (sublotul 1)

**Date socio-demografice.** În grupul de pacienți cu gastrită cronică atrofică, fără metaplazie intestinală în mucoasa gastrică și fără displazia epitelului gastric (denumit ca sublotul 1), au fost incluși 51 de pacienți cu vârstă de la 22 la 80 de ani: 11 (21,6%) bărbați și 40 (78,4%) de femei. În funcție de categoria de vârstă, 10 (19,6%) persoane aparțineau grupului de vârstă 22-44 de ani, 28 (54,9%) de persoane – grupului de vârstă 45-64 de ani și 13 (25,5%) persoane – grupului de vârstă 65-80 de ani (figura 2). Vârsta medie în acest lot de studiu a constituit  $54,94 \pm 1,9$  ani.

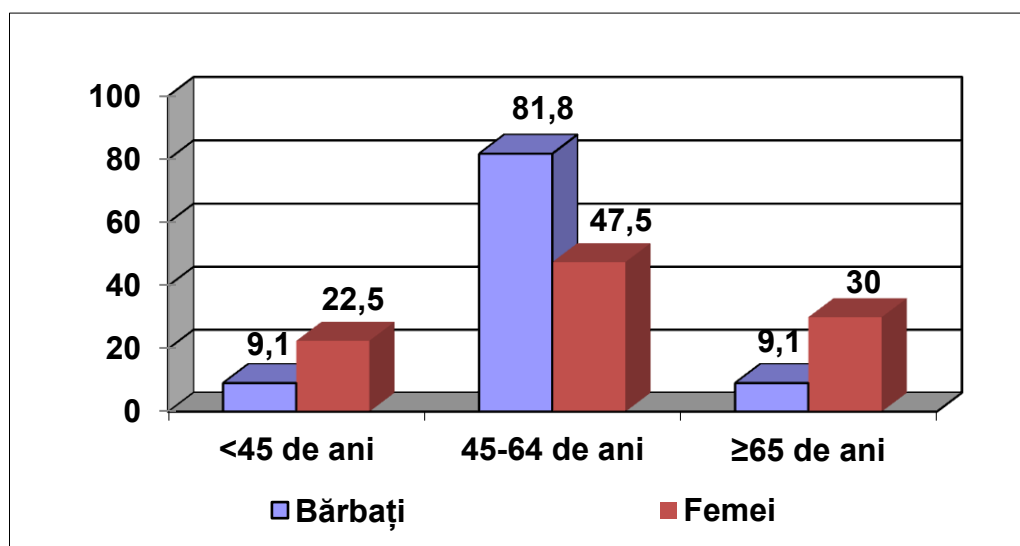


Figura 2. Repartizarea pacienților (%) din sublotul 1 de studiu în funcție de sex și vârstă

În acest sublot, în funcție de statutul rezidențial, 32 (62,7%) de pacienți proveneau din mediul urban și 19 (37,3%) pacienți din mediul rural. Erau căsătorite 38 (74,5%) de persoane, necăsătorite 5 (9,8%) persoane, văduve 3 (5,9%) persoane și divorțate 5 (9,8%) persoane. Evaluarea nivelului educațional a constatat studii primare la 9 (17,6%) pacienți, studii medii la 21 (41,2%) de pacienți și studii superioare la 21 (41,2%) de pacienți.

În funcție de încadrarea în câmpul muncii în sublotul 1, 34 (66,7%) de persoane erau angajate în câmpul muncii, 3 (5,9%) persoane – neangajate în câmpul muncii, 3 (5,9%)

persoane – cu grad de invaliditate și 11 (21,6%) persoane – pensionari. Analiza caracterului activității a constatat că 14 (27,5%) pacienți îndeplinesc lucru fizic greu și 22 (43,1%) de pacienți – lucru intelectual.

**Factorii de risc.** Analiza factorilor de risc pentru GCA a remarcat consum excesiv de cafea (>4 căni pe zi) în 23 (45,1%) de cazuri, consum excesiv de sare (>5 grame zilnic) în 12 (23,5%) cazuri, consum prioritar de alimente fierbinți în 13 (25,5%) cazuri, pierdere ponderală (>5 kg în ultimele 6 luni) în 19 (37,3%) cazuri, tabagism în 15 (29,4%) cazuri, inclusiv fumători activi 10 (19,6%) persoane și fumători în trecut 5 (9,8%) persoane, consum de alcool în toate 51 (100,0%) de cazuri, inclusiv consumau alcool ocazional (<1 unitate pe zi) 41 (80,4%) de persoane și consumau alcool moderat (1-2 unități pe zi) 10 (19,6%) persoane (figura 3).

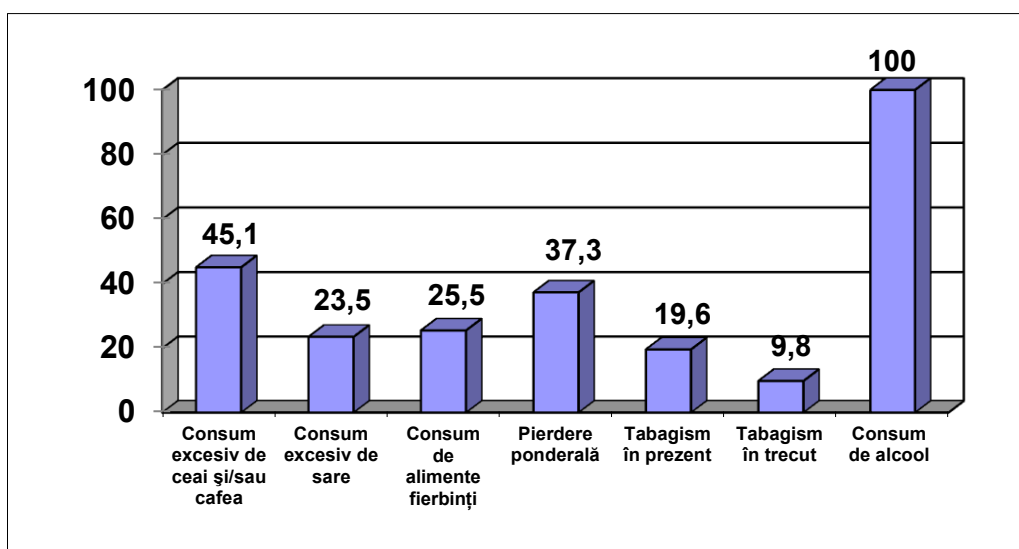


Figura 3. Frecvența factorilor de risc (%) la pacienții din sublotul 1 de studiu

Consum rar ( $\leq 2$  ori în săptămână) de carne procesată au consemnat 15 (29,4%) pacienți, consum moderat (3-4 ori în săptămână) – 28 (54,9%) de pacienți și consum frecvent (6-7 ori în săptămână) – 8 (15,7%) pacienți. Consum rar ( $\leq 2$  ori în săptămână) de vegetale au menționat 17 (33,3%) pacienți, consum moderat (3-4 ori în săptămână) – 31 (60,8%) de pacienți și consum frecvent (6-7 ori în săptămână) – 3 (5,9%) pacienți. Administrare rară (1-2 ori în săptămână) de preparate antiinflamatorii non-steroidiene, inclusiv aspirină în doză antiagregantă, au raportat 29 (56,9%) de pacienți, administrare moderată (3-4 ori în săptămână) – 4 (7,8%) pacienți și administrare frecventă (6-7 ori în săptămână) – 18 (35,3%) pacienți.

Condiții de trai bune au menționat toți 51 (100,0%) de pacienți, istoric familial de cancer gastric – 19 (37,3%) pacienți, infecție cu HP – toți 51 (100,0%) de pacienți, inclusiv 16 (31,4%)

persoane în prezent și 35 (68,6%) de persoane în antecedente, cu administrarea anterioară a tratamentului pentru eradicarea infecției cu HP – 45 (88,2%) de pacienți.

În funcție de indexul masei corporale, 4 (7,8%) pacienți erau subponderali ( $IMC \leq 18,49$ ), 35 (68,6%) de pacienți – normoponderali ( $IMC 18,50-24,99$ ) și 12 (23,5%) pacienți – supraponderali ( $IMC \geq 25,00$ ).

**Acuzele pacienților în ultima lună.** Dureri epigastrice au menționat 49 (96,1%) de pacienți, inclusiv rar (1 dată în săptămână) – 7 (13,7%) pacienți, des ( $\geq 2$  ori în săptămână) – 33 (64,7%) de pacienți și permanent (zilnic) – 9 (17,6%) pacienți. Valoarea medie a severității durerii a alcătuit  $6,96 \pm 0,3$  puncte (de la 0 puncte până la 9 puncte) (figura 4).

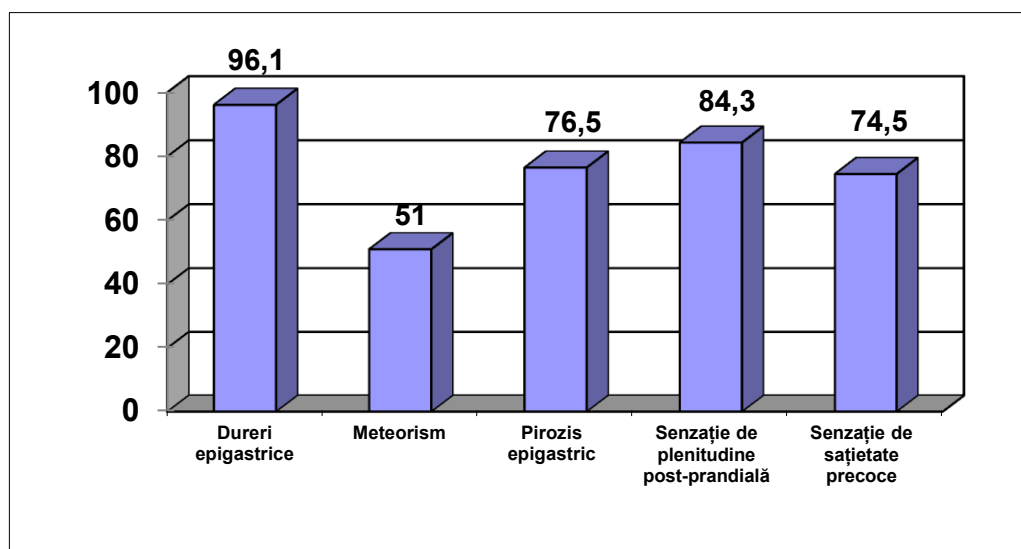


Figura 4. Frecvența acuzelor în ultima lună (%) la pacienții din sublotul 1 de studiu

Meteorism au remarcat 26 (51,0%) de pacienți, inclusiv rar (1 dată în săptămână) – 18 (35,3%) pacienți și des ( $\geq 2$  ori în săptămână) – 8 (15,7%) pacienți. Valoarea medie a severității meteorismului a constituit  $2,86 \pm 0,4$  puncte (de la 0 puncte până la 9 puncte).

Pirozis au consemnat 39 (76,5%) de pacienți, inclusiv rar (1 dată în săptămână) – 19 (37,3%) pacienți, des ( $\geq 2$  ori în săptămână) – 18 (35,3%) pacienți și permanent (zilnic) – 2 (3,9%) pacienți. Valoarea medie a severității pirozisului a reprezentat  $4,88 \pm 0,4$  puncte (de la 0 puncte până la 9 puncte).

Senzație de plenitudine post-prandială au relatat 43 (84,3%) de pacienți, inclusiv rar (1 dată pe săptămână) – 27 (52,9%) de pacienți, des ( $\geq 2$  ori în săptămână) – 15 (29,4%) pacienți și permanent (zilnic) – 1 (2,0%) pacient. Valoarea medie a severității senzației de plenitudine post-prandială a alcătuit  $5,06 \pm 0,4$  puncte (de la 0 puncte până la 8 puncte).



Senzație de sațietate precoce au semnalat 38 (74,5%) de pacienți, inclusiv rar (1 dată în săptămână) – 27 (52,9%) de pacienți și des ( $\geq 2$  ori în săptămână) – 11 (21,6%) pacienți. Valoarea medie a severității senzației de sațietate precoce a constituit  $4,35 \pm 0,4$  puncte (de la 0 puncte până la 9 puncte).

În acest lot de studiu pacienții au menționat diferite asociații simptomatice: 1 (2,0%) pacient – 1 simptom, 3 (5,9%) pacienți – 2 simptome, 15 (29,4%) pacienți – 3 simptome, 17 (33,3%) pacienți – 4 simptome și 15 (29,4%) pacienți – 5 simptome. Astfel, marea majoritate a pacienților cu gastrită cronică atrofică, fără metaplazie intestinală și fără displazia epiteliului gastric (47 - 92,1%) prezintă tablou polisimptomatic (3-5 simptome), reflectate în figura 5.

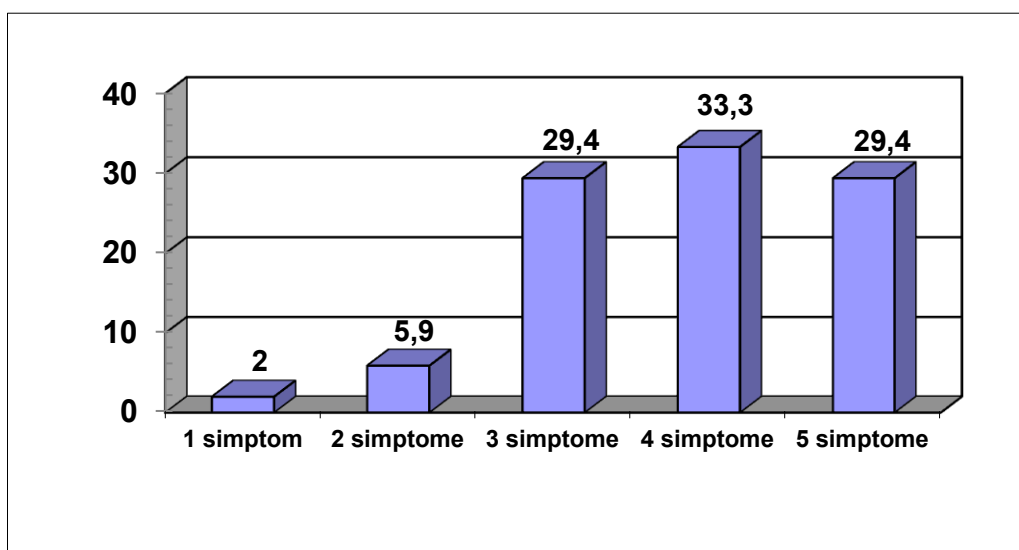


Figura 5. Distribuția asocierilor simptomatice (%) la pacienții din sublotul 1 de studiu

**Tratamentul precedent.** Medicamente pentru ameliorarea acuzelor sus-numite au administrat 47 (92,2%) de pacienți, inclusiv 33 (70,2%) de pacienți inhibitori ai pompei de protoni (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol), 2 (4,3%) pacienți H<sub>2</sub>-blocanți (Ranitidină, Famotidină) și 12 (25,5%) pacienți au folosit ambele preparate.

Printre pacienții care s-au tratat anterior, 23 (48,9%) au administrat preparatul de 3 ori în săptămână, 10 (21,3%) – 1 dată în săptămână, 7 (14,9%) – de 2 ori în săptămână și 7 (14,9%) – de 4 sau mai multe ori în săptămână. Până la 1 lună au administrat preparatul 20 (42,6%) de pacienți, de la 1 lună până la 6 luni – 25 (53,2%) de pacienți și peste 6 luni – 2 (4,3%) pacienți.

Eficiența totală a preparatului a fost constatată de 8 (17,0%) pacienți, eficiența parțială – de 32 (68,1%) de pacienți și ineficiența – de 7 (14,9%) pacienți.

**Explorările paraclinice.** La pacienții cu GCA fără metaplazie și fără displazie, conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, atrofie ușoară a mucoasei gastrice (C1-C2) a fost constatată la 28 (54,9%) de pacienți, atrofie moderată a mucoasei gastrice (C3-O1) – la 17 (33,3%) de pacienți și atrofie severă a mucoasei gastrice (O2-O3) – la 6 (11,8%) pacienți (figura 6).

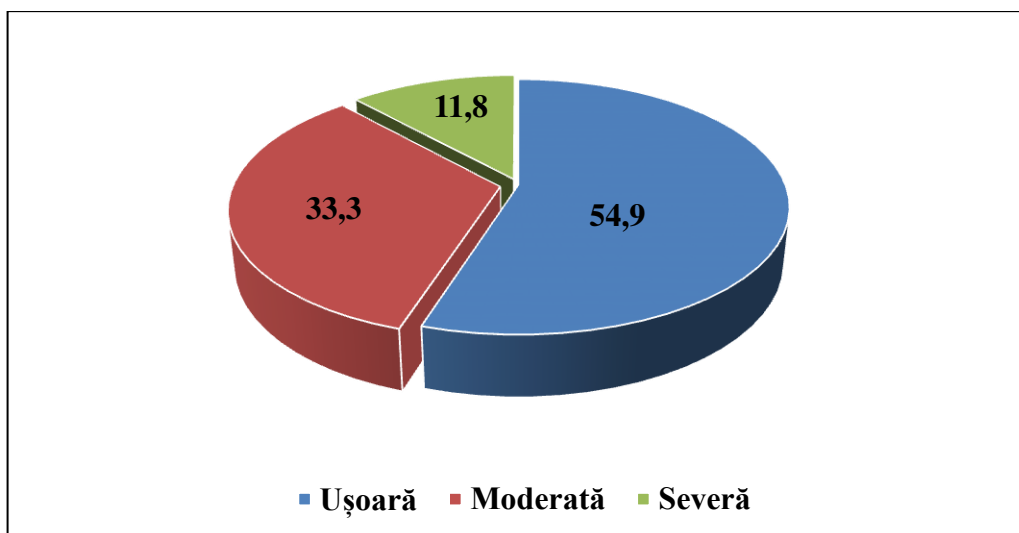


Figura 6. Rata formelor de atrofie a mucoasei gastrice (%) în funcție de clasificarea endoscopică Kimura-Takemoto la pacienții din sublotul 1 de studiu

În funcție de sistemul de stadializare a atrofiei mucoasei gastrice OLGA, 15 (29,4%) pacienți prezentau stadiul I, 21 (41,2%) de pacienți – stadiul II, 14 (27,5%) pacienți – stadiul III și 1 (2,0%) pacient – stadiul IV (figura 7). La pacienții (n=51 (100,0%)) din sublotul de studiu discutat nu s-a fost depistat MI și DEG.

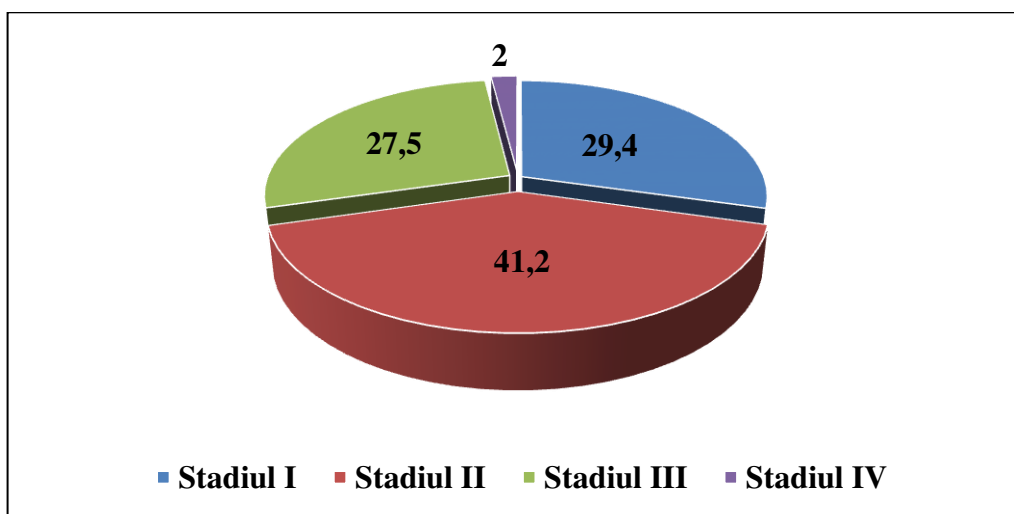


Figura 7. Rata stadiilor de atrofie a mucoasei gastrice (%) în conformitate cu sistemul OLGA la pacienții din sublotul 1 de studiu

HP determinat prin testul ureazic pe biotatul mucoasei gastrice a corespuns cu rezultatele HP-IgG și a fost confirmat și prin metoda morfologică la 16 (31,4%) pacienți.

**Gastro-panel.** În subplotul 1 de pacienți, valoarea medie a PG-I era de  $72,63 \pm 3,5$   $\mu\text{g/L}$  (de la 21,1  $\mu\text{g/L}$  până la 127,9  $\mu\text{g/L}$ ): 30 (58,8%) de pacienți prezentau un nivel  $>70$   $\mu\text{g/L}$ , 12 (23,5%) pacienți – un nivel în limitele 50,1-70  $\mu\text{g/L}$ , 5 (9,8%) pacienți – un nivel în limitele 30,1-50  $\mu\text{g/L}$  și 4 (7,8%) pacienți – un nivel  $\leq 30$   $\mu\text{g/L}$ .

Valoarea medie a PG-II a alcătuit  $14,06 \pm 0,9$   $\mu\text{g/L}$  (de la 3,0  $\mu\text{g/L}$  până la 45,4  $\mu\text{g/L}$ ): 39 (76,5%) de pacienți prezentau un nivel în limitele 3-15  $\mu\text{g/L}$  și 12 (23,5%) pacienți – un nivel  $>15$   $\mu\text{g/L}$ .

Valoarea medie a PGR a constituit  $5,8 \pm 0,4$  (de la 2,3 până la 16,8): 44 (86,3%) de pacienți prezentau un nivel  $>3,0$  și 7 (13,7%) pacienți – un nivel în limitele 2,1-3,0.

Valoarea medie a G-17 era de  $5,94 \pm 0,7$   $\mu\text{g/L}$  (de la 0,7  $\mu\text{g/L}$  până la 19,3  $\mu\text{g/L}$ ): 7 (13,7%) pacienți prezentau un nivel  $<1,0$   $\mu\text{g/L}$ , 37 (72,5%) de pacienți – un nivel în limitele 1,0-10,0  $\mu\text{g/L}$  și 7 (13,7%) pacienți – un nivel  $>10,0$   $\mu\text{g/L}$ .

Evaluarea gradului de AMG în conformitate cu rezultatele serologice a constatat absența AMG la 45 (88,3%) de pacienți și AMG ușoară la 2 (3,9%) pacienți și atrofie moderată – la 4 (7,8%) pacienți, sumar 6 (11,7%) pacienți (figura 8).

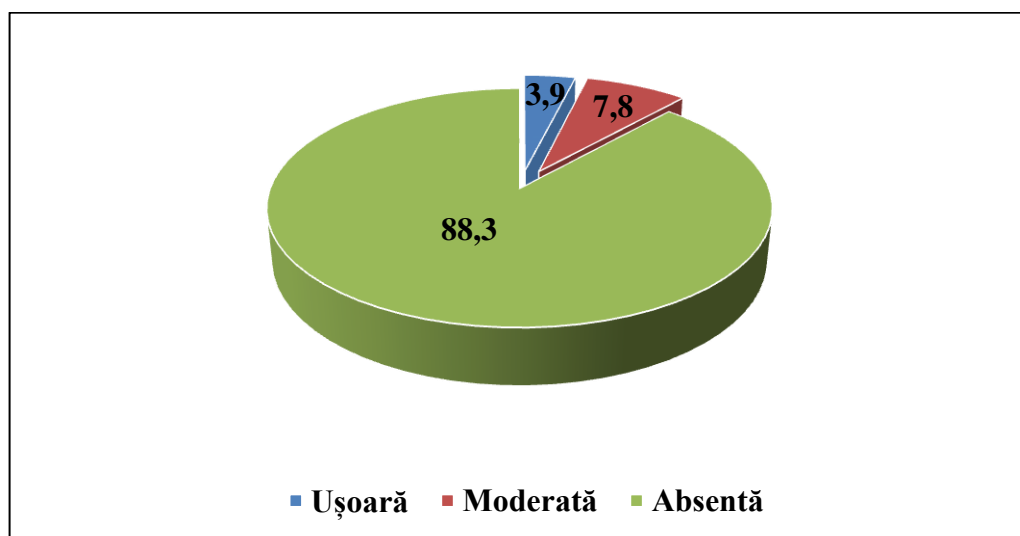


Figura 8. Frecvența formelor de atrofie a mucoasei gastrice (%) conform rezultatelor serologice la pacienții din subplotul 1 de studiu

Valoarea medie a NO în serul sangvin a constituit  $59,24 \pm 0,8$   $\mu\text{M/L}$  (de la 50,28  $\mu\text{M/L}$  până la 70,88  $\mu\text{M/L}$ ), iar valoarea medie a NO în suc gastric –  $29,38 \pm 1,1$   $\mu\text{M/g.prot}$  (de la 14,51  $\mu\text{M/g.prot}$  până la 55,33  $\mu\text{M/g.prot}$ ).

Analiza caracteristicilor socio-demografice și a rezultatelor examenului serologic în funcție de formele AMG, determinate conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, stadiile sistemului OLGA, statutul *Helicobacter pylori* și statutul anticorpilor *Helicobacter pylori* IgG a constatat următoarele rezultate.

În funcție de clasificarea endoscopică Kimura-Takemoto, valoarea medie a PG-I a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu forma ușoară de AMG, comparativ cu forma moderată de AMG (80,32±3,5 μg/L și 59,29±6,3 μg/L, respectiv; p<0,05), valoarea medie a PG-II a fost semnificativ statistic mai mică la pacienții cu forma ușoară de AMG (13,40±0,6 μg/L și 20,55±5,4, respectiv; p<0,05) și la pacienții cu forma moderată de AMG (12,88±1,5 μg/L și 20,55±5,4, respectiv; p<0,05), comparativ cu forma severă de AMG. Valorile medii ale PGR (6,32±0,4 la pacienții cu GCA ușoară, 5,54±0,8 la pacienții cu GCA moderată și 4,10±0,8 la pacienții cu GCA severă), G-17 (5,44±0,8 μg/L la pacienții cu GCA ușoară, 7,51±1,3 μg/L la pacienții cu GCA moderată și 3,82±1,3 μg/L la pacienții cu GCA severă), NO în serul sangvin (58,57±1,1 μM/L la pacienții cu GCA ușoară, 59,82±1,4 μM/L la pacienții cu GCA moderată și 60,69±1,9 μM/L la pacienții cu GCA severă) și NO în sucul gastric (29,48±1,6 μM/g.prot la pacienții cu GCA ușoară, 29,33±2,0 μM/g.prot la pacienții cu GCA moderată și 29,10±1,2 μM/g.prot la pacienții cu GCA severă) erau similare (p>0,05) în toate subploturile de studiu (tabelul 3).

**Tabelul 3. Rezultatele examenului serologic în funcție de formele de atrofie a mucoasei gastrice, conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, la pacienții din subplotul 1 de studiu**

<b>Parametru</b>	<b>1 - Ușoară</b>	<b>2 - Moderată</b>	<b>3 - Severă</b>	<b>p</b>
PG-I (μg/L)	80,32±3,5	59,29±6,3	74,52±13,9	1-2*
PG-II (μg/L)	13,40±0,6	12,88±1,5	20,55±5,4	1-3*, 2-3*
PGR	6,32±0,4	5,54±0,8	4,10±0,8	NS
G-17 (μg/L)	5,44±0,8	7,51±1,3	3,82±1,3	NS
NO în serul sangvin (μM/L)	58,57±1,1	59,82±1,4	60,69±1,9	NS
NO în sucul gastric (μM/g.prot)	29,48±1,6	29,33±2,0	29,10±1,2	NS

*Notă: diferențe semnificative statistic \* - p<0,05*

Nu au fost constatate diferențe statistic semnificative (p>0,05) în funcție de vârsta medie (50,75±2,7 ani la pacienții cu GCA ușoară, 60,41±2,7 ani la pacienții cu GCA moderată și 59,0±3,5 ani la pacienții cu GCA severă), grupele de vârstă: sub 45 de ani (8 – 28,6%, 2 – 11,8% și 0 – 0%, respectiv), 45-64 de ani (15 – 53,6%, 8 – 47,1% și 5 – 83,3%, respectiv) și ≥65 de ani (5 – 17,8%, 12 – 70,6% și 5 – 83,3%, respectiv), sex: bărbați (5 – 17,9%, 5 – 29,4% și

1 – 16,7%, respectiv) și femei (23 – 82,1%, 12 – 70,6% și 5 – 83,3%, respectiv), mediul de trai: urban (17 – 60,7%, 11 – 64,7% și 4 – 66,7%, respectiv) și rural (11 – 39,3%, 6 – 35,3% și 2 – 33,3%, respectiv), tabagism: nefumători (22 – 78,6%, 10 – 58,8% și 4 – 66,6%, respectiv), fumători în prezent (4 – 14,3%, 5 – 29,4% și 1 – 16,7%, respectiv) și fumători în trecut (2 – 7,1%, 2 – 11,8% și 1 – 16,7%, respectiv), consumul de alcool: ocazional (22 – 78,6%, 15 – 88,2% și 4 – 66,7%, respectiv) și moderat (6 – 21,4%, 2 – 11,8% și 2 – 33,3%, respectiv).

Valoarea medie a vârstei a fost semnificativ statistic mai mare ( $61,00 \pm 2,5$  ani și  $52,42 \pm 2,4$  ani;  $p < 0,05$ ) la pacienții cu risc crescut de cancer gastric (stadiile III-IV ale sistemului OLGA) și valoarea medie a PG-I – semnificativ statistic mai mare ( $80,11 \pm 3,1$   $\mu\text{g/L}$  și  $54,68 \pm 7,5$   $\mu\text{g/L}$ ;  $p < 0,001$ ) la pacienții cu risc scăzut de cancer gastric (stadiile I-II ale sistemului OLGA). Valorile medii ale PG-II ( $13,79 \pm 0,7$   $\mu\text{g/L}$  la pacienții cu stadii OLGA cu risc scăzut de CG și  $14,71 \pm 2,7$   $\mu\text{g/L}$  la pacienții cu stadii OLGA cu risc crescut de CG), PGR ( $6,18 \pm 0,3$  și  $4,87 \pm 1,0$ , respectiv), G-17 ( $6,21 \pm 0,8$   $\mu\text{g/L}$  și  $5,31 \pm 1,2$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), NO în serul sangvin ( $58,77 \pm 0,9$   $\mu\text{M/L}$  și  $60,36 \pm 1,3$   $\mu\text{M/L}$ , respectiv) și NO în sucul gastric ( $29,22 \pm 1,3$   $\mu\text{M/g.prot}$  și  $29,77 \pm 1,8$   $\mu\text{M/g.prot}$ , respectiv) erau similare ( $p > 0,05$ ) în toate subploturile de studiu (tabelul 4).

**Tabelul 4. Corelația stadiilor OLGA cu rezultatele examenului serologic și aspectele socio-demografice din subplotul 1 de studiu**

Parametru	Stadii cu risc scăzut de CG (OLGA I-II)	Stadii cu risc crescut de CG (OLGA III-IV)	p
PG-I ( $\mu\text{g/L}$ )	$80,11 \pm 3,1$	$54,68 \pm 7,5$	$< 0,001$
PG-II ( $\mu\text{g/L}$ )	$13,79 \pm 0,7$	$14,71 \pm 2,7$	NS
PGR	$6,18 \pm 0,3$	$4,87 \pm 1,0$	NS
G-17 ( $\mu\text{g/L}$ )	$6,21 \pm 0,8$	$5,31 \pm 1,2$	NS
NO în serul sangvin ( $\mu\text{M/L}$ )	$58,77 \pm 0,9$	$60,36 \pm 1,3$	NS
NO în sucul gastric ( $\mu\text{M/g.prot}$ )	$29,22 \pm 1,3$	$29,77 \pm 1,8$	NS

Nu au fost constatate diferențe statistic semnificative ( $p > 0,05$ ) în funcție de grupele de vârstă: sub 45 de ani (9 – 25,0% la pacienții cu stadii OLGA cu risc scăzut de CG și 1 – 6,7% la pacienții cu stadii OLGA cu risc crescut de CG), 45-64 de ani (19 – 52,8% și 9 – 60,0%, respectiv) și  $\geq 65$  de ani (8 – 22,2% și 5 – 33,3%, respectiv), sex: bărbați (7 – 19,4% și 4 – 26,7%, respectiv) și femei (29 – 80,6% și 11 – 73,3%, respectiv), mediul de trai: urban (21 – 58,3% și 11 – 73,3%, respectiv) și rural (15 – 41,7% și 4 – 26,7%, respectiv), tabagism: nefumători (27 – 75,0% și 9 – 60,0%, respectiv), fumători în prezent (7 – 19,4% și 3 – 20,0%, respectiv) și fumători în trecut (2 – 5,6% și 3 – 20,0%, respectiv), consumul de alcool: ocazional (30 – 83,3% și 11 – 73,3%, respectiv) și moderat (6 – 16,7% și 4 – 26,7%, respectiv).

Nu au fost constatate diferențe semnificative statistic a caracteristicilor socio-demografice și a rezultatelor examenului serologic în funcție de statutul *Helicobacter pylori* și de statutul anticorpilor *Helicobacter pylori* IgG la pacienții din subplotul 1 de studiu.

Valorile medii ale vârstei ( $53,34 \pm 2,5$  ani la pacienții cu HP negativ și  $58,44 \pm 2,2$  ani la pacienții cu HP pozitiv), PG-I ( $74,50 \pm 4,1$   $\mu\text{g/L}$  și  $68,53 \pm 6,5$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), PG-II ( $14,56 \pm 1,2$   $\mu\text{g/L}$  și  $12,99 \pm 1,3$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), PGR ( $5,85 \pm 0,5$  și  $5,69 \pm 0,5$ , respectiv), G-17 ( $5,85 \pm 0,8$   $\mu\text{g/L}$  și  $6,15 \pm 1,1$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), NO în serul sangvin ( $59,57 \pm 0,9$   $\mu\text{M/L}$  și  $58,51 \pm 1,6$   $\mu\text{M/L}$ , respectiv) și NO în sucii gastrici ( $30,76 \pm 1,4$   $\mu\text{M/g.prot}$  și  $26,36 \pm 1,3$   $\mu\text{M/g.prot}$ , respectiv), frecvențele grupelor de vârstă: sub 45 de ani (9 – 25,7% și 1 – 6,3%, respectiv), 45-64 de ani (18 – 51,4% și 10 – 62,5%, respectiv) și  $\geq 65$  de ani (8 – 22,9% și 5 – 31,3%, respectiv), sexului: bărbați (8 – 22,9% și 3 – 18,8%, respectiv) și femei (27 – 77,1% și 13 – 81,3%, respectiv), mediului de trai: urban (22 – 62,9% și 10 – 62,5%, respectiv) și rural (13 – 37,1% și 6 – 37,5%, respectiv), tabagismului: nefumători (24 – 68,6% și 12 – 75,0%, respectiv), fumători în prezent (6 – 17,1% și 4 – 25,0%, respectiv) și fumători în trecut (5 – 14,3% și 0 – 0%, respectiv), consumului de alcool: ocazional (28 – 80,0% și 13 – 81,3%, respectiv) și moderat (7 – 20,0% și 3 – 18,8%, respectiv) erau similare ( $p > 0,05$ ) în toate subploturile de studiu.

Valorile medii ale vârstei ( $54,11 \pm 2,5$  ani la pacienții cu HP-IgG negativ și  $56,75 \pm 2,4$  ani la pacienții cu HP-IgG pozitiv), PG-I ( $75,82 \pm 3,8$   $\mu\text{g/L}$  și  $65,64 \pm 7,1$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), PG-II ( $15,08 \pm 1,1$  și  $11,84 \pm 1,3$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), PGR ( $5,78 \pm 0,5$  și  $5,83 \pm 0,5$ , respectiv), G-17 ( $5,85 \pm 0,8$   $\mu\text{g/L}$  și  $6,15 \pm 1,1$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), NO în serul sangvin ( $59,67 \pm 0,9$   $\mu\text{M/L}$  și  $58,29 \pm 1,6$   $\mu\text{M/L}$ , respectiv) și NO în sucii gastrici ( $30,65 \pm 1,4$   $\mu\text{M/g.prot}$  și  $26,62 \pm 1,3$   $\mu\text{M/g.prot}$ , respectiv), frecvențele grupelor de vârstă: sub 45 de ani (8 – 22,9% și 2 – 12,5%, respectiv), 45-64 de ani (18 – 51,4% și 10 – 62,5%, respectiv) și  $\geq 65$  de ani (9 – 25,7% și 4 – 25,0%, respectiv), sexului: bărbați (8 – 22,9% și 3 – 18,8%, respectiv) și femei (27 – 77,1% și 13 – 81,3%, respectiv), mediului de trai: urban (22 – 62,9% și 10 – 62,5%, respectiv) și rural (13 – 37,1% și 6 – 37,5%, respectiv), tabagismului: nefumători (25 – 71,4% și 11 – 68,8%, respectiv), fumători în prezent (6 – 17,1% și 4 – 25,0%, respectiv) și fumători în trecut (4 – 11,4% și 1 – 6,2%, respectiv), consumului de alcool: ocazional (27 – 77,1% și 14 – 87,5%, respectiv) și moderat (8 – 22,9% și 2 – 12,5%, respectiv) erau similare ( $p > 0,05$ ) în toate subploturile de studiu.

### 3.2. Particularitățile clinice, serologice și morfologice la pacienții cu gastrită cronică atrofică și metaplazie intestinală (sublotul 2)

**Date socio-demografice.** Sublotul 2 a fost constituit din pacienți cu gastrită cronică atrofică și cu metaplazie intestinală. Au fost incluși 51 de pacienți cu vârsta de la 32 la 82 de ani: 26 (51,0%) de bărbați și 25 (49,0%) de femei. În funcție de categoria de vârstă, 4 (7,8%) persoane aparțineau grupului de vârstă 32-44 de ani, 35 (68,6%) de persoane – grupului de vârstă 45-64 de ani și 12 (23,5%) persoane – grupului de vârstă 65-82 de ani (figura 9). Vârsta medie a constituit  $57,39 \pm 1,4$  ani.

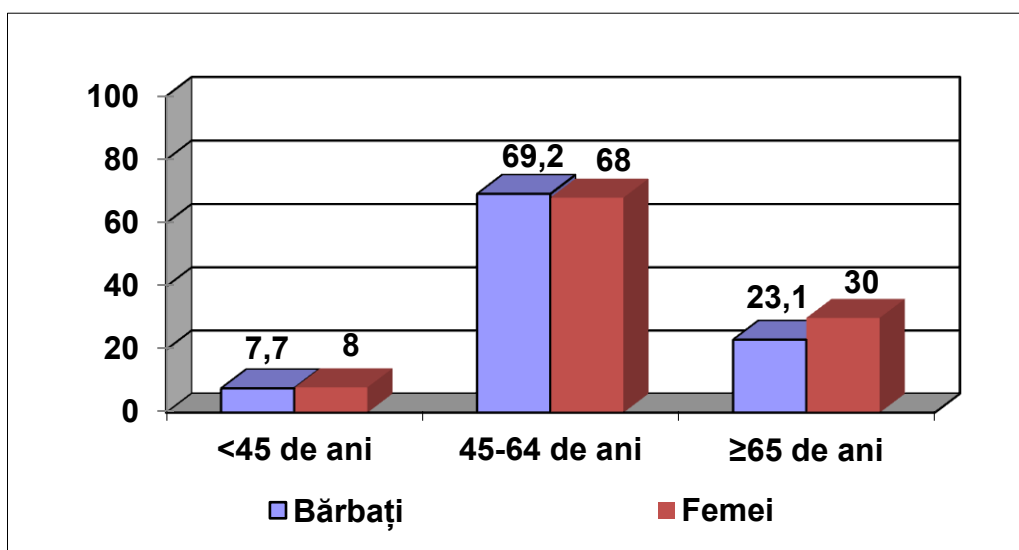


Figura 9. Repartizarea pacienților (%) din sublotul 2 de studiu în funcție de sex și vârstă

În acest sublot în funcție de statutul rezidențial, 34 (66,7%) de pacienți proveneau din mediul urban și 17 (33,3%) pacienți din mediul rural. Erau căsătorite 40 (78,4%) de persoane, necăsătorite 3 (5,9%) persoane, văduve 3 (5,9%) persoane și divorțate 5 (9,8%) persoane. Pregătirea prin studii primare s-a constatat la 6 (11,8%) pacienți, prin studii medii la 29 (56,9%) de pacienți și prin studii superioare la 16 (31,4%) de pacienți.

În funcție de încadrarea în câmpul muncii în sublotul 2, 34 (66,7%) de persoane erau angajate în câmpul muncii, 1 (2,0%) persoană – cu grad de invaliditate și 16 (31,4%) persoane – pensionari. Analiza caracterului activității a constatat că 21 (41,2%) pacienți îndeplinesc lucru fizic greu și 13 (25,5%) pacienți – lucru intelectual.

**Factorii de risc.** Analiza factorilor de risc pentru GCA a remarcat consum excesiv de cafea (>4 căni pe zi) în 23 (45,1%) de cazuri, consum excesiv de sare (>5 grame zilnic) în

19 (37,3%) cazuri, consum prioritar de alimente fierbinți în 11 (21,6%) cazuri, pierdere ponderală (>5 kg în ultimele 6 luni) în 21 (41,2%) cazuri, tabagism în 28 (54,9%) cazuri, inclusiv fumători activi 16 (31,4%) persoane și fumători în trecut 12 (23,5%) persoane, consum de alcool în toate 51 (100,0%) de cazuri, inclusiv consumau alcool ocazional (<1 unitate pe zi) 34 (66,7%) de persoane și consumau alcool moderat (1-2 unități pe zi) 17 (33,3%) persoane (figura 10).

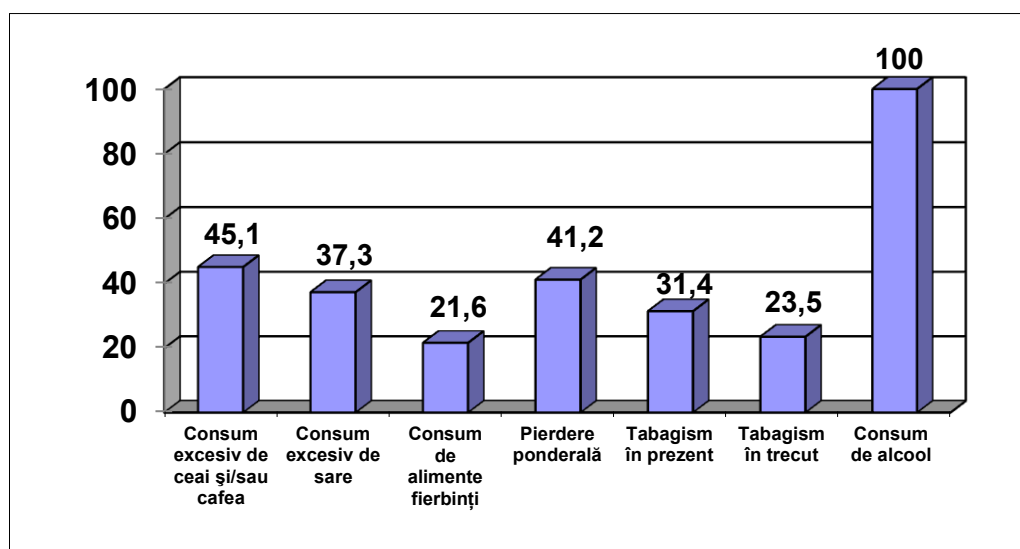


Figura 10. Frecvența factorilor de risc (%) la pacienții din subplotul 2 de studiu

Consum rar ( $\leq 2$  ori în săptămână) de carne procesată au consemnat 7 (13,7%) pacienți, consum moderat (3-4 ori în săptămână) – 37 (72,5%) de pacienți și consum frecvent (6-7 ori în săptămână) – 7 (13,7%) pacienți. Consum rar ( $\leq 2$  ori în săptămână) de vegetale au menționat 22 (43,1%) pacienți, consum moderat (3-4 ori în săptămână) – 28 (54,9%) de pacienți și consum frecvent (6-7 ori în săptămână) – 1 (2,0%) pacienți. Administrare rară (1-2 ori în săptămână) de preparate antiinflamatorii non-steroidiene, inclusiv aspirină în doză antiagregantă, au raportat 31 (60,8%) de pacienți, administrare moderată (3-4 ori în săptămână) – 6 (11,8%) pacienți și administrare frecventă (6-7 ori în săptămână) – 14 (27,5%) pacienți.

Condiții de trai bune au menționat toți 46 (90,2%) de pacienți și condiții de trai bune – 5 (9,8%) pacienți, istoric familiar de cancer gastric – 15 (29,4%) pacienți, infecție cu HP – toți 51 (100,0%) de pacienți, inclusiv 14 (27,5%) persoane în prezent și 37 (72,5%) de persoane în antecedente, cu administrarea anterioară a tratamentului pentru eradicarea infecției cu HP – 42 (82,4%) de pacienți.



În funcție de indexul masei corporale, 5 (9,8%) pacienți erau subponderali (IMC  $\leq 18,49$ ), 25 (49,0%) de pacienți – normoponderali (IMC 18,50-24,99) și 21 (41,2%) pacienți – supraponderali (IMC  $\geq 25,00$ ).

**Acuzele pacienților în ultima lună.** Dureri epigastrice au menționat 48 (94,1%) pacienți, inclusiv foarte rar (1-3 ori pe lună) – 3 (5,9%) pacienți, rar (1 dată în săptămână) – 12 (23,5%) pacienți, des (2 sau mai multe ori pe săptămână) – 27 (52,9%) pacienți și permanent (zilnic) – 6 (11,8%) pacienți. Valoarea medie a severității durerii a alcătuit  $6,35 \pm 0,3$  puncte (figura 11).

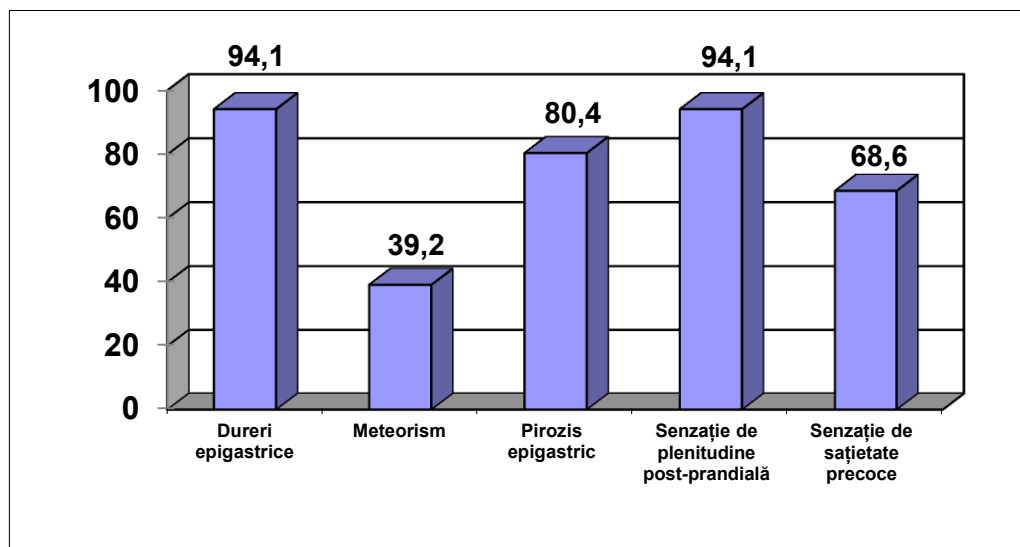


Figura 11. Frecvența acuzelor în ultima lună (%) la pacienții din sublotul 2 de studiu

Meteorism au remarcat 20 (39,2%) de pacienți, inclusiv rar (1 dată pe săptămână) – 12 (23,5%) pacienți și des ( $\geq 2$  ori în săptămână) – 8 (15,7%) pacienți. Valoarea medie a severității meteorismului a constituit  $2,47 \pm 0,5$  puncte.

Pirozis au consemnat 41 (80,4%) de pacienți, inclusiv rar (1 dată pe săptămână) – 21 (41,2%) de pacienți, des ( $\geq 2$  ori în săptămână) – 18 (35,3%) pacienți și permanent (zilnic) – 2 (3,9%) pacienți. Valoarea medie a severității pirozisului a reprezentat  $5,39 \pm 0,4$  puncte.

Senzație de plenitudine post-prandială au relatat 48 (94,1%) de pacienți, inclusiv rar (1 dată pe săptămână) – 35 (68,6%) de pacienți și des ( $\geq 2$  ori în săptămână) – 13 (25,5%) pacienți. Valoarea medie a severității senzației de plenitudine post-prandială a alcătuit  $5,41 \pm 0,3$  puncte.

Senzație de sațietate precoce au semnalat 35 (68,6%) de pacienți, inclusiv rar (1 dată în săptămână) – 28 (54,9%) de pacienți și des ( $\geq 2$  ori în săptămână) – 7 (13,7%) pacienți. Valoarea medie a severității senzației de sațietate precoce a constituit  $3,75 \pm 0,4$  puncte.

În acest sublot de studiu pacienții au menționat asociații de simptome: 2 (3,9%) pacienți – 1 simptom, 3 (5,9%) pacienți – 2 simptome, 13 (25,5%) pacienți – 3 simptome, 20 (39,2%) de pacienți – 4 simptome și 13 (25,5%) pacienți – 5 simptome. Astfel, marea majoritate a pacienților cu gastrită cronică atrofică și metaplazie intestinală (n=46 (90,2%)) prezintă tablou polisimptomatic (3-5 simptome), reflectate în figura 12.

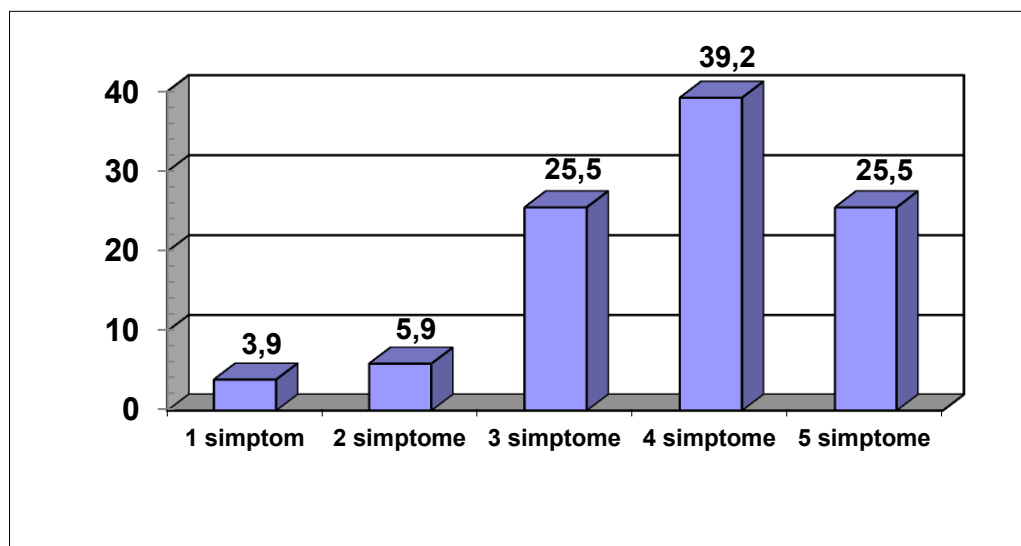


Figura 12. **Distribuirea asocierilor simptomatice (%) la pacienții din sublotul 2 de studiu**

**Tratamentul precedent.** Tratament medicamentos au primit 41 (80,4%) pacienți, inclusiv 34 (82,9%) pacienți inhibitori ai pompei de protoni (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol) și 7 (17,1%) pacienți inhibitori ai pompei de protoni (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol) și H<sub>2</sub>-blocați (Ranitidină, Famotidină).

Printre pacienții care s-au tratat anterior, circa 2/5 (n=16 (39,0%)) au administrat preparatul de 2 ori în săptămână, 10 (24,4%) – 1 dată în săptămână, 10 (24,4%) – de 3 ori în săptămână și 5 (12,2%) – de 4 sau mai multe ori în săptămână. Până la 1 lună au administrat preparatul 23 (56,1%) de pacienți, de la 1 lună până la 6 luni – 16 (39,0%) de pacienți și mai mult de 6 luni – 2 (4,9%) pacienți.

Eficiența totală (ameliorarea clinică completă) a preparatului a fost constatată la 11 (26,8%) pacienți, eficiența parțială – la 29 (70,7%) de pacienți și ineficiența – la 1 (2,4%) pacient.

**Explorările paraclinice.** La pacienții cu GCA și metaplazie intestinală, conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, atrofie ușoară a mucoasei gastrice (C1-C2) a fost constatată la 19 (37,3%) de pacienți, atrofie moderată a mucoasei gastrice (C3-O1) – la

29 (56,9%) de pacienți și atrofie severă a mucoasei gastrice (O2-O3) – la 3 (5,9%) pacienți (figura 13).

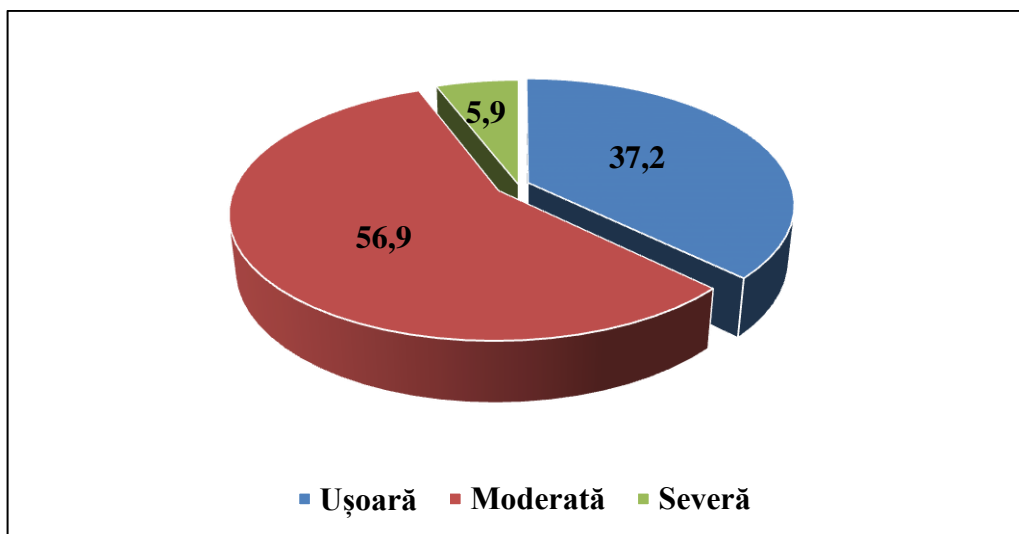


Figura 13. Rata formelor de atrofie a mucoasei gastrice (%) în funcție de clasificarea endoscopică Kimura-Takemoto la pacienții din sublotul 2 de studiu

În funcție de sistemul de stadializare a atrofiei mucoasei gastrice OLGA, 7 (13,7%) pacienți prezentau stadiul I, 30 (58,8%) pacienți – stadiul II și 14 (27,5%) pacienți – stadiul III (figura 14). La toți pacienții din acest lot de studiu (n=51 (100,0%)) a fost depistată MI. În funcție de sistemul de stadializare a MI OLGIM, 26 (51,0%) de pacienți prezentau stadiul I, 21 (41,2%) de pacienți – stadiul II, 2 (3,9%) pacienți – stadiul III și 2 (3,9%) pacienți – stadiul IV (figura 15). DEG a fost absentă la toți pacienții din acest sublot de studiu.

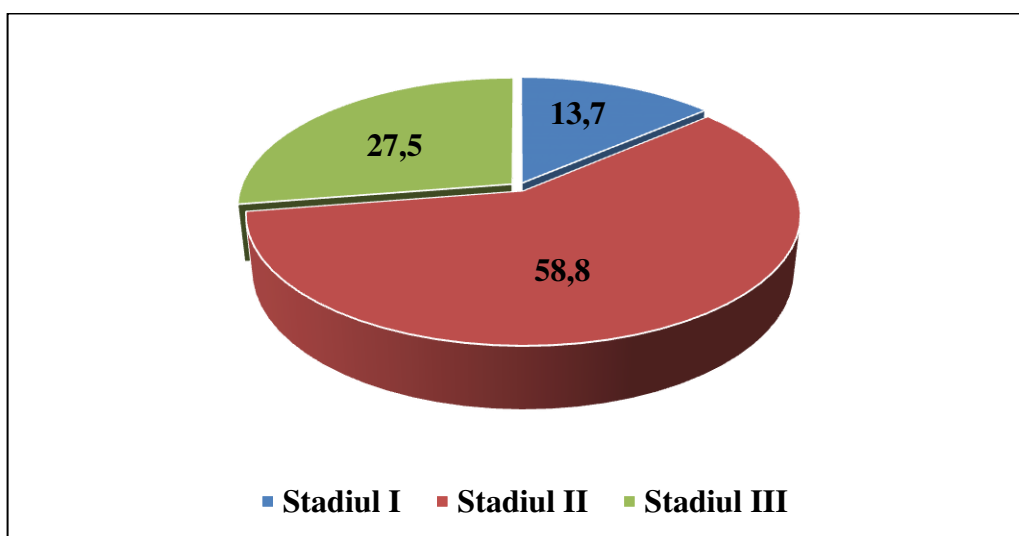


Figura 14. Rata relativă a stadiilor de atrofie a mucoasei gastrice (%) conform sistemului OLGA la pacienții din sublotul 2 de studiu

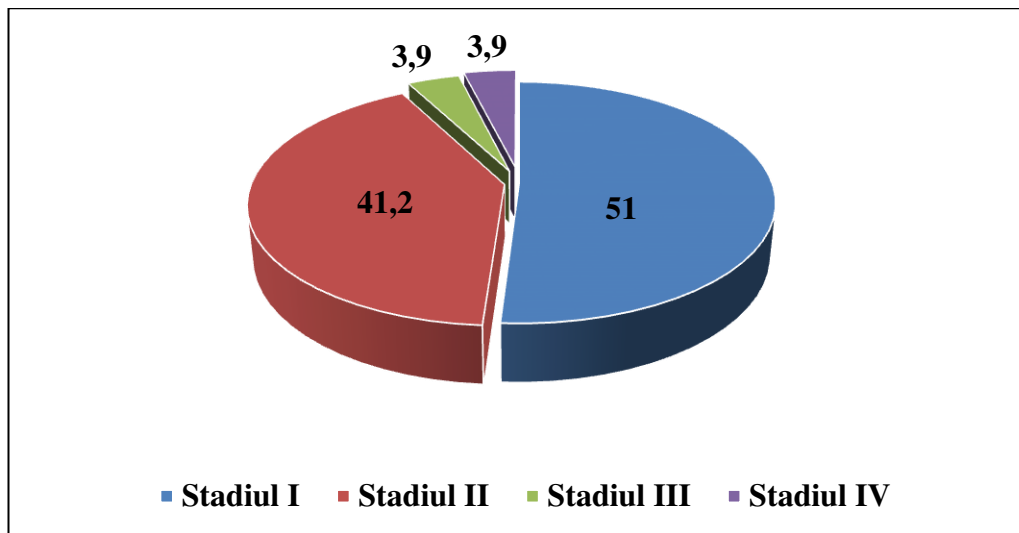


Figura 15. Rata relativă a stadiilor de metaplazie a mucoasei gastrice (%) conform sistemului OLGIM la pacienții din sublotul 2 de studiu

HP determinat prin metoda morfologică și HP determinat prin testul ureazic a fost pozitiv la câte 14 (27,5%) pacienți, iar HP-IgG – la 16 (31,4%).

Gastro-panel. În sublotul 2 de pacienți, valoarea medie a PG-I era de  $60,80 \pm 3,3$   $\mu\text{g/L}$  (de la 29,2  $\mu\text{g/L}$  până la 156,5  $\mu\text{g/L}$ ): 16 (31,4%) pacienți prezentau un nivel  $>70$   $\mu\text{g/L}$ , 15 (29,4%) pacienți – un nivel în limitele 50,1-70  $\mu\text{g/L}$ , 18 (35,3%) pacienți – un nivel în limitele 30,1-50  $\mu\text{g/L}$  și 2 (3,9%) pacienți – un nivel  $\leq 30$   $\mu\text{g/L}$ .

Valoarea medie a PG-II a alcătuit  $15,08 \pm 0,6$   $\mu\text{g/L}$  (de la 6,3  $\mu\text{g/L}$  până la 27,6  $\mu\text{g/L}$ ): 37 (72,5%) de pacienți prezentau un nivel în limitele 3-15  $\mu\text{g/L}$  și 14 (27,5%) pacienți – un nivel  $>15$   $\mu\text{g/L}$ .

Valoarea medie a PGR a constituit  $4,3 \pm 0,3$  (de la 1,8 până la 11,6): 29 (56,9%) de pacienți prezentau un nivel  $>3,0$ , 21 (41,2%) de pacienți – un nivel în limitele 2,1-3,0 și 1 (2,0%) pacient – un nivel  $\leq 2,0$ .

Valoarea medie a G-17 era de  $7,89 \pm 0,8$   $\mu\text{g/L}$  (de la 0,7  $\mu\text{g/L}$  până la 20,9  $\mu\text{g/L}$ ): 5 (9,8%) pacienți prezentau un nivel  $<1,0$   $\mu\text{g/L}$ , 32 (62,7%) de pacienți – un nivel în limitele 1,0-10,0  $\mu\text{g/L}$  și 14 (27,5%) pacienți – un nivel  $>10,0$   $\mu\text{g/L}$ .

Evaluarea gradului de atrofie a mucoasei gastrice în conformitate cu rezultatele serologice a constatat absența AMG la 29 (56,9%) de pacienți, AMG ușoară – la 5 (9,8%) pacienți și atrofie moderată – la 17 (33,3%) pacienți, sumar 22 (43,1%) de pacienți (figura 16).

Valoarea medie a NO în serul sangvin a constituit  $67,83 \pm 0,7$   $\mu\text{M/L}$  (de la 54,78  $\mu\text{M/L}$  până la 86,36  $\mu\text{M/L}$ ), iar valoarea medie a NO în sucii gastrici –  $37,38 \pm 1,0$   $\mu\text{M/g.prot}$  (de la 24,52  $\mu\text{M/g.prot}$  până la 55,39  $\mu\text{M/g.prot}$ ).

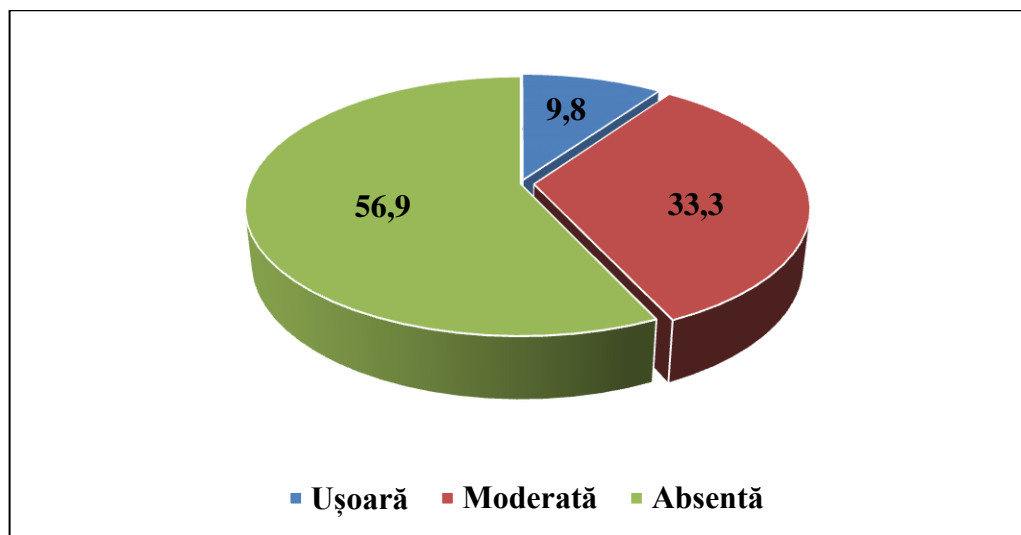


Figura 16. Rata relativă a formelor de atrofie a mucoasei gastrice (%) conform rezultatelor serologice la pacienții din subplotul 2 de studiu

Analiza caracteristicilor socio-demografice și a rezultatelor examenului serologic în funcție de formele AMG, determinate conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, stadiile sistemului OLGA, stadiile sistemului OLGIM, statutul *Helicobacter pylori* și statutul anticorpilor *Helicobacter pylori* IgG a constatat următoarele rezultate:

– La pacienții cu GCA ușoară, GCA moderată și GCA severă (conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto) nu au fost constatate diferențe statistice semnificative ( $p > 0,05$ ) în funcție de valorile medii ale vârstei ( $53,95 \pm 2,5$  ani,  $58,83 \pm 1,4$  ani și  $65,33 \pm 0,5$  ani, respectiv), PG-I ( $69,85 \pm 3,5$   $\mu\text{g/L}$ ,  $56,07 \pm 5,0$   $\mu\text{g/L}$  și  $49,30 \pm 13,0$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), PG-II ( $15,78 \pm 1,2$   $\mu\text{g/L}$ ,  $14,96 \pm 0,7$   $\mu\text{g/L}$  și  $11,9 \pm 2,8$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), PGR ( $4,96 \pm 0,5$ ,  $3,85 \pm 0,4$  și  $4,37 \pm 0,9$ , respectiv), G-17 ( $9,44 \pm 1,4$   $\mu\text{g/L}$ ,  $6,62 \pm 0,9$   $\mu\text{g/L}$  și  $10,30 \pm 1,2$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), NO în serul sangvin ( $69,82 \pm 1,3$   $\mu\text{M/L}$ ,  $66,47 \pm 0,8$   $\mu\text{M/L}$  și  $68,32 \pm 1,5$   $\mu\text{M/L}$ , respectiv), NO în suc gastric ( $38,66 \pm 1,6$   $\mu\text{M/g.prot}$ ,  $36,19 \pm 1,4$   $\mu\text{M/g.prot}$  și  $40,80 \pm 3,9$   $\mu\text{M/g.prot}$ , respectiv) (tabelul 5), frecvențele grupelor de vârstă: sub 45 de ani (3 – 15,8%, 1 – 3,4% și 0 – 0%, respectiv), 45-64 de ani (13 – 68,4%, 21 – 72,4% și 1 – 33,3%, respectiv) și  $\geq 65$  de ani (3 – 15,8%, 7 – 24,1% și 2 – 66,7%, respectiv), sex: bărbați (9 – 47,4%, 16 – 55,2% și 1 – 33,3%, respectiv) și femei (10 – 52,6%, 13 – 44,8% și 2 – 66,7%, respectiv), mediul de trai: urban (12 – 63,2%, 19 – 65,5% și 3 – 100,0%, respectiv) și rural (7 – 36,8%, 10 – 34,5% și 0 – 0%, respectiv), tabagism: nefumători (9 – 47,4%, 13 – 44,8% și 0 – 0%, respectiv), fumători în prezent (6 – 31,6%, 10 – 34,5% și 1 – 33,3%, respectiv) și fumători în trecut (4 – 21,1%, 6 – 20,7% și 2 – 66,7%, respectiv), consumul de alcool: ocazional (15 – 78,9%, 17 – 58,6% și 2 – 66,7%, respectiv)

**Tabelul 5. Rezultatele examenului serologic în funcție de formele de atrofie a mucoasei gastrice, conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, la pacienții din subplotul 2 de studiu**

Parametru	1 - Ușoară	2 - Moderată	3 - Severă	p
PG-I (μg/L)	69,85±3,5	56,07±5,0	49,30±13,0	NS
PG-II (μg/L)	15,78±1,2	14,96±0,7	11,9±2,8	NS
PGR	4,96±0,5	3,85±0,4	4,37±0,9	NS
G-17 (μg/L)	9,44±1,4	6,62±0,9	10,30±1,2	NS
NO în serul sangvin (μM/L)	69,82±1,3	66,47±0,8	68,32±1,5	NS
NO în sucul gastric (μM/g.prot)	38,66±1,6	36,19±1,4	40,80±3,9	NS

și moderat (4 – 21,1%, 12 – 41,4% și 1 – 33,3%, respectiv) erau similare ( $p > 0,05$ ) în toate trei subploturi de studiu.

– Valoarea medie a PG-I era semnificativ statistic mai mare ( $66,08 \pm 3,9$  μg/L și  $46,85 \pm 4,6$  μg/L;  $p < 0,001$ ) la pacienții cu risc scăzut de cancer gastric (stadiile I-II ale sistemului OLGA), comparativ cu pacienții cu risc crescut de CG (stadiile III-IV ale sistemului OLGA) (tabelul 6).

**Tabelul 6. Rezultatele examenului serologic în funcție de stadiile sistemului OLGA la pacienții din subplotul 2 de studiu**

Parametru	Stadii cu risc scăzut de CG (OLGA I-II)	Stadii cu risc crescut de CG (OLGA III-IV)	p
PG-I (μg/L)	66,08±3,9	46,85±4,6	<0,001
PG-II (μg/L)	15,32±0,7	14,46±1,2	NS
PGR	4,64±0,4	3,39±0,3	NS
G-17 (μg/L)	8,02±0,9	7,53±1,6	NS
NO în serul sangvin (μM/L)	68,40±0,9	66,31±1,1	NS
NO în sucul gastric (μM/g.prot)	37,23±1,3	37,79±1,9	NS

– Valorile medii ale vârstei ( $56,70 \pm 1,7$  ani și  $59,21 \pm 2,3$  ani; respectiv), PG-II ( $15,32 \pm 0,7$  μg/L și  $14,46 \pm 1,2$  μg/L, respectiv), PGR ( $4,64 \pm 0,4$  și  $3,39 \pm 0,3$ , respectiv), G-17 ( $8,02 \pm 0,9$  μg/L și  $7,53 \pm 1,6$  μg/L, respectiv), NO în serul sangvin ( $68,40 \pm 0,9$  μM/L și  $66,31 \pm 1,1$  μM/L, respectiv), NO în sucul gastric ( $37,23 \pm 1,3$  μM/g.prot și  $37,79 \pm 1,9$  μM/g.prot, respectiv), frecvențele grupelor de vârstă: sub 45 de ani (3 – 8,1% și 1 – 7,1%, respectiv), 45-64 de ani (27 – 73,0% și 8 – 57,2%, respectiv) și  $\geq 65$  de ani (7 – 18,9% și 5 – 35,7%, respectiv), sexului: bărbați (18 – 48,6% și 8 – 57,1%, respectiv) și femei (19 – 51,4% și 6 – 42,9%, respectiv), mediului de trai: urban (25 – 67,6% și 9 – 64,3%, respectiv) și rural

(12 – 32,4% și 5 – 35,7%, respectiv), tabagismului: nefumători (16 – 43,2% și 7 – 50,0%, respectiv), fumători în prezent (12 – 32,4% și 4 – 28,6%, respectiv) și fumători în trecut (9 – 24,3% și 3 – 21,4%, respectiv), consumului de alcool: ocazional (24 – 64,9% și 10 – 71,4%, respectiv) și moderat (13 – 35,1% și 4 – 28,6%, respectiv) erau similare ( $p>0,05$ ) în ambele subloturi de studiu.

–Valoarea medie a PGR era semnificativ statistic mai mare ( $4,43\pm 0,3$  și  $2,70\pm 0,2$ ;  $p<0,001$ ) la pacienții cu risc scăzut de cancer gastric (stadiile I-II ale sistemului OLGIM), comparativ cu pacienții cu risc crescut de CG (stadiile III-IV ale sistemului OLGIM) (tabelul 7). Valorile medii ale vârstei ( $57,04\pm 1,5$  ani și  $61,5\pm 4,0$  ani; respectiv), PG-I ( $62,55\pm 3,5$   $\mu\text{g/L}$  și  $40,25\pm 4,1$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), PG-II ( $15,11\pm 0,7$   $\mu\text{g/L}$  și  $14,80\pm 0,8$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), G-17 ( $7,99\pm 0,8$   $\mu\text{g/L}$  și  $6,65\pm 0,8$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), NO în serul sangvin ( $67,76\pm 0,7$   $\mu\text{M/L}$  și  $68,58\pm 1,6$   $\mu\text{M/L}$ , respectiv), NO în sucul gastric ( $37,35\pm 1,1$   $\mu\text{M/g.prot}$  și  $37,79\pm 3,4$   $\mu\text{M/g.prot}$ , respectiv), frecvențele grupelor de vârstă: sub 45 de ani (4 – 8,5% și 0 – 0%, respectiv), 45-64 de ani (32 – 68,1% și 3 – 75,0%, respectiv) și  $\geq 65$  de ani (11 – 23,4% și 1 – 25,0%, respectiv), sexului: bărbați (23 – 48,9% și 3 – 75,0%, respectiv) și femei (24 – 51,1% și 1 – 25,0%, respectiv), mediului de trai: urban (31 – 66,0% și 3 – 75,0%, respectiv) și rural (16 – 34,0% și 1 – 25,0%, respectiv), tabagismului: nefumători (22 – 46,8% și 1 – 25,0%, respectiv), fumători în prezent (15 – 31,9% și 1 – 25,0%, respectiv) și fumători în trecut (10 – 21,3% și 2 – 50,0%, respectiv), consumului de alcool: ocazional (32 – 68,1% și 2 – 50,0%, respectiv) și moderat (15 – 31,9% și 2 – 50,0%, respectiv) erau similare ( $p>0,05$ ) în ambele subloturi de studiu.

**Tabelul 7. Caracteristicile socio-demografice și rezultatele examenului serologic în funcție de stadiile sistemului OLGIM la pacienții din sublotul 2 de studiu**

Parametru	Stadii cu risc scăzut de CG (OLGIM I-II)	Stadii cu risc crescut de CG (OLGIM III-IV)	p
PG-I ( $\mu\text{g/L}$ )	$62,55\pm 3,5$	$40,25\pm 4,1$	NS
PG-II ( $\mu\text{g/L}$ )	$15,11\pm 0,7$	$14,80\pm 0,8$	NS
PGR	$4,43\pm 0,3$	$2,70\pm 0,2$	$<0,001$
G-17 ( $\mu\text{g/L}$ )	$7,99\pm 0,8$	$6,65\pm 0,8$	NS
NO în serul sangvin ( $\mu\text{M/L}$ )	$67,76\pm 0,7$	$68,58\pm 1,6$	NS
NO în sucul gastric ( $\mu\text{M/g.prot}$ )	$37,35\pm 1,1$	$37,79\pm 3,4$	NS

– Analiza comparativă a stadiilor OLGA cu stadiile OLGIM a constatat că 97,3% din cazurile cu risc scăzut de dezvoltare a CG (stadiile OLGA I-II) coincideau cu cazurile cu risc scăzut de dezvoltare a CG (stadiile OLGIM I-II) (tabelul 8). Doar 2,7% din cazurile cu risc scăzut de dezvoltare a cancerului gastric (OLGA I-II) au fost clasificate drept cazuri cu risc

**Tabelul 8. Corelația stadiilor sistemului OLGA cu stadiile sistemului OLGIM la pacienții din sublotul 2 de studiu**

OLGA	OLGIM			
	Stadii cu risc scăzut de CG (I-II)		Stadii cu risc crescut de CG (III-IV)	
	abs.	%	abs.	%
Stadii cu risc scăzut de CG (I-II)	36	97,3	1	2,7
Stadii cu risc crescut de CG (III-IV)	11	78,6	3	21,4

crescut de dezvoltare a CG (stadiile OLGIM III-IV). Dimpotrivă, doar 21,4% din cazurile cu risc crescut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGA (stadiile III-IV) coincideau cazurilor cu risc crescut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGIM (stadiile III-IV), iar 78,6% din cazurile cu risc crescut de dezvoltare a CG (stadiile OLGA III-IV) au fost clasificate drept cazuri cu risc scăzut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGIM (stadiile I-II).

Valorile medii ale vârstei ( $57,49 \pm 1,7$  ani la pacienții cu HP negativ și  $57,14 \pm 2,2$  ani la pacienții cu HP pozitiv), PG-I ( $61,19 \pm 3,3$   $\mu\text{g/L}$  și  $59,77 \pm 8,7$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), PG-II ( $15,51 \pm 0,7$   $\mu\text{g/L}$  și  $13,97 \pm 1,1$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), PGR ( $4,26 \pm 0,4$  și  $4,39 \pm 0,5$ , respectiv), G-17 ( $8,12 \pm 0,9$   $\mu\text{g/L}$  și  $7,28 \pm 1,4$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), NO în serul sangvin ( $67,20 \pm 0,8$   $\mu\text{M/L}$  și  $69,48 \pm 1,5$   $\mu\text{M/L}$ , respectiv) și NO în suc gastric ( $37,20 \pm 1,3$   $\mu\text{M/g.prot}$  și  $37,86 \pm 1,9$   $\mu\text{M/g.prot}$ , respectiv), frecvențele grupelor de vârstă: sub 45 de ani (3 – 8,1% și 1 – 7,1%, respectiv), 45-64 de ani (25 – 67,6% și 10 – 71,4%, respectiv) și  $\geq 65$  de ani (9 – 24,3% și 3 – 21,4%, respectiv), sexului: bărbați (20 – 54,1% și 6 – 42,9%, respectiv) și femei (17 – 45,9% și 8 – 57,1%, respectiv), mediului de trai: urban (22 – 59,5% și 12 – 85,7%, respectiv) și rural (15 – 40,5% și 2 – 14,3%, respectiv), tabagismului: nefumători (15 – 40,5% și 8 – 57,1%, respectiv), fumători în prezent (14 – 37,8% și 2 – 14,3%, respectiv) și fumători în trecut (8 – 21,6% și 4 – 28,6%, respectiv), consumului de alcool: ocazional (23 – 62,2% și 11 – 78,6%, respectiv) și moderat (14 – 37,8% și 3 – 21,4%, respectiv) erau similare ( $p > 0,05$ ) în toate subloturile de studiu.

Pacienții din sublotul 2 de studiu, care proveneau din mediul rural, prezentau semnificativ statistic mai frecvent anticorpi la *Helicobacter pylori* IgG negativi (42,9% și 12,5%;  $p < 0,05$ ), iar pacienții din mediul urban – semnificativ statistic mai frecvent anticorpi la *Helicobacter pylori* IgG pozitivi (87,5% și 57,1%;  $p < 0,05$ ). Valoarea medie a NO din serul sangvin era semnificativ statistic mai mare la pacienții cu HP-IgG pozitiv, comparativ cu pacienții cu HP-IgG negativ ( $69,95 \pm 1,3$   $\mu\text{M/L}$  și  $66,86 \pm 0,8$   $\mu\text{M/L}$ , respectiv;  $p < 0,05$ ) (tabelul 9).

Valorile medii ale vârstei ( $57,26 \pm 1,8$  ani la pacienții cu HP-IgG negativ și  $57,69 \pm 1,9$  ani la pacienții cu HP-IgG pozitiv), PG-I ( $60,95 \pm 3,4$   $\mu\text{g/L}$  și  $60,48 \pm 7,8$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), PG-II



**Tabelul 9. Rezultatele examenului serologic în funcție de statutul anticorpilor Helicobacter pylori IgG la pacienții din sublotul 2 de studiu**

Parametru	HP-IgG negativ	HP-IgG pozitiv	p
PG-I (μg/L)	60,95±3,4	60,48±7,8	NS
PG-II (μg/L)	15,76±0,8	13,60±1,0	NS
PGR	4,08±0,3	4,76±0,7	NS
G-17 (μg/L)	8,34±0,9	6,89±1,3	NS
NO în serul sangvin (μM/L)	66,86±0,8	69,95±1,3	<0,05
NO în sucul gastric (μM/g.prot)	37,36±1,3	37,44±1,7	NS

(15,76±0,8 μg/L și 13,60±1,0 μg/L, respectiv), PGR (4,08±0,3 și 4,76±0,7, respectiv), G-17 (8,34±0,9 μg/L și 6,89±1,3 μg/L, respectiv) și NO în sucul gastric (37,36±1,3 μM/g.prot și 37,44±1,7 μM/g.prot, respectiv), frecvențele grupelor de vârstă: sub 45 de ani (3 – 8,6% și 1 – 6,3%, respectiv), 45-64 de ani (23 – 65,7% și 12 – 75,0%, respectiv) și ≥65 de ani (9 – 25,7% și 3 – 18,8%, respectiv), sexului: bărbați (18 – 51,4% și 8 – 50,0%, respectiv) și femei (17 – 48,6% și 8 – 50,0%, respectiv), mediului de trai: urban (20 – 57,1% și 14 – 87,5%, respectiv) și rural (15 – 42,9% și 2 – 12,5%, respectiv), tabagismului: nefumători (15 – 42,9% și 8 – 50,0%, respectiv), fumători în prezent (14 – 40,0% și 2 – 12,5%, respectiv) și fumători în trecut (6 – 17,1% și 6 – 37,5%, respectiv), consumului de alcool: ocazional (22 – 62,9% și 12 – 75,0%, respectiv) și moderat (13 – 37,1% și 4 – 25,0%, respectiv) erau similare (p>0,05) în toate subloturile de studiu.

### 3.3. Particularitățile clinice, serologice și morfologice la pacienții cu gastrită cronică atrofică și displazia epitelului mucoasei gastrice (sublotul 3)

**Date socio-demografice.** În grupul de pacienți cu gastrită cronică atrofică și cu displazia epitelului gastric (denumit ca sublot 3) au fost incluși 40 de pacienți cu vârsta de la 36 la 83 de ani: 18 (45,0%) bărbați și 22 (55,0%) de femei. În funcție de categoria de vârstă, 4 (10,0%) persoane aparțineau grupului de vârstă 36-44 de ani, 22 (55,0%) de persoane – grupului de vârstă 45-64 de ani și 14 (35,0%) persoane – grupului de vârstă 65-83 de ani (figura 17). Vârsta medie în acest lot de studiu a constituit  $59,45 \pm 1,7$  ani.

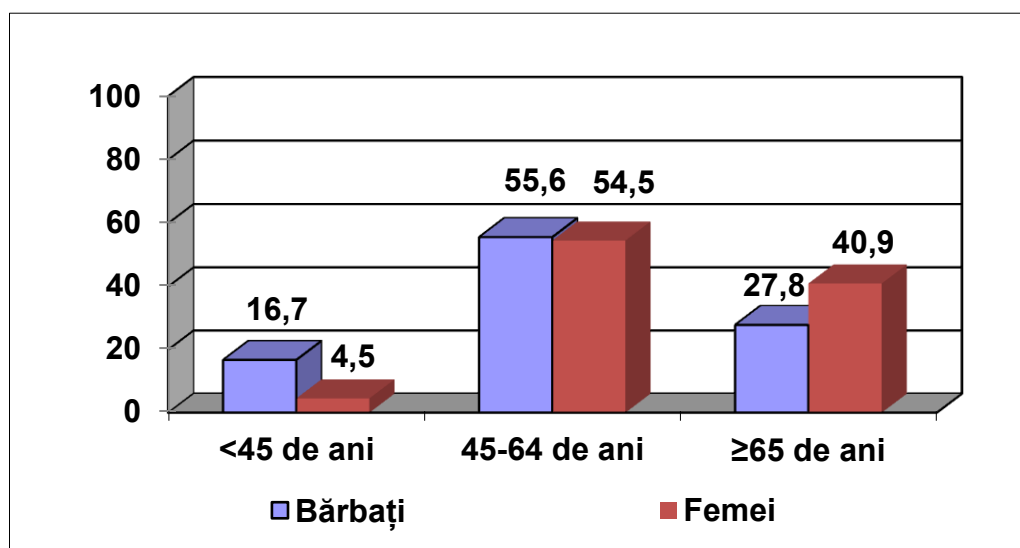


Figura 17. Repartizarea pacienților (%) din sublotul 3 de studiu în funcție de sex și vârstă

În acest sublot, în funcție de statutul rezidențial, 24 (60,0%) de pacienți proveneau din mediul urban și 16 (40,0%) pacienți din mediul rural. Erau căsătorite 23 (57,5%) de persoane, necăsătorite 3 (7,5%) persoane, văduve 10 (25,0%) persoane și divorțate 4 (10,0%) persoane. Evaluarea nivelului educațional a constatat studii primare la 6 (15,0%) pacienți, studii medii la 18 (45,0%) pacienți și studii superioare la 16 (40,0%) pacienți.

În funcție de încadrarea în câmpul muncii, în sublotul 3 22 (55,0%) de persoane angajate în câmpul muncii, 2 (5,0%) persoane neangajate în câmpul muncii, 1 (2,5%) persoană cu grad de invaliditate și 15 (37,5%) persoane – pensionari. Analiza caracterului activității a constatat că 9 (22,5%) pacienți îndeplinesc lucru fizic greu și 14 (35,0%) pacienți – lucru intelectual.

**Factorii de risc.** Analiza factorilor de risc pentru GCA a remarcat consum excesiv de cafea (>4 căni pe zi) în 14 (35,0%) cazuri, consum excesiv de sare (>5 grame zilnic) în

16 (40,0%) cazuri, consum prioritar de alimente fierbinți în 10 (25,0%) cazuri, pierdere ponderală (>5 kg în 6 luni) în 17 (42,5%) cazuri, tabagism în 18 (45,0%) cazuri, inclusiv fumători activi 10 (25,0%) persoane și fumători în trecut 8 (20,0%) persoane, consum de alcool în toate 40 (100,0%) de cazuri, inclusiv consumau alcool ocazional (<1 unitate pe zi) 26 (65,0%) de persoane și consumau alcool moderat (1-2 unități pe zi) 14 (35,0%) persoane (figura 18).

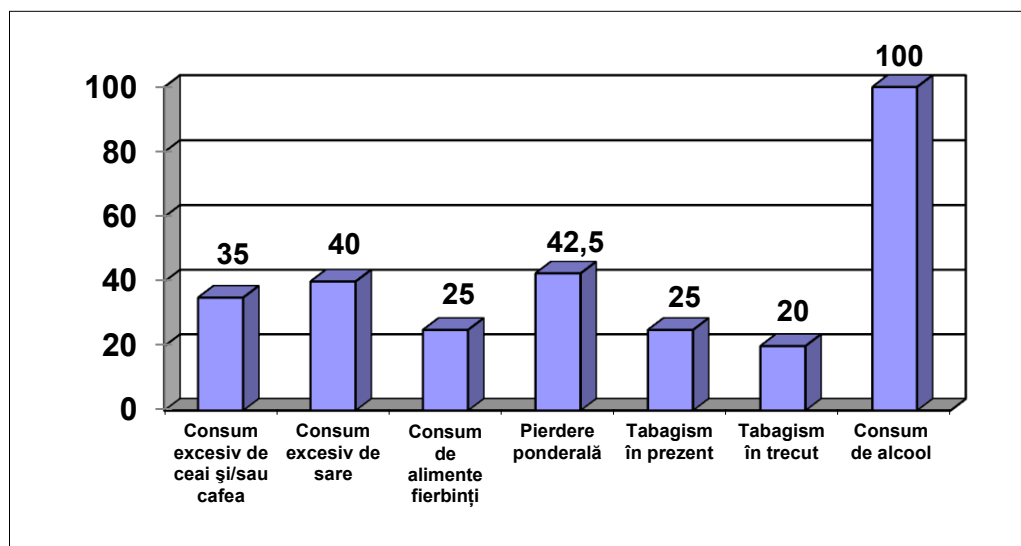


Figura 18. Frecvența factorilor de risc (%) la pacienții din sublotul 3 de studiu

Consum rar ( $\leq 2$  ori în săptămână) de carne procesată au consemnat 6 (15,0%) pacienți, consum moderat (3-4 ori în săptămână) – 24 (60,0%) de pacienți și consum frecvent (6-7 ori pe săptămână) – 10 (25,0%) pacienți. Consum rar ( $\leq 2$  ori în săptămână) de vegetale au menționat 12 (30,0%) pacienți, consum moderat (3-4 ori în săptămână) – 19 (47,5%) pacienți și consum frecvent (6-7 ori în săptămână) – 9 (22,5%) pacienți. Administrarea rară (1-2 ori în săptămână) de preparate antiinflamatorii non-steroidiene, inclusiv aspirină în doză antiagregantă, au raportat 15 (37,5%) pacienți, administrare moderată (3-4 ori în săptămână) – 1 (2,5%) pacient și administrare frecventă (6-7 ori în săptămână) – 24 (60,0%) de pacienți.

Condiții de trai bune au menționat 36 (90,0%) de pacienți și condiții de trai medii – 4 (10,0%) pacienți, istoric familial de cancer gastric – 16 (40,0%) pacienți, infecție cu HP – toți 40 (100,0%) de pacienți, inclusiv 7 (17,5%) persoane în prezent și 33 (82,5%) de persoane în antecedente, cu administrarea anterioară a tratamentului pentru eradicarea infecției cu HP – 29 (72,5%) de pacienți.

În funcție de indexul masei corporale, 11 (27,5%) pacienți erau subponderali (IMC  $\leq 18,49$ ), 13 (32,5%) pacienți – normoponderali (IMC 18,50-24,99) și 16 (40,0%) pacienți – supraponderali (IMC  $\geq 25,00$ ).

**Acuzele pacienților în ultima lună.** Dureri epigastrice au menționat toți 40 (100,0%) de pacienți, inclusiv foarte rar (1-3 ori în lună) – 8 (20,0%) pacienți, rar (1 dată în săptămână) – 5 (12,5%) pacienți, des ( $\leq 2$  ori în săptămână) – 21 (52,5%) de pacienți și permanent (zilnic) – 6 (15,0%) pacienți. Valoarea medie a severității durerii a alcătuit  $6,58 \pm 0,2$  puncte (de la 4 puncte până la 9 puncte) (figura 19).

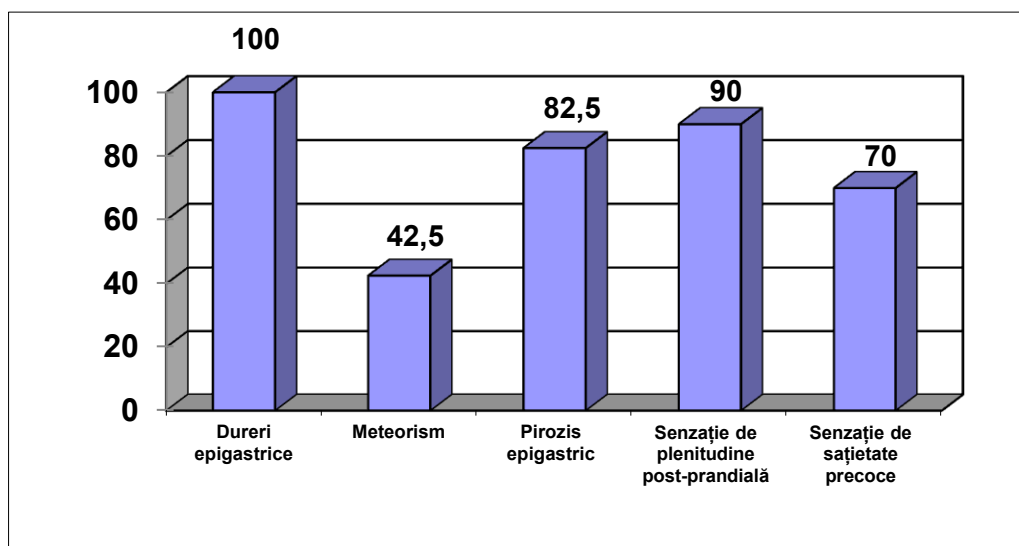


Figura 19. Frecvența acuzelor în ultima lună (%) la pacienții din sublotul 3 de studiu

Meteorism au remarcat 17 (42,5%) pacienți, inclusiv rar (1 dată în săptămână) – 12 (30,0%) pacienți și des ( $\geq 2$  ori în săptămână) – 5 (12,5%) pacienți. Valoarea medie a severității meteorismului a constituit  $2,42 \pm 0,5$  puncte (de la 0 puncte până la 9 puncte).

Pirozis au consemnat 33 (82,5%) de pacienți, inclusiv rar (1 dată în săptămână) – 16 (40,0%) pacienți, des ( $\geq 2$  ori în săptămână) – 16 (40,0%) pacienți și permanent (zilnic) – 1 (2,5%) pacient. Valoarea medie a severității pirozisului a reprezentat  $5,35 \pm 0,4$  puncte (de la 0 puncte până la 9 puncte).

Senzație de plenitudine post-prandială au relatat 36 (90,0%) de pacienți, inclusiv rar (1 dată în săptămână) – 23 (57,5%) de pacienți, des ( $\geq 2$  ori în săptămână) – 12 (30,0%) pacienți și permanent (zilnic) – 1 (2,5%) pacient. Valoarea medie a severității senzației de plenitudine post-prandială a alcătuit  $5,40 \pm 0,4$  puncte (de la 0 puncte până la 9 puncte).

Senzație de sațietate precoce au semnalat 28 (70,0%) de pacienți, inclusiv rar (1 dată în săptămână) – 17 (42,5%) pacienți, des ( $\geq 2$  ori în săptămână) – 10 (25,0%) pacienți și permanent (zilnic) – 1 (2,5%) pacient. Valoarea medie a severității senzației de sațietate precoce a constituit  $4,05 \pm 0,5$  puncte (de la 0 puncte până la 8 puncte).

În acest lot de studiu pacienții au menționat diferite asociații simptomatice: 13 (32,5%) pacienți – 3 simptome, 20 (50,0%) de pacienți – 4 simptome și 7 (17,5%) pacienți – 5 simptome. Astfel, toți pacienții cu gastrită cronică atrofică și displazia epitelului gastric (40 - 100,0%) prezintă tablou polisimptomatic (3-5 simptome), reflectate în figura 20.

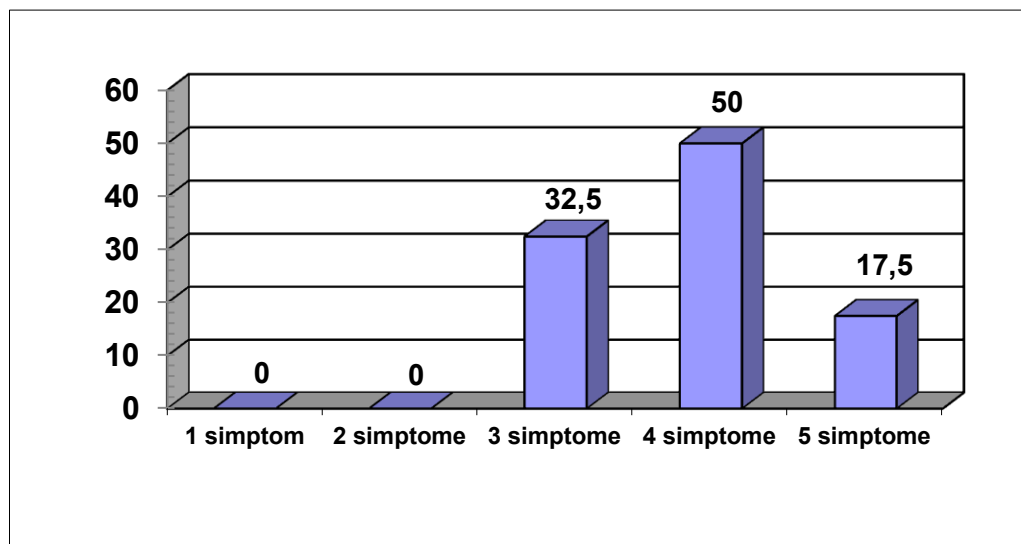


Figura 20. Distribuția asocierilor simptomatice (%) la pacienții din sublotul 3 de studiu

**Tratamentul precedent.** Medicamente pentru ameliorarea acuzelor sus-numite au administrat 34 (85,0%) de pacienți, inclusiv 26 (76,5%) de pacienți inhibitori ai pompei de protoni (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol) și 8 (23,5%) pacienți inhibitori ai pompei de protoni și H<sub>2</sub>-blocanți (Ranitidină, Famotidină).

Printre pacienții care s-au tratat anterior, 13 (38,2%) au administrat preparatul de 3 ori pe săptămână, 12 (35,3%) – de 2 ori pe săptămână, 5 (14,7%) – de 4 sau mai multe ori pe săptămână și 4 (11,8%) – 1 dată pe săptămână. Până la 1 lună au administrat preparatul 15 (44,1%) pacienți, de la 1 lună până la 6 luni – 18 (52,9%) pacienți și peste 6 luni – 1 (2,9%) pacient.

Eficiența totală a preparatului a fost constatată de 8 (23,5%) pacienți, eficiența parțială – de 17 (50,0%) pacienți și ineficiența – de 9 (26,5%) pacienți.

**Explorările paraclinice.** La pacienții cu GCA și displazie gastrică, conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, atrofie ușoară a mucoasei gastrice (C1-C2) a fost constatată la 1 (2,5%) pacient, atrofie moderată a mucoasei gastrice (C3-O1) – la 33 (82,5%) de pacienți și atrofie severă a mucoasei gastrice (O2-O3) – la 6 (15,0%) pacienți (figura 21).

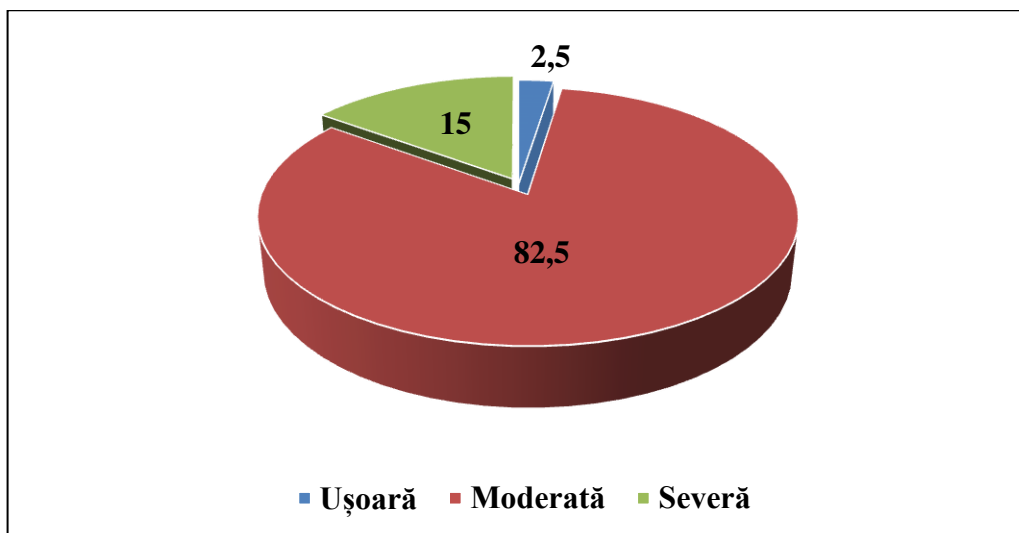


Figura 21. Rata formelor de atrofi a mucoasei gastrice (%) în funcție de clasificarea endoscopică Kimura-Takemoto la pacienții din sublotul 3 de studiu

În funcție de sistemul de stadializare a atrofiei mucoasei gastrice OLGA, 1 (2,5%) pacient prezenta stadiul I, 3 (7,5%) pacienți – stadiul II, 28 (70,0%) de pacienți – stadiul III și 8 (20,0%) pacienți – stadiul IV (figura 22). La 39 (97,5%) de pacienți din acest lot de studiu a fost depistată MI. În funcție de sistemul de stadializare a MI OLGIM, 1 (2,5%) pacient prezenta stadiul 0, 4 (10,0%) pacienți – stadiul I, 27 (67,5%) de pacienți – stadiul II, 7 (17,5%) pacienți – stadiul III și 1 (2,5%) pacient – stadiul IV (figura 23). DEG a fost prezentă la toți pacienții din acest sublot de studiu, inclusiv de grad ușor (LGD) la 39 (97,5%) de pacienți și de grad sever (HGD) – la 1 (2,5%) pacient.

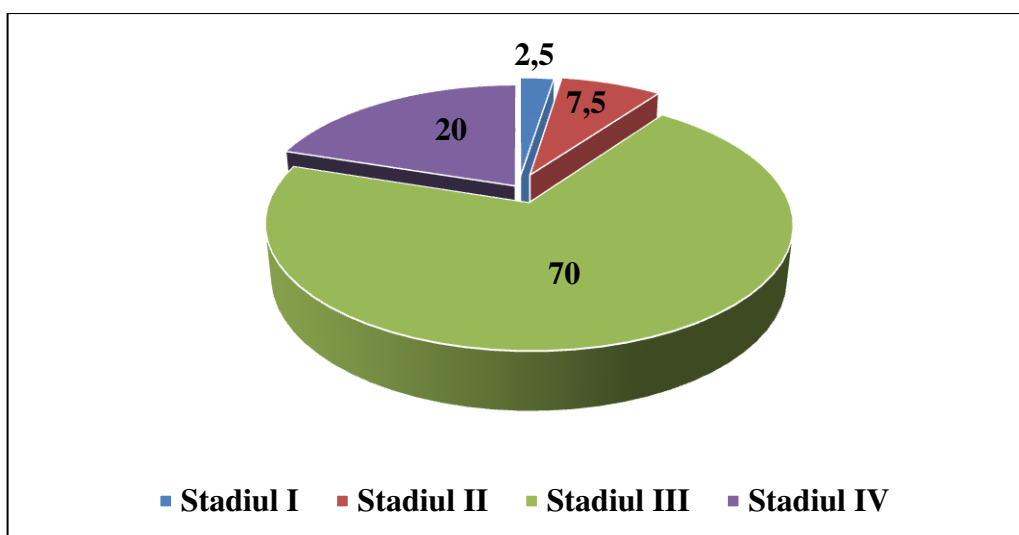


Figura 22. Rata stadiilor de atrofi a mucoasei gastrice (%) în conformitate cu sistemul OLGA la pacienții din sublotul 3 de studiu

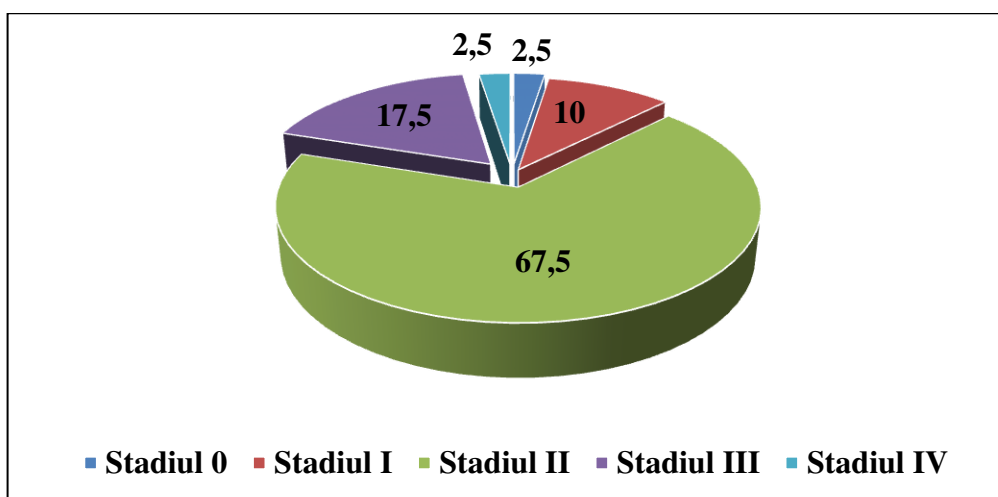


Figura 23. Rata stadiilor de metaplazie a mucoasei gastrice (%) în funcție de sistemul OLGIM la pacienții din sublotul 3 de studiu

HP determinat prin testul ureazic pe bioptatul mucoasei gastrice a corespuns cu rezultatele HP-IgG și a fost confirmat și prin metoda morfologică la 7 (17,5%) pacienți.

**Gastro-panel.** În sublotul 3 de pacienți, valoarea medie a PG-I era de  $40,67 \pm 2,3$   $\mu\text{g/L}$  (de la 21,1  $\mu\text{g/L}$  până la 127,9  $\mu\text{g/L}$ ): 2 (5,0%) pacienți prezentau un nivel  $>70$   $\mu\text{g/L}$ , 8 (20,0%) pacienți – un nivel în limitele 50,1-70  $\mu\text{g/L}$ , 20 (50,0%) de pacienți – un nivel în limitele 30,1-50  $\mu\text{g/L}$  și 10 (25,0%) pacienți – un nivel  $\leq 30$   $\mu\text{g/L}$ .

Valoarea medie a PG-II a alcătuit  $14,98 \pm 0,4$   $\mu\text{g/L}$  (de la 11,6  $\mu\text{g/L}$  până la 22,9  $\mu\text{g/L}$ ): 31 (77,5%) de pacienți prezentau un nivel în limitele 3-15  $\mu\text{g/L}$  și 9 (22,5%) pacienți – un nivel  $>15$   $\mu\text{g/L}$ .

Valoarea medie a PGR a constituit  $2,65 \pm 0,1$  (de la 1,9 până la 4,5): 6 (15,0%) pacienți prezentau un nivel  $>3,0$ , 26 (65,0%) de pacienți – un nivel în limitele 2,1-3,0 și 8 (20,0%) pacienți – un nivel  $\leq 2,0$ .

Valoarea medie a G-17 era de  $4,95 \pm 0,4$   $\mu\text{g/L}$  (de la 0,8  $\mu\text{g/L}$  până la 9,2  $\mu\text{g/L}$ ): 1 (2,5%) pacient prezenta un nivel  $<1,0$   $\mu\text{g/L}$  și 39 (97,5%) de pacienți – un nivel în limitele 1,0-10,0  $\mu\text{g/L}$ .

Evaluarea gradului de atrofie a mucoasei gastrice în conformitate cu rezultatele serologice a constatat absența AMG la 6 (15,0%) pacienți, AMG ușoară la 5 (12,5%) pacienți, atrofie moderată – la 21 (52,5%) de pacienți și atrofie severă – la 8 (20,0%), sumar 34 (85,0%) pacienți (figura 24).

Valoarea medie a NO în serul sangvin a constituit  $84,45 \pm 1,3$   $\mu\text{M/L}$  (de la 68,90  $\mu\text{M/L}$  până la 99,02  $\mu\text{M/L}$ ), iar valoarea medie a NO în sucii gastrici –  $43,59 \pm 1,0$   $\mu\text{M/g.prot}$  (de la 24,52  $\mu\text{M/g.prot}$  până la 51,30  $\mu\text{M/g.prot}$ ).

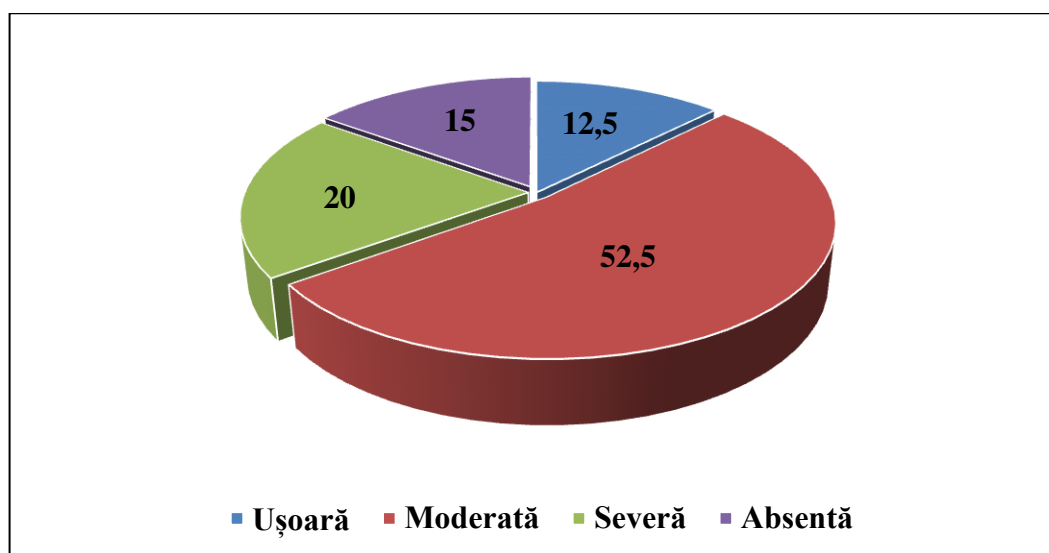


Figura 24. Rata formelor de atrofi a mucoasei gastrice (%) în conformitate cu rezultatele serologice la pacienții din subplotul 3 de studiu

Diferențe veridice ale caracteristicilor socio-demografice și ale rezultatelor examenului serologic în funcție de formele AMG, determinate conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, de stadiile sistemului OLGA, de gradul DEG, de statutul *Helicobacter pylori* și de statutul anticorpilor *Helicobacter pylori* IgG nu au fost constatate.

Deoarece în subplotul 3 de studiu atrofia ușoară a mucoasei gastrice, determinate conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, a fost constatată la 1 pacient, diferențele statistice au fost efectuate doar între pacienții cu atrofi moderată și atrofi severă a mucoasei gastrice.

La pacienții din subplotul 3 de studiu cu GCA ușoară, GCA moderată și GCA severă (conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto) valorile medii ale vârstei ( $67,00 \pm 0,0$  ani,  $58,55 \pm 1,8$  ani și  $63,17 \pm 5,2$  ani, respectiv), PG-I ( $75,10 \pm 0,0$   $\mu\text{g/L}$ ,  $39,57 \pm 2,3$   $\mu\text{g/L}$  și  $40,95 \pm 6,5$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), PG-II ( $17,50 \pm 0,0$   $\mu\text{g/L}$ ,  $14,78 \pm 0,4$   $\mu\text{g/L}$  și  $15,65 \pm 1,7$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), PGR ( $4,30 \pm 0,0$ ,  $2,63 \pm 0,1$  și  $2,53 \pm 0,2$ , respectiv), G-17 ( $1,10 \pm 0,0$   $\mu\text{g/L}$ ,  $5,15 \pm 0,5$   $\mu\text{g/L}$  și  $4,48 \pm 0,6$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), NO în serul sangvin ( $70,53 \pm 0,0$   $\mu\text{M/L}$ ,  $84,93 \pm 1,4$   $\mu\text{M/L}$  și  $84,16 \pm 4,2$   $\mu\text{M/L}$ , respectiv), NO în suc gastric ( $40,28 \pm 0,0$   $\mu\text{M/g.prot}$ ,  $43,97 \pm 0,9$   $\mu\text{M/g.prot}$  și  $42,07 \pm 4,6$   $\mu\text{M/g.prot}$ , respectiv) (tabelul 10), frecvențele grupelor de vârstă: sub 45 de ani (0 – 0%, 4 – 12,1% și 0 – 0%, respectiv), 45-64 de ani (0 – 0%, 18 – 54,5% și 4 – 66,7%, respectiv) și  $\geq 65$  de ani (1 – 100,0%, 11 – 33,4% și 2 – 33,3%, respectiv), sexului: bărbați (1 – 100,0%, 15 – 45,5% și 2 – 33,3%, respectiv) și femei (0 – 0%, 18 – 54,5% și 4 – 66,7%, respectiv), mediului de trai: urban (1 – 100,0%, 19 – 57,6% și 4 – 66,7%, respectiv) și rural (0 – 0%, 14 – 42,4% și 2 – 33,3%, respectiv), tabagismului: nefumători (0 – 0%, 19 – 57,6% și 3 – 50,0%, respectiv), fumători în prezent (0 – 0%, 8 – 24,2% și 2 – 33,3%, respectiv) și fumători



**Tabelul 10. Corelația formelor de atrofie a mucoasei gastrice, conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, cu rezultatele examenului serologic la pacienții din sublotul 3 de studiu**

<b>Parametru</b>	<b>1 - Ușoară</b>	<b>2 - Moderată</b>	<b>3 - Severă</b>	<b>p</b>
Vârsta – X±ES (ani)	67,00±0,0	58,55±1,8	63,17±5,2	NS
PG-I (μg/L)	75,10±0,0	39,57±2,3	40,95±6,5	NS
PG-II (μg/L)	17,50±0,0	14,78±0,4	15,65±1,7	NS
PGR	4,30±0,0	2,63±0,1	2,53±0,2	NS
G-17 (μg/L)	1,10±0,0	5,15±0,5	4,48±0,6	NS
NO în serul sangvin (μM/L)	70,53±0,0	84,93±1,4	84,16±4,2	NS
NO în sucul gastric (μM/g.prot)	40,28±0,0	43,97±0,9	42,07±4,6	NS

în trecut (1 – 100,0%, 6 – 18,2% și 1 – 16,7%, respectiv), consumului de alcool: ocazional (0 – 0%, 22 – 66,7% și 4 – 66,7%, respectiv) și moderat (1 – 100,0%, 11 – 33,3% și 2 – 33,3%, respectiv) erau similare ( $p>0,05$ ) în toate trei subloturi de studiu.

Valorile medii ale vârstei (65,00±2,1 ani la pacienții cu stadii cu risc scăzut de CG și 58,83±1,8 ani la pacienții cu stadii cu risc crescut de CG), PG-I (47,23±9,6 μg/L și 39,94±2,4 μg/L, respectiv), PG-II (15,15±0,8 μg/L și 14,96±0,5 μg/L, respectiv), PGR (3,08±0,5 și 2,61±0,1, respectiv), G-17 (4,88±1,3 μg/L și 4,95±0,4 μg/L, respectiv), NO în serul sangvin (87,53±5,9 μM/L și 84,11±1,4 μM/L, respectiv), NO în sucul gastric (43,17±1,6 μM/g.prot și 43,64±1,1 μM/g.prot, respectiv), frecvențele grupelor de vârstă: sub 45 de ani (0 – 0% și 4 – 11,0%, respectiv), 45-64 de ani (1 – 25,0% și 21 – 58,3%, respectiv) și ≥65 de ani (3 – 75,0% și 11 – 30,6%, respectiv), sexului: bărbați (1 – 25,0% și 17 – 47,2%, respectiv) și femei (3 – 75,0% și 19 – 52,8%, respectiv), mediului de trai: urban (2 – 50,0% și 22 – 61,1%, respectiv) și rural (2 – 50,0% și 14 – 38,9%, respectiv), tabagismului: nefumători (3 – 75,0% și 19 – 52,8%, respectiv), fumători în prezent (0 – 0% și 10 – 27,8%, respectiv) și fumători în trecut (1 – 25,0% și 7 – 19,4%, respectiv), consumului de alcool: ocazional (3 – 75,0% și 23 – 63,9%, respectiv) și moderat (1 – 25,0% și 13 – 36,1%, respectiv) erau similare ( $p>0,05$ ) în ambele subloturi de studiu.

Valorile medii ale vârstei (59,18±1,7 ani la pacienții cu DEG de grad ușor și 59,18±1,7 ani la pacienții cu DEG de grad sever), PG-I (41,01±2,3 μg/L și 27,40±0,0 μg/L, respectiv), PG-II (15,01±0,4 μg/L și 13,60±0,0 μg/L, respectiv), PGR (2,67±0,1 și 2,00±0,0, respectiv), G-17 (4,94±0,4 μg/L și 5,30±0,0 μg/L, respectiv), NO în serul sangvin (84,20±1,3 μM/L și 94,13±0,0 μM/L, respectiv), NO în sucul gastric (43,43±1,0 μM/g.prot și 49,92±0,0 μM/g.prot, respectiv), frecvențele grupelor de vârstă: sub 45 de ani (4 – 10,3% și 0 – 0%, respectiv), 45-64 de ani (22 – 56,4% și 0 – 0%, respectiv) și ≥65 de ani (13 – 33,3% și 1 – 100,0%, respectiv), sexului: bărbați (17 – 43,6% și 1 – 100,0%, respectiv) și femei

(22 – 56,4% și 0 – 0%, respectiv), mediului de trai: urban (23 – 59,0% și 1 – 100,0%, respectiv) și rural (16 – 41,0% și 0 – 0%, respectiv), tabagismului: nefumători (22 – 56,4% și 0 – 0%, respectiv), fumători în prezent (10 – 25,6% și 0 – 0%, respectiv) și fumători în trecut (7 – 17,9% și 1 – 100,0%, respectiv), consumului de alcool: ocazional (26 – 66,7% și 0 – 0%, respectiv) și moderat (13 – 33,3% și 1 – 100,0%, respectiv) erau similare ( $p>0,05$ ) în ambele subloturi de studiu.

Valorile medii ale vârstei ( $59,33\pm 1,9$  ani la pacienții cu HP negativ și  $60,00\pm 3,5$  ani la pacienții cu HP pozitiv), PG-I ( $40,52\pm 2,6$   $\mu\text{g/L}$  și  $41,37\pm 4,7$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), PG-II ( $14,94\pm 0,4$   $\mu\text{g/L}$  și  $15,16\pm 1,3$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), PGR ( $2,64\pm 0,1$  și  $2,70\pm 0,1$ , respectiv), G-17 ( $5,16\pm 0,5$   $\mu\text{g/L}$  și  $3,93\pm 0,6$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), NO în serul sangvin ( $84,43\pm 1,5$   $\mu\text{M/L}$  și  $84,58\pm 2,5$   $\mu\text{M/L}$ , respectiv), NO în sucii gastrici ( $43,53\pm 1,1$   $\mu\text{M/g.prot}$  și  $43,87\pm 1,5$   $\mu\text{M/g.prot}$ , respectiv), frecvențele grupelor de vârstă: sub 45 de ani (9 – 25,7% și 1 – 6,3%, respectiv), 45-64 de ani (18 – 51,4% și 10 – 62,5%, respectiv) și  $\geq 65$  de ani (8 – 22,9% și 5 – 31,2%, respectiv), sexului: bărbați (14 – 42,4% și 4 – 57,1%, respectiv) și femei (19 – 57,6% și 3 – 42,9%, respectiv), mediului de trai: urban (21 – 63,6% și 3 – 42,9%, respectiv) și rural (12 – 36,4% și 4 – 57,1%, respectiv), tabagismului: nefumători (19 – 57,6% și 3 – 42,9%, respectiv), fumători în prezent (8 – 24,2% și 2 – 28,6%, respectiv) și fumători în trecut (6 – 18,2% și 2 – 28,6%, respectiv), consumului de alcool: ocazional (22 – 66,7% și 4 – 57,1%, respectiv) și moderat (11 – 33,3% și 3 – 42,9%, respectiv) erau similare ( $p>0,05$ ) în ambele subloturi de studiu.

Valorile medii ale vârstei ( $59,33\pm 1,9$  ani la pacienții cu HP-IgG negativ și  $60,00\pm 3,5$  ani la pacienții cu HP-IgG pozitiv), PG-I ( $40,52\pm 2,6$   $\mu\text{g/L}$  și  $41,37\pm 4,7$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), PG-II ( $14,94\pm 0,4$   $\mu\text{g/L}$  și  $15,16\pm 1,3$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), PGR ( $2,64\pm 0,1$  și  $2,70\pm 0,1$ , respectiv), G-17 ( $5,16\pm 0,5$   $\mu\text{g/L}$  și  $3,93\pm 0,6$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv), NO în serul sangvin ( $84,43\pm 1,5$   $\mu\text{M/L}$  și  $84,58\pm 2,5$   $\mu\text{M/L}$ , respectiv), NO în sucii gastrici ( $43,53\pm 1,1$   $\mu\text{M/g.prot}$  și  $43,87\pm 1,5$   $\mu\text{M/g.prot}$ , respectiv), frecvențele grupelor de vârstă: sub 45 de ani (4 – 12,1% și 0 – 0%, respectiv), 45-64 de ani (17 – 51,5% și 5 – 71,4%, respectiv) și  $\geq 65$  de ani (12 – 36,4% și 2 – 28,6%, respectiv), sexului: bărbați (14 – 42,4% și 4 – 57,3%, respectiv) și femei (19 – 57,6% și 3 – 42,9%, respectiv), mediului de trai: urban (21 – 63,6% și 3 – 42,9%, respectiv) și rural (12 – 36,4% și 4 – 57,1%, respectiv), tabagismului: nefumători (19 – 57,6% și 3 – 42,9%, respectiv), fumători în prezent (8 – 24,2% și 2 – 28,6%, respectiv) și fumători în trecut (6 – 18,2% și 2 – 28,6%, respectiv), consumului de alcool: ocazional (22 – 66,7% și 4 – 57,1%,

respectiv) și moderat (11 – 33,3% și 3 – 42,9%, respectiv) erau similare ( $p > 0,05$ ) în ambele subloturi de studiu.

Valoarea medie a PG-I ( $43,02 \pm 2,7 \mu\text{g/L}$  și  $31,25 \pm 1,1 \mu\text{g/L}$ ;  $p < 0,001$ ), valoarea medie a PG-II ( $15,28 \pm 0,5 \mu\text{g/L}$  și  $13,75 \pm 0,2 \mu\text{g/L}$ , respectiv;  $p < 0,01$ ) și valoarea medie a PGR ( $2,75 \pm 0,1$  și  $2,25 \pm 0,1$ , respectiv;  $p < 0,05$ ) erau semnificativ statistic mai mari la pacienții cu risc scăzut de cancer gastric (stadiile I-II ale sistemului OLGIM), iar valoarea medie a NO în serul sangvin ( $83,17 \pm 1,6 \mu\text{M/L}$  și  $89,59 \pm 1,5 \mu\text{M/L}$ ;  $p < 0,01$ ) era semnificativ statistic mai mare la pacienții cu risc crescut de CG (stadiile III-IV ale sistemului OLGIM) (tabelul 11). Valorile medii ale vârstei ( $59,94 \pm 1,7$  ani și  $57,50 \pm 5,4$  ani, respectiv), G-17 ( $4,98 \pm 0,5 \mu\text{g/L}$  și  $4,79 \pm 0,9 \mu\text{g/L}$ , respectiv) și NO în sucul gastric ( $43,02 \pm 1,2 \mu\text{M/g.prot}$  și  $45,89 \pm 1,4 \mu\text{M/g.prot}$ , respectiv), frecvențele grupelor de vârstă: sub 45 de ani (2 – 6,3% și 2 – 25,0%, respectiv), 45-64 de ani (20 – 62,5% și 2 – 25,0%, respectiv) și  $\geq 65$  de ani (10 – 31,3% și 4 – 50,0%, respectiv), sexului: bărbați (13 – 40,6% și 5 – 62,5%, respectiv) și femei (19 – 59,4% și 3 – 37,5%, respectiv), mediului de trai: urban (20 – 62,5% și 4 – 50,0%, respectiv) și rural (12 – 37,5% și 4 – 50,0%, respectiv), tabagismului: nefumători (19 – 59,4% și 3 – 37,5%, respectiv), fumători în prezent (7 – 21,9% și 3 – 37,5%, respectiv) și fumători în trecut (6 – 18,8% și 2 – 25,0%, respectiv), consumului de alcool: ocazional (19 – 59,4% și 7 – 87,5%, respectiv) și moderat (13 – 40,6% și 1 – 12,5%, respectiv) erau similare ( $p > 0,05$ ) în ambele subloturi de studiu.

**Tabelul 11. Corelația stadiilor sistemului OLGIM cu rezultatele examenului serologic la pacienții din sublotul 3 de studiu**

Parametru	Stadii cu risc scăzut de CG (OLGIM I-II)	Stadii cu risc crescut de CG (OLGIM III-IV)	p
Vârsta – $X \pm ES$ (ani)	$59,94 \pm 1,7$	$57,50 \pm 5,4$	NS
PG-I ( $\mu\text{g/L}$ )	$43,02 \pm 2,7$	$31,25 \pm 1,1$	$< 0,001$
PG-II ( $\mu\text{g/L}$ )	$15,28 \pm 0,5$	$13,75 \pm 0,2$	$< 0,01$
PGR	$2,75 \pm 0,1$	$2,25 \pm 0,1$	$< 0,05$
G-17 ( $\mu\text{g/L}$ )	$4,98 \pm 0,5$	$4,79 \pm 0,9$	NS
NO în serul sangvin ( $\mu\text{M/L}$ )	$83,17 \pm 1,6$	$89,59 \pm 1,5$	$< 0,01$
NO în sucul gastric ( $\mu\text{M/g.prot}$ )	$43,02 \pm 1,2$	$45,89 \pm 1,4$	NS

Analiza comparativă a stadiilor OLGA cu stadiile OLGIM a constatat că toate cazurile cu risc scăzut de dezvoltare a cancerului gastric (stadiile OLGA I-II) coincideau cazurilor cu risc scăzut de dezvoltare a cancerului gastric (stadiile OLGIM I-II). Doar 22,2% din cazurile cu risc crescut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGA (stadiile III-IV) coincideau cazurilor cu risc crescut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGIM (stadiile III-IV), iar 77,8% din

cazurile cu risc crescut de dezvoltare a CG (stadiile OLGA III-IV) au fost clasificate drept cazuri cu risc scăzut de dezvoltare a cancerului gastric conform sistemului OLGIM (stadiile I-II) (tabelul 12).

**Tabelul 12. Corelația stadiilor sistemului OLGA cu stadiile sistemului OLGIM la pacienții din subplotul 3 de studiu**

OLGA	OLGIM			
	Stadii cu risc scăzut de CG (I-II)		Stadii cu risc crescut de CG (III-IV)	
	abs.	%	abs.	%
Stadii cu risc scăzut de CG (I-II)	4	100,0	0	0
Stadii cu risc crescut de CG (III-IV)	28	77,8	8	22,2

Deoarece în subplotul 3 de studiu DEG de grad sever (HGD) a fost constatată doar la 1 pacient, diferențele statistice în funcție de gradul DEG nu au fost efectuate.

### **3.4. Analiza comparativă a particularităților clinice, serologice și morfologice în subloturile de studiu**

Sublotul 1 a inclus cazurile de GCA, fără MI și fără DEG, sublotul 2 a inclus cazurile de GCA și MI, sublotul 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 sublotul 1 de studiu, comparativ cu sublotul 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;  $p < 0,01$ ) (tabelul 13).

Toate 3 subloturi 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 familiar 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 sublotul 1 de studiu,  $57,39 \pm 1,4$  ani la pacienții din sublotul 2 de studiu și  $59,45 \pm 1,7$  ani la pacienții din sublotul 3 de studiu.

Evaluarea factorilor de risc ai GCA a relevat că în sublotul 3 de studiu, comparativ cu sublotul 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 sublotul 1 de studiu erau statistic semnificativ mai multe persoane care nu fumau (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.

Deși toți pacienții din toate 3 subloturi 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 subloturi de studiu (figura 25).

Nu au fost constatate diferențe statistic semnificative privind acuzele pacienților din subloturile de studiu. Dureri epigastrice au menționat 49 (96,1%) de pacienți din sublotul 1 de studiu, 48 (94,1%) de pacienți din sublotul 2 de studiu și 40 (100,0%) de pacienți din sublotul 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%),

Tabelul 13. Caracteristicile socio-demografice și factorii de risc la pacienții cu diferit tip morfologic al gastritei cronice atrofice

Parametru	GCA fără MI și fără DEG (1)	GCA cu MI (2)	GCA cu DEG (3)	p
Vârsta – X±ES (ani)	54,94±1,9	57,39±1,4	59,45±1,7	
Vârsta – n (%)				
- <45 de ani	10 (19,6)	4 (7,8)	4 (10,0)	NS
- 45-64 de ani	28 (54,9)	35 (68,7)	22 (55,0)	NS
- ≥65 de ani	13 (25,5)	12 (23,5)	14 (35,0)	NS
Sexul – n (%)				
- bărbați	11 (21,6)	26 (51,0)	18 (45,0)	1-2**
- femei	40 (78,4)	25 (49,0)	22 (55,0)	1-2**
Mediul de trai – n (%)				
- urban	32 (62,7)	34 (66,7)	24 (60,0)	NS
- rural	19 (37,3)	17 (33,3)	16 (40,0)	NS
Consum excesiv de ceai și/sau cafea – n (%)	23 (45,1)	23 (45,1)	14 (35,0)	NS
Consum excesiv de sare (> 2 gr) – n (%)	12 (23,5)	19 (37,3)	16 (40,0)	NS
Consum de alimente fierbinți – n (%)	13 (25,5)	11 (21,6)	10 (25,0)	NS
Consum de carne procesată				
- rar (≤2 ori pe săptămână)	15 (29,4)	7 (13,7)	6 (15,0)	NS
- moderat (3-4 ori pe săptămână)	28 (54,9)	37 (72,5)	24 (60,0)	NS
- frecvent (6-7 ori pe săptămână)	8 (15,7)	7 (13,7)	10 (25,0)	NS
Consum de vegetale				
- rar (≤2 ori pe săptămână)	17 (33,3)	22 (43,1)	12 (30,0)	NS
- moderat (3-4 ori pe săptămână)	31 (60,8)	28 (54,9)	19 (47,5)	NS
- frecvent (6-7 ori pe săptămână)	3 (5,9)	1 (2,0)	9 (22,5)	2-3**
Consum de preparate antiinflamatorii non-steroidiene, inclusiv aspirină în doză antiagregantă				
- rar (≤2 ori pe săptămână)	29 (56,9)	31 (60,8)	15 (37,5)	NS
- moderat (3-4 ori pe săptămână)	4 (7,8)	6 (11,8)	1 (2,5)	NS

- frecvent (6-7 ori pe săptămână)	18 (35,3)	14 (27,5)	24 (60,0)	2-3**
-----------------------------------	-----------	-----------	-----------	-------

Continuarea tabelului 13

Tabagism – n (%)				
- nefumător	36 (70,6)	23 (45,1)	22 (55,0)	1-2**
- fumează în prezent	10 (19,6)	16 (31,4)	10 (25,0)	NS
- fost fumător	5 (9,8)	12 (23,5)	8 (20,0)	NS
Consum de alcool – n (%)				
- ocazional	41 (80,4)	34 (66,7)	26 (65,0)	NS
- moderat	10 (19,6)	17 (33,3)	14 (35,0)	NS
Istoricul familial de cancer gastric – n (%)				
- pozitiv	19 (37,3)	15 (29,4)	16 (40,0)	NS
- negativ	32 (62,7)	36 (70,6)	24 (60,0)	NS
Indexul masei corporale (kg/m <sup>2</sup> ) – n (%)				
- subponderal	4 (7,8)	5 (9,8)	11 (27,5)	NS
- normoponderal	35 (68,6)	25 (49,0)	13 (32,5)	1-3***
- supraponderal	11 (23,5)	21 (41,2)	16 (40,0)	NS

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

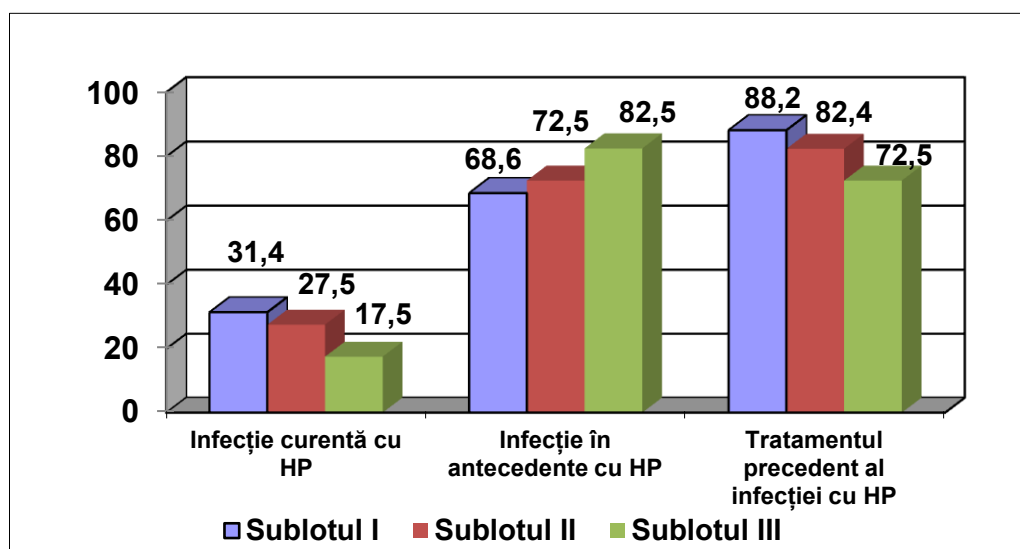


Figura 25. Frecvența (%) infectării cu HP și tratamentul infecției cu HP în antecedente în funcție de sublotul de studiu

48 (94,1%) și 36 (90,0%) pacienți, senzație de sațietate precoce – 38 (74,5%), 35 (68,6%) și 28 (70,0%) pacienți, respectiv (tabelul 14).

Periodicitatea, severitatea și numărul de simptome menționate, de asemenea, erau similare la pacienții din toate 3 subloturi de studiu (tabelul 14, figura 26, 27). Totuși, în sublotul 3 de

studiu, comparativ cu celelalte 2 subloturi de studiu, nici unul dintre pacienți nu a menționat prezența unuia sau a două simptome.

Tabelul 14. Frecvența și periodicitatea acuzelor în ultima lună la pacienții cu diferit tip morfologic al gastritei cronice atrofice

Parametru	GCA fără MI și fără DEG (1)		GCA cu MI (2)		GCA cu DEG (3)		P
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
Dureri epigastrice:	49	96,1	48	94,1	40	100,0	NS
- foarte rar (1-3 ori pe lună)	0	0	3	5,9	8	20,0	NS
- rar (1 dată pe săptămână)	7	13,7	12	23,5	5	12,5	NS
- des (2 sau > ori pe săptămână)	33	64,7	27	52,9	21	52,5	NS
- permanent (zilnic)	9	17,6	6	11,8	6	15,0	NS
- niciodată	2	3,9	3	5,9	0	0	NS
Meteorism:	26	51,0	20	39,2	17	42,5	NS
- rar (1 dată pe săptămână)	18	35,3	12	23,5	12	30,0	NS
- des (2 sau > ori pe săptămână)	8	15,7	8	15,7	5	12,5	NS
- niciodată	25	49,0	31	60,8	33	57,5	NS
Pirozis epigastric:	39	76,5	41	80,4	33	82,5	NS
- rar (1 dată pe săptămână)	19	37,3	21	41,2	16	40,0	NS
- des (2 sau > ori pe săptămână)	18	35,3	18	35,3	16	40,0	NS
- permanent (zilnic)	2	3,9	2	3,9	1	2,5	NS
- niciodată	12	23,5	10	19,6	7	17,5	NS
Senzație de plenitudine post-prandială:	43	84,3	48	94,1	36	90,0	NS
- rar (1 dată pe săptămână)	27	52,9	35	68,6	23	57,5	NS
- des (2 sau > ori pe săptămână)	15	29,4	13	25,5	12	30,0	NS
- permanent (zilnic)	1	2,0	0	0	1	2,5	NS
- niciodată	8	15,7	3	5,9	4	10,0	NS
Senzație de sațietate precoce:	38	74,5	35	68,6	28	70,0	NS
- rar (1 dată pe săptămână)	27	52,9	28	54,9	17	42,5	NS
- des (2 sau > ori pe săptămână)	11	21,6	7	13,7	10	25,0	NS
- permanent (zilnic)	0	0	0	0	1	2,5	NS



- niciodată	13	25,5	16	31,4	12	30,0	NS
-------------	----	------	----	------	----	------	----

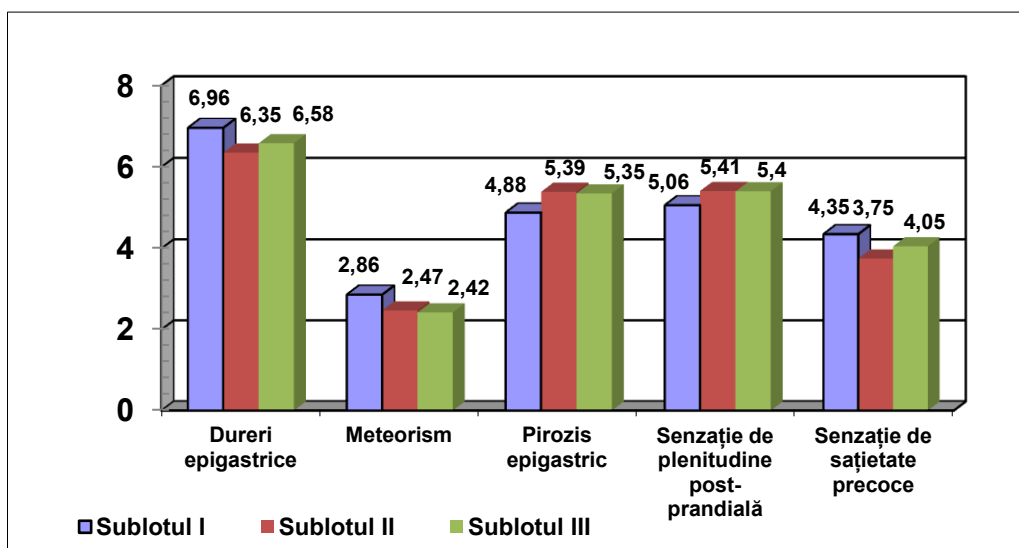


Figura 26. Severitatea acuzelor (valoarea medie) la pacienții cu diferit tip morfologic al gastritei cronice atroifice

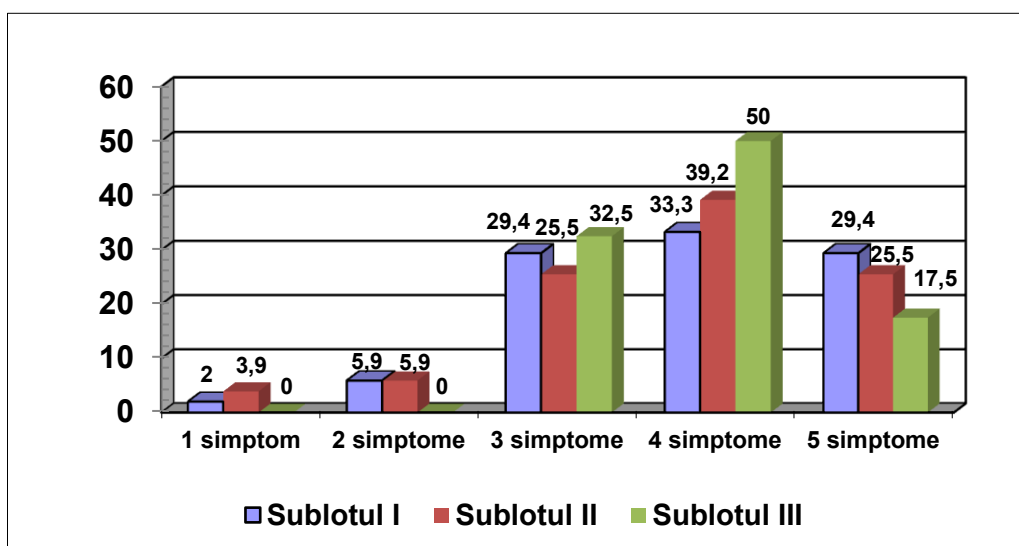


Figura 27. Frecvența numărului de simptome (%) menționate de pacienții din subloturile de studiu

Medicamente pentru ameliorarea acuzelor sus-numite au administrat 47 (92,2%) de pacienți din sublotul 1 de studiu, 41 (80,4%) de pacienți din sublotul 2 de studiu și 34 (85,0%) de pacienți din sublotul 3 de studiu. Inhibitori ai pompei de protoni au administrat 33 (70,2%) de pacienți din sublotul 1 de studiu, 34 (82,9%) de pacienți din sublotul 2 de studiu și 26 (76,5%) de pacienți din sublotul 3 de studiu, H<sub>2</sub>-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 subplotul 1 de studiu, 10 (24,4%) pacienți din subplotul 2 de studiu și 4 (11,8%) pacienți din subplotul 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.

Pentru o perioadă de până la 30 de zile au administrat preparatul 20 (42,6%) de pacienți din subplotul 1 de studiu, 23 (56,1%) de pacienți din subplotul 2 de studiu și 15 (44,1%) pacienți din subplotul 3 de studiu, pentru o perioadă de 1-6 luni – 25 (53,2%), 16 (39,0%) și 18 (52,9%) pacienți, pentru o perioadă mai mare de 6 luni – 2 (4,3%), 2 (4,9%) și 1 (2,9%) pacient, respectiv.

Conform părerii pacienților, preparatul a fost maximal eficient la 8 (17,0%) persoane din subplotul 1 de studiu, la 11 (26,8%) persoane din subplotul 2 de studiu și la 8 (23,5%) persoane din subplotul 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 subploturi de studiu. Doar ineficiența remediei utilizat a fost statistic semnificativ mai mare la pacienții din subplotul 3 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 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 subploturi de studiu. Periodicitatea, severitatea și numărul de simptome menționate, de asemenea, au fost similare la pacienții din toate subploturile de studiu. Majoritatea pacienților din subplotul 1 de studiu (92,1%) și din subplotul 2 de studiu (90,2%) și toți pacienții din subplotul 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 subploturi 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 subplotul 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 15).

Tabelul 15. 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	
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 statistice \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$*

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 16).

Tabelul 16. 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	
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 statistice \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$*

Analiza repartizării stadiilor în sistemul OLGIM la pacienții din subploturile de studiu a remarcat diferențe semnificative statistic în 2 cazuri: stadiul 0 OLGIM a fost statistic semnificativ cu o frecvență mai înaltă în subplotul 1 de studiu, comparativ cu subplotul 3 de studiu (100,0% și 2,5%, respectiv;  $p < 0,001$ ), iar stadiul I OLGIM – în subplotul 2 de studiu, comparativ cu subplotul 3 de studiu (51,0% și 10,0%, respectiv;  $p < 0,001$ ) (tabelul 17).

Tabelul 17. Frecvența stadiilor OLGIM în subploturile de studiu

Stadiul OLGIM	GCA fără MI și fără DEG (1)		GCA cu MI (2)		GCA cu DEG (3)		Total		p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
0	51	100,0	-	-	1	2,5	52	36,6	1-3***
I	0	0	26	51,0	4	10,0	30	21,1	2-3***
II	0	0	21	41,2	27	67,5	48	33,9	NS
III	0	0	2	3,9	7	17,5	9	6,3	NS
IV	0	0	2	3,9	1	2,5	3	2,1	NS

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

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 ( $\rho = 0,85$ ,  $p < 0,001$ ).

Analiza comparativă a stadiilor OLGA cu stadiile OLGIM în lotul general de studiu 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 coincideau 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 (tabelul 18).

Metaplazia intestinală gastrică a fost criteriu caracteristic subiecților din subplotul 2 (51 - 100,0%) și subplotul 3 (39 – 97,5%) de studiu, fără diferență semnificativă statistic ( $p > 0,05$ ).

Tabelul 18. Corelația stadiilor sistemului OLGA cu stadiile sistemului OLGIM la pacienții din lotul general de studiu

OLGA	OLGIM			
	Stadii cu risc scăzut de CG (I-II)		Stadii cu risc crescut de CG (III-IV)	
	abs.	%	abs.	%
Stadii cu risc scăzut de CG (I-II)	76	98,7	1	1,3
Stadii cu risc crescut de CG (III-IV)	54	83,1	11	16,9

DEG a fost criteriu caracteristic pentru pacienții din sublotul 3 de studiu, și a fost constatată la 39 (97,5%) de pacienți cu forma ușoară (LGD) și la 1 (2,5%) pacient cu forma severă (HGD).

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 19) și severitatea stadiilor OLGIM (tabelul 20). 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 19. 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

Tabelul 20. Racordarea datelor sistemului OLGIM către clasificarea Kimura-Takemoto în GCA

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

Deși diferențe semnificative în depistarea HP prin metoda morfologică, depistarea HP prin testul ureazic și depistarea HP-IgG nici într-un sublot de studiu nu au fost constatate, a fost relevată o tendință de reducere a prezenței HP apreciată prin metodele sus-numite direct proporțională cu agravarea morfologică a GCA (figura 28).

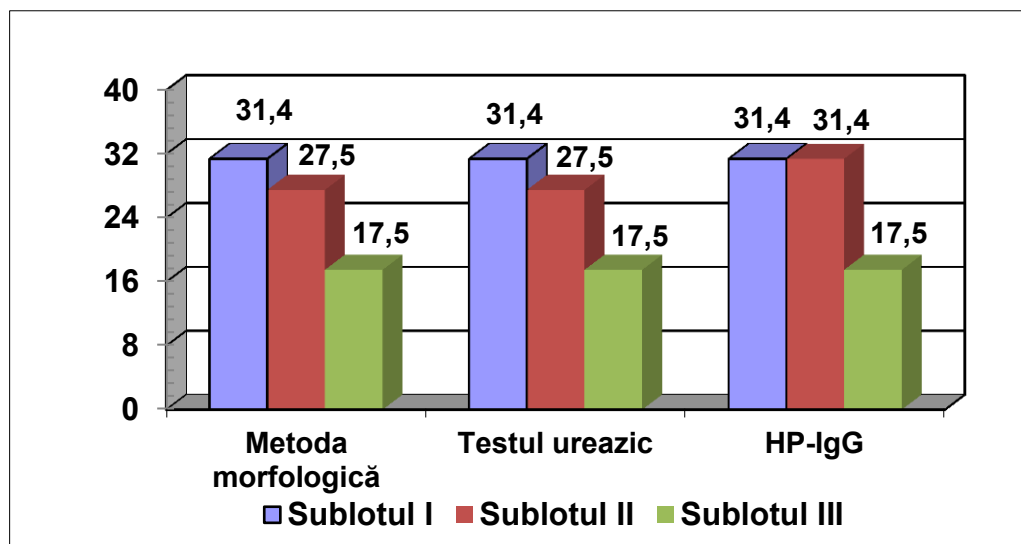


Figura 28. Depistarea HP și HP-IgG prin metoda morfologică și prin testul ureazic (%) la pacienții din subloturile de studiu

Așadar, forma ușoară a AMG, determinată în clasificarea Kimura-Takemoto, a fost semnificativ statistic cu o frecvență mai înaltă în sublotul 1 de studiu, comparativ cu celelalte 2 subloturi de studiu, forma moderată – în sublotul 3 de studiu, comparativ cu celelalte 2 subloturi de studiu, iar forma severă a AMG era similară în toate 3 subloturi de studiu. Analiza corelației dintre severitatea afectării mucoasei gastrice în GCA, determinată în clasificarea Kimura-Takemoto, și stadiul AMG și MI, stabilite conform sistemelor de stadializare OLGA și OLGIM, a constatat că concomitent cu creșterea severității GCA în clasificarea Kimura-Takemoto crește severitatea stadiilor sistemului OLGA și sistemului OLGIM. Există o asociere directă, 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 ( $\rho=0,33$ ,  $p<0,001$ ). Frecvența determinării infecției cu HP are o tendință de reducere concomitent cu agravarea morfologică a GCA.

Rezultatele arată că, în lotul general a pacienților cu GCA valorile PG-I ( $59,38\pm 2,1$   $\mu\text{g/L}$ ), PG-II ( $14,69\pm 0,4$   $\mu\text{g/L}$ ), PGR ( $4,37\pm 0,2$ ) și G-17 ( $6,36\pm 0,4$   $\mu\text{g/L}$ ) erau în limitele normei. Analiza în funcție de sex a constatat că valoarea medie a PG-I era semnificativ statistic mai mică la bărbați ( $53,39\pm 2,8$   $\mu\text{g/L}$  și  $63,16\pm 2,9$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv;  $p<0,05$ ), valoarea medie a NO în suc

gastric era semnificativ statistic mai mare la bărbați ( $38,18 \pm 1,1 \mu\text{M/g.prot}$  și  $35,05 \pm 1,0 \mu\text{M/g.prot}$ , respectiv;  $p < 0,05$ ), valoarea medie a NO în serul sangvin era semnificativ statistic mai mare la bărbați ( $71,38 \pm 1,3 \mu\text{M/L}$  și  $68,19 \pm 1,4 \mu\text{M/L}$ , respectiv;  $p < 0,05$ ), iar valorile medii ale PG-II ( $14,63 \pm 0,6 \mu\text{g/L}$  și  $14,72 \pm 0,5 \mu\text{g/L}$ , respectiv;  $p > 0,05$ ), PGR ( $4,09 \pm 0,2$  și  $4,55 \pm 0,2$ , respectiv;  $p > 0,05$ ) și G-17 ( $6,43 \pm 0,7 \mu\text{g/L}$  și  $6,31 \pm 0,5 \mu\text{g/L}$ , respectiv;  $p > 0,05$ ) erau similare la pacienții de ambele sexe (tabelul 21).

Tabelul 21. **Rezultatele examenului serologic (valori medii) în funcție de sex în lotul general de studiu**

Parametru	Bărbați	Femei	Total	p
PG-I ( $\mu\text{g/L}$ )	$53,39 \pm 2,8$	$63,16 \pm 2,9$	$59,38 \pm 2,1$	$< 0,05^*$
PG-II ( $\mu\text{g/L}$ )	$14,63 \pm 0,6$	$14,72 \pm 0,5$	$14,69 \pm 0,4$	NS
PGR	$4,09 \pm 0,3$	$4,55 \pm 0,2$	$4,37 \pm 0,2$	NS
G-17 ( $\mu\text{g/L}$ )	$6,43 \pm 0,7$	$6,31 \pm 0,5$	$6,36 \pm 0,4$	NS
NO în serul sangvin ( $\mu\text{M/L}$ )	$71,38 \pm 1,3$	$68,19 \pm 1,4$	$69,43 \pm 1,0$	NS
NO în sucul gastric ( $\mu\text{M/g.prot}$ )	$38,18 \pm 1,1$	$35,05 \pm 1,0$	$36,26 \pm 0,8$	$< 0,05^*$

*\*Notă: diferențe semnificative statistic între bărbați și femei*

Analiza de corelație a relevat o asocieră directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă între valorile PG-I și PG-II ( $\rho = 0,27$ ,  $p < 0,01$ ), o asocieră directă, puternică și statistic semnificativă între valorile PG-I și PGR ( $\rho = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ), o asocieră directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă între valorile PG-II și PGR ( $\rho = 0,2$ ,  $p < 0,01$ ) și o asocieră 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 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 22).

PG-I >70 µg/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

Tabelul 22. **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 (µg/L)	72,63±3,5	60,80±3,3	40,67±2,3	59,38±2,1	1-2** 1-3*** 2-3***
PG-II (µg/L)	14,06±0,9	15,08±0,6	14,98±0,4	14,69±0,4	
PGR	5,80±0,4	4,29±0,3	2,65±0,1	4,37±0,2	1-2*** 1-3*** 2-3***
G-17 (µg/L)	5,94±0,7	7,89±0,8	4,95±0,4	6,36±0,4	
NO în serul sangvin (µM/L)	59,24±0,8	67,83±0,7	84,45±1,3	69,43±1,0	1-2*** 1-3*** 2-3***
NO în sucul gastric (µM/g.prot)	29,38±1,1	37,38±1,0	43,59±1,0	36,26±0,8	1-2*** 1-3*** 2-3***

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

pacienții din subplotul 2 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 3 de studiu (31,4% și 5,0%, respectiv; p<0,001).

PG-I în limitele 31-50 µg/L a fost constatat semnificativ statistic cu frecvență redusă la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 2 de studiu (9,8% și 35,3%, respectiv; p<0,01) și cu pacienții din subplotul 3 de studiu (9,8% și 50,0%, respectiv; p<0,001). PG-I ≤30 µg/L a fost identificat semnificativ statistic cu frecvență redusă la pacienții din subplotul 2 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 3 de studiu (3,9% și 25,0%, respectiv; p<0,01) (tabelul 23).

Valoarea medie a PGR a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 2 de studiu (5,80±0,4 și 4,29±0,3, respectiv; p<0,001) și cu pacienții din subplotul 3 de studiu (5,80±0,4 și 2,65±0,1, respectiv; p<0,001), la pacienții din subplotul 2 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 3 de studiu (4,29±0,3 și 2,65±0,1, respectiv; p<0,001).

PGR >3 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 (86,3% și 56,9%, respectiv; p<0,001) și cu pacienții din subplotul 3 de studiu (86,3% și 15,0%, respectiv; p<0,001), la



pacienții din subplotul 2 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 3 de studiu (56,9% și 15,0%, respectiv;  $p < 0,001$ ). PGR în limitele 2,1-3,0 a fost constatat semnificativ statistic cu frecvență redusă la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 2 de

Tabelul 23. Valoarea relativă a markerilor serologici la pacienții cu diferit tip morfologic al gastritei cronice atrofice

Parametru	GCA fără MI și fără DEG (1)		GCA cu MI (2)		GCA cu DEG (3)		p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
Pepsinogen I							
- >70 $\mu\text{g/L}$	30	58,8	16	31,4	2	5,0	1-2**, 1-3***, 2-3***
- 51-70 $\mu\text{g/L}$	12	23,5	15	29,4	8	20,0	NS
- 31-50 $\mu\text{g/L}$	5	9,8	18	35,3	20	50,0	1-2**, 1-3***
- $\leq 30$ $\mu\text{g/L}$	4	7,8	2	3,9	10	25,0	2-3**
Pepsinogen II							
- 3-15 $\mu\text{g/L}$	39	76,5	37	72,5	31	77,5	NS
- >15 $\mu\text{g/L}$	12	23,5	14	27,5	9	22,5	NS
PGR							
- >3	44	86,3	29	56,9	6	15,0	1-2***, 1-3***, 2-3***
- 2,1-3	7	13,7	21	41,2	26	65,0	1-2**, 1-3***, 2-3***
- $\leq 2$	0	0	1	2,0	8	20,0	1-3**, 2-3**
Gastrina 17							
- <1 $\mu\text{g/L}$	7	13,7	5	9,8	1	2,5	NS
- 1-10 $\mu\text{g/L}$	37	72,6	32	62,7	39	97,5	1-3***, 2-3***
- >10 $\mu\text{g/L}$	7	13,7	14	27,5	0	0	1-3**, 2-3***

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

studiu (13,7% și 41,2%, respectiv;  $p < 0,01$ ) și cu pacienții din subplotul 3 de studiu (13,7% și 65,0%, respectiv;  $p < 0,001$ ), la pacienții din subplotul 2 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 3 de studiu (41,2% și 65,0%, respectiv;  $p < 0,001$ ). PGR  $\leq 2$  a fost identificat semnificativ statistic cu o frecvență mai înaltă la pacienții din subplotul 3 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 1 de studiu (20,0% și 0%, respectiv;  $p < 0,01$ ) și cu pacienții din subplotul 2 de studiu (20,0% și 2,0%, respectiv;  $p < 0,01$ ).

Valorile medii ale PG-II și G-17 au variat în funcție de subplotul de studiu, însă diferențele nu au atins certitudine statistică. Cu toate acestea, G-17 în limitele 1-10  $\mu\text{g/L}$  a fost determinată semnificativ statistic cu frecvență redusă la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 3 de studiu (72,6% și 97,5%, respectiv;  $p < 0,001$ ), iar G-17 >10  $\mu\text{g/L}$  – semnificativ statistic cu o frecvență mai înaltă la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 3 de studiu (13,7% și 0%, respectiv;  $p < 0,001$ ).

Valoarea medie a NO în serul sangvin a fost semnificativ statistic mai mică la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 2 de studiu ( $59,24 \pm 0,8 \mu\text{M/L}$  și  $67,83 \pm 0,7 \mu\text{M/L}$ , respectiv;  $p < 0,001$ ) și cu pacienții din subplotul 3 de studiu ( $59,24 \pm 0,8 \mu\text{M/L}$  și  $84,45 \pm 1,3 \mu\text{M/L}$ , respectiv;  $p < 0,001$ ), la pacienții din subplotul 2 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 3 de studiu ( $67,83 \pm 0,7 \mu\text{M/L}$  și  $84,45 \pm 1,3 \mu\text{M/L}$ , respectiv;  $p < 0,001$ ).

Valoarea medie a NO în sucul gastric a fost semnificativ statistic mai mică la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 2 de studiu ( $29,38 \pm 1,1 \mu\text{M/g.prot}$  și  $37,38 \pm 1,0 \mu\text{M/g.prot}$ , respectiv;  $p < 0,001$ ) și cu pacienții din subplotul 3 de studiu ( $29,38 \pm 1,1 \mu\text{M/g.prot}$  și  $43,59 \pm 1,0 \mu\text{M/g.prot}$ , respectiv;  $p < 0,001$ ), la pacienții din subplotul 2 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 3 de studiu ( $37,38 \pm 1,0 \mu\text{M/g.prot}$  și  $43,59 \pm 1,0 \mu\text{M/g.prot}$ , respectiv;  $p < 0,001$ ).

Analiza corelației dintre severitatea afectării mucoasei gastrice în GCA, determinată endoscopic sau histologic, și rezultatele examenului serologic, a constatat că concomitent cu creșterea severității GCA se reduc valorile PG-I și PGR și cresc valorile NO seric și NO în sucul gastric. Analiza corelației sus-numite a constatat o asociere inversă, de intensitate medie și statistic semnificativă între formele GCA, determinate endoscopic conform clasificării Kimura-Takemoto, și valorile PG-I ( $\rho = -0,46$ ,  $p < 0,001$ ), o corelație inversă, de intensitate medie și statistic semnificativă între formele GCA și valorile PGR ( $\rho = -0,48$ ,  $p < 0,001$ ), o corelație directă, de intensitate medie și statistic semnificativă între formele GCA și valorile NO seric ( $\rho = 0,32$ ,  $p < 0,001$ ), o corelație directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă între formele GCA și valorile NO în sucul gastric ( $\rho = 0,19$ ,  $p < 0,05$ ).

A fost relevată o asociere între severitatea atrofiei conform clasificării Kimura-Takemoto de la C1 la O3 și valorile PG-I (corelație inversă, de intensitate medie și statistic semnificativă,  $\rho = -0,34$ ,  $p < 0,001$ ), PGR (corelație inversă, de intensitate medie și statistic semnificativă,  $\rho = -0,33$ ,  $p < 0,001$ ), NO seric (corelație directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă,  $\rho = 0,23$ ,  $p < 0,001$ ) și NO în sucul gastric (corelație directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă,  $\rho = 0,13$ ,  $p < 0,05$ ).

Nivelul seric de PG-I ( $62,42 \pm 2,5 \mu\text{g/L}$  și  $51,33 \pm 3,8 \mu\text{g/L}$ , respectiv;  $p < 0,05$ ) și PGR ( $4,61 \pm 0,2$  și  $3,75 \pm 0,4$ , respectiv;  $p < 0,01$ ) a reprezentat date semnificativ statistic mai mari la pacienții cu GCA de tip închis, comparativ cu pacienții cu GCA de tip deschis, iar diferența nivelului seric de PG-II ( $14,41 \pm 0,4 \mu\text{g/L}$  și  $15,41 \pm 1,1 \mu\text{g/L}$ , respectiv;  $p > 0,05$ ) între aceste două grupuri nu a atins certitudine statistică.

A fost determinată o asociere 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 sucul 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 sucul gastric concomitent cu agravarea GCA, determinate endoscopic și morfologic.

În lotul pacienților cu GCA, fără MI și fără DEG, AMG, determinată în baza parametrilor serologici, lipsa în 45 (88,2%) de cazuri, atrofie ușoară a mucoasei gastrice (PG-I $\leq$ 70  $\mu$ g/L și PG-I/II $\leq$ 3) a fost constatată în 2 (3,9%) cazuri, atrofie moderată a mucoasei gastrice (PG-I $\leq$ 50  $\mu$ g/L și PG-I/II $\leq$ 3) – în 4 (7,8%) cazuri și atrofie severă a mucoasei gastrice (PG-I $\leq$ 30  $\mu$ g/L și PG-I/II $\leq$ 2) nu a fost depistată (figura 29).

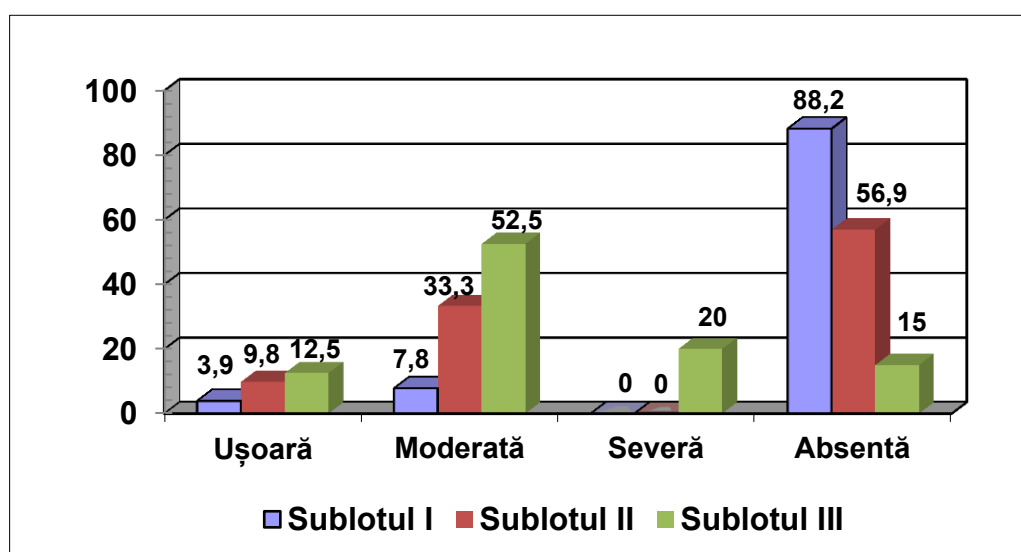


Figura 29. Gradul de atrofie, determinat în baza parametrilor serologici (%), la pacienții din subloturile de studiu

În lotul pacienților cu GCA și MI, AMG lipsa în 29 (56,9%) de cazuri, atrofie ușoară a mucoasei gastrice a fost identificată în 5 (9,8%) cazuri, atrofie moderată a mucoasei gastrice – în 17 (33,3%) cazuri și atrofie severă a mucoasei gastrice nu a fost constatată. În lotul pacienților cu GCA și DEG, AMG lipsa în 6 (15,0%) cazuri, atrofie ușoară a mucoasei gastrice a fost

diagnosticată în 5 (12,5%) cazuri, atrofia moderată a mucoasei gastrice – în 21 (52,5%) cazuri și atrofia severă a mucoasei gastrice – în 8 (20,0%) cazuri.

Atrofia moderată a mucoasei gastrice, determinată în baza parametrilor serologici, era semnificativ statistic mai mică la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 2 de studiu (7,8% și 33,3%, respectiv;  $p < 0,01$ ) și cu pacienții din subplotul 3 de studiu (7,8% și 52,5%, respectiv;  $p < 0,001$ ), iar atrofia severă a mucoasei gastrice era semnificativ statistic cu o frecvență mai înaltă la pacienții din subplotul 3 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 1 de studiu (20,0% și 0%, respectiv;  $p < 0,01$ ) și cu pacienții din subplotul 2 de studiu (20,0% și 0%, respectiv;  $p < 0,01$ ). Lipsa AMG a fost constatată semnificativ statistic cu o frecvență mai înaltă la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 2 de studiu (88,2% și 56,9%, respectiv;  $p < 0,001$ ) și cu pacienții din subplotul 3 de studiu (88,2% și 15,0%, respectiv;  $p < 0,001$ ), la pacienții din subplotul 2 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 3 de studiu (56,9% și 15,0%, respectiv;  $p < 0,001$ ).

Conform rezultatelor, concomitent cu agravarea GCA în stadiile OLGA și OLGIM, există un trend descrescător semnificativ al valorilor PG-I ( $p < 0,001$ ) și PGR ( $p < 0,001$ ), un trend progresiv semnificativ al valorilor NO în serul sangvin ( $p < 0,001$ ) și NO în sucul gastric ( $p < 0,01$ ). Analiza în dinamică a valorilor parametrilor serologici în lotul general de studiu conform stadiilor sistemului OLGA a constatat o reducere consecutivă și semnificativă statistic a PG-I (de la  $81,30 \pm 3,9$   $\mu\text{g/L}$  în stadiul I până la  $46,36 \pm 11,4$   $\mu\text{g/L}$  în stadiul IV) și PGR (de la  $6,48 \pm 0,5$  în stadiul I până la  $2,59 \pm 0,3$  în stadiul IV), o creștere consecutivă și semnificativă statistic a NO în serul sangvin (de la  $63,99 \pm 1,7$   $\mu\text{M/L}$  în stadiul I până la  $80,66 \pm 3,3$   $\mu\text{M/L}$  în stadiul IV) și NO în sucul gastric (de la  $32,13 \pm 1,4$   $\mu\text{M/g.prot}$  în stadiul I până la  $43,38 \pm 2,7$   $\mu\text{M/g.prot}$  în stadiul IV) (tabelul 24).

Tabelul 24. Valorile medii ale markerilor serologici corelate cu stadiile sistemului OLGA

Parametru	Stadiile sistemului OLGA				p
	I	II	III	IV	
PG-I ( $\mu\text{g/L}$ )	$81,30 \pm 3,9$	$67,56 \pm 3,2$	$44,58 \pm 2,2$	$46,36 \pm 11,4$	1-2**, 1-3***, 1-4**, 2-3***, 2-4**
PG-II ( $\mu\text{g/L}$ )	$13,67 \pm 0,9$	$14,99 \pm 0,5$	$14,39 \pm 0,6$	$17,29 \pm 3,5$	
PGR	$6,48 \pm 0,5$	$4,77 \pm 0,3$	$3,41 \pm 0,3$	$2,59 \pm 0,3$	1-2**, 1-3***, 1-4***, 2-3***, 2-4***
G-17 ( $\mu\text{g/L}$ )	$6,78 \pm 1,1$	$7,11 \pm 0,7$	$5,65 \pm 0,6$	$5,21 \pm 0,8$	NS
NO în serul sangvin ( $\mu\text{M/L}$ )	$63,99 \pm 1,7$	$65,28 \pm 1,3$	$73,84 \pm 1,7$	$80,66 \pm 3,3$	1-3**, 1-4***, 2-3***, 2-4***

NO în sucul gastric ( $\mu\text{M/g.prot}$ )	32,13 $\pm$ 1,4	34,50 $\pm$ 1,3	38,51 $\pm$ 1,2	43,38 $\pm$ 2,7	1-3**, 1-4**
---	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	--------------

*Notă: diferențe semnificative statistic \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$*

Analiza dinamicii valorilor markerilor serologici în lotul general de studiu în funcție de stadiile sistemului OLGIM a constatat o reducere consecutivă și semnificativă statistic a PG-I (de la 72,54 $\pm$ 3,4  $\mu\text{g/L}$  în stadiul I până la 38,60 $\pm$ 3,4  $\mu\text{g/L}$  în stadiul IV) și PGR (de la 5,74 $\pm$ 0,4 în stadiul I până la 2,73 $\pm$ 0,2 în stadiul IV), o creștere consecutivă și semnificativă statistic a NO în serul sangvin (de la 59,53 $\pm$ 0,8  $\mu\text{M/L}$  în stadiul I până la 73,68 $\pm$ 6,8  $\mu\text{M/L}$  în stadiul IV) și NO în sucul gastric (de la 29,80 $\pm$ 1,1  $\mu\text{M/g.prot}$  în stadiul I până la 38,65 $\pm$ 4,9  $\mu\text{M/g.prot}$  în stadiul IV) (tabelul 25).

**Tabelul 25. Valorile medii ale markerilor serologici corelate cu stadiile sistemului OLGIM**

Parametru	Stadiile sistemului OLGIM					p
	0	I	II	III	IV	
PG-I ( $\mu\text{g/L}$ )	72,54 $\pm$ 3,4	59,56 $\pm$ 3,2	51,28 $\pm$ 3,7	32,80 $\pm$ 2,2	38,60 $\pm$ 3,4	0-1** 0-2*** 0-3*** 1-3*** 2-3**
PG-II ( $\mu\text{g/L}$ )	14,23 $\pm$ 0,9	14,70 $\pm$ 0,7	15,31 $\pm$ 0,6	14,12 $\pm$ 0,4	14,03 $\pm$ 0,3	NS
PGR	5,74 $\pm$ 0,4	4,23 $\pm$ 0,3	3,47 $\pm$ 0,3	2,29 $\pm$ 0,1	2,73 $\pm$ 0,2	0-1** 0-2*** 0-3*** 0-4** 1-2** 1-3*** 2-3**
G-17 ( $\mu\text{g/L}$ )	5,91 $\pm$ 0,6	8,15 $\pm$ 0,8	5,96 $\pm$ 0,7	4,84 $\pm$ 0,9	7,10 $\pm$ 5,4	NS
NO în serul sangvin ( $\mu\text{M/L}$ )	59,53 $\pm$ 0,8	70,60 $\pm$ 1,8	76,12 $\pm$ 1,5	85,55 $\pm$ 3,2	73,68 $\pm$ 6,8	0-1*** 0-2*** 0-3*** 1-3**
NO în sucul gastric ( $\mu\text{M/g.prot}$ )	29,80 $\pm$ 1,1	38,07 $\pm$ 1,5	40,39 $\pm$ 1,0	44,71 $\pm$ 1,7	38,65 $\pm$ 4,9	0-1*** 0-2*** 0-3***

*Notă: diferențe semnificative statistic \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$*

Analiza corelației dintre severitatea afectării mucoasei gastrice în GCA, determinată conform stadiilor OLGA/OLGIM, și rezultatele examenului serologic, a constatat că concomitent cu creșterea severității GCA se reduc valorile PG-I și PGR și cresc valorile NO seric și NO în sucul gastric. A fost constatată o asociere invers proporțională, de intensitate medie și statistic semnificativă între stadiile OLGA și valorile PG-I ( $\rho = -0,59$ ,  $p < 0,001$ ), o asociere invers proporțională, de intensitate medie și statistic semnificativă între stadiile OLGA

și valorile PGR ( $\rho=-0,62$ ,  $p<0,001$ ), o corelație directă, de intensitate medie și statistic semnificativă între stadiile OLGA și valorile NO seric ( $\rho=0,41$ ,  $p<0,001$ ), o corelație directă, de intensitate medie și statistic semnificativă între stadiile OLGA și valorile NO în sucii gastric ( $\rho=0,33$ ,  $p<0,001$ ).

Rezultate similare au fost obținute și pentru sistemul de stadializare OLGIM. A fost constatată o asociere invers proporțională, de intensitate medie și statistic semnificativă între stadiile OLGIM și valorile PG-I ( $\rho=-0,48$ ,  $p<0,001$ ), o asociere invers proporțională, de intensitate medie și statistic semnificativă între stadiile OLGIM și valorile PGR ( $\rho=-0,60$ ,  $p<0,001$ ), o corelație directă, statistic semnificativă între stadiile OLGA și valorile NO seric ( $\rho=0,72$ ,  $p<0,001$ ), o corelație directă, de intensitate medie și statistic semnificativă între stadiile OLGIM și valorile NO în sucii gastric ( $\rho=0,56$ ,  $p<0,001$ ).

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 sucii 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.

În cele ce urmează prezentăm trei cazuri clinice tipice, care pot aduce contribuții valorii practice a proiectului de cercetare a manifestărilor clinice, serologice și morfologice la pacienții cu GCA în scopul prevenirii apariției CG. Primul caz demonstrează importanța diagnosticului precoce al GCA, printr-un algoritm coordonat, al doilea și al treilea caz demonstrează importanța tratamentului corespunzător și respectarea unui sistem strict de supraveghere clinică și instrumentală a pacienților cu GCA.

**Cazul clinic nr. 1.** Pacientul D., de sex masculin, în vârstă de 60 ani s-a aflat în secția de Boli Interne a IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale cu următoarele acuze: dureri moderate în epigastriu, sindrom dispeptic (sațietate precoce, pirozis, meteorism), fatigabilitate, sindrom astenovegetativ (iritabilitate, labilitate emoțională, apatie), tulburări de somn cu caracter polimorf, cefalee.

*Istoricul bolii:* simptomatologia debutează de aproximativ 20 de zile, care, în pofida terapiei administrate în condiții de ambulatoriu, decurge cu agravare, fapt ce a servit drept motiv de internare. Pacientul este cunoscut cu patologie digestivă de 5 ani, când a fost diagnosticat cu ulcer gastric, HP pozitiv, tratat medicamentos.

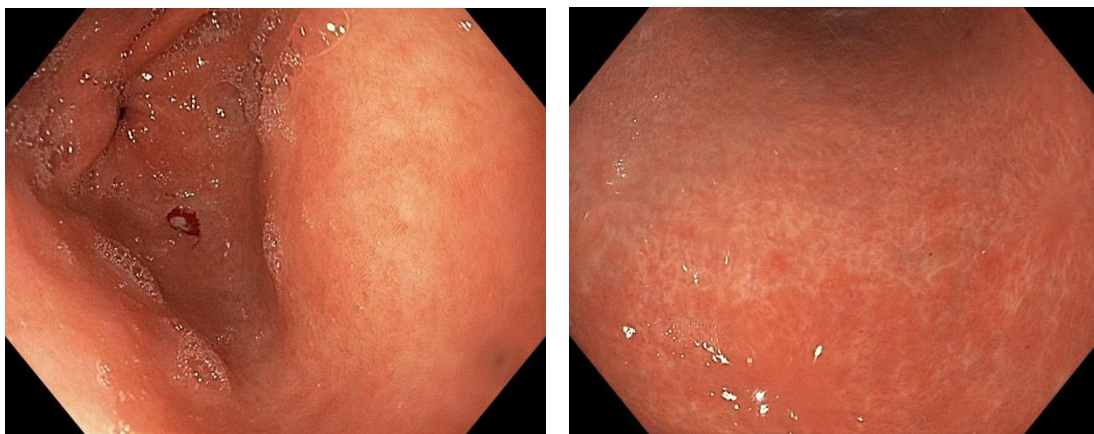
*Antecedente personale patologice:* pacientul suferă timp de 3 ani de hipertensiune arterială, administrează regulat tratament antihipertensiv cu diuretice și inhibitori ai enzimei de conversie. Intervenții chirurgicale în anamneză nu a menționat.

*Antecedente heredocolaterale:* anamneză agravată pentru cancer gastric, ulcer duodenal, infarct miocardic, hipertensiune arterială.

*Examenul clinic obiectiv* a relevat: tegumentele palide, extremitățile reci, abdomenul la palpare dolor în epigastru și hipocondrul stâng.

*Examenul paraclinic de laborator și instrumental* au evidențiat următoarele:

- Analiza generală de sânge, indicii biochimici ai sângelui și analiza generală a urinei fără particularități.
- Gastro-panel: PG-I – 55,6 μg/l, PG-II – 19,8 μg/l, PGR – 2,8, G-17 – 7,9 μg/l, HP-IgG – 44,9 unități imunofermentative.
- Ecografia organelor abdominale fără particularități patologice.
- Endoscopia digestivă superioară: *Acantoză glicogenică în focare mici a mucoasei esofagului. Malpoziție a joncțiunii esofago-gastrice. Incompetența complexului joncțional antireflux gastro-esofagian grad III Hill. Reflux gastro-esofagian la efort. Gastrită cronică atrofică, extinsă pe regiunea antrală, partea distală a corpului gastric și pe curbura mică până la unghiul gastric (C2 după clasificarea Kimura-Takemoto). Testul ureazic rapid – HP negativ (figura 30, 31).*



A

B

Figura 30. A, B – imagini endoscopice în regim HD-Near Focus-WLE, regiunea antrală prezintă o mucoasă subțiată și semitransparentă cu accentuarea vasculaturii submucoase, pattern foveolar reprezentat de foveole mici, înconjurate de rețea capilară fină, cu aranjament ordonat de capilare subepiteliale, de tip fagure, care este intercalată cu o rețea de microvenule de tip păianjen alcătuită din venule colectoare.

- Biopsia a fost prelevată conform sistemelor de stadializare OLGA și OLGIM. Concluzia histopatologică: Gastrită cronică antrală cu atrofie moderată glandulară, fără metaplazie intestinală sau displazie și *Helicobacter pylori* absent. Stadiul II OLGA, stadiul 0 OLGIM (figura 32).

**Diagnosticul stabil:** Gastrită cronică atrofică, grad C2 (Kimura-Takemoto), stadiul II OLGA, stadiul 0 OLGIM.

**Caz clinic nr. 2.** Pacientul C., de sex feminin, în vârstă de 58 de ani, se adresează pentru evaluare clinico-paraclinică și stabilirea tacticii ulterioare de tratament, cu următoarele acuze: dureri ușoare în regiunea epigastrică, cu senzație de plenitudine postprandială, pirozis, slăbiciune generală, astenie, meteorism și garguiment intestinal.

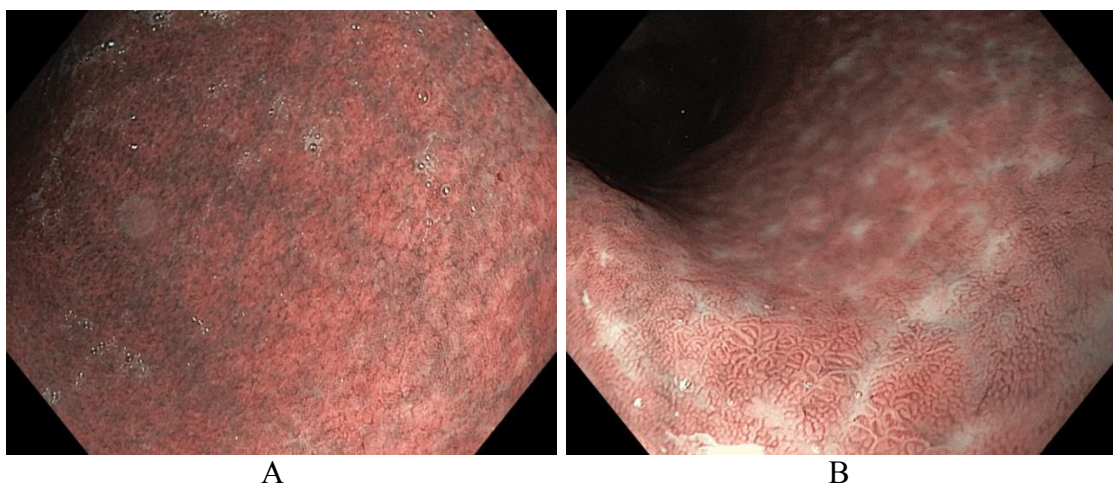


Figura 31. A, B - Aceleași imagini endoscopice din figura 30, dar în regim HD-Near Focus-NBI+ unde se constată mucoasa gastrică subțiată, semitransparentă, alternantă cu arii extinse lipsite de structură foveolară și glande gastrice cu evidențierea excesivă a sistemului vascular submucos, arhitectura microvasculară caracterizată de vase rulante, ondulate, în alterație cu sectoare de rețea microvasculară ultrafină.

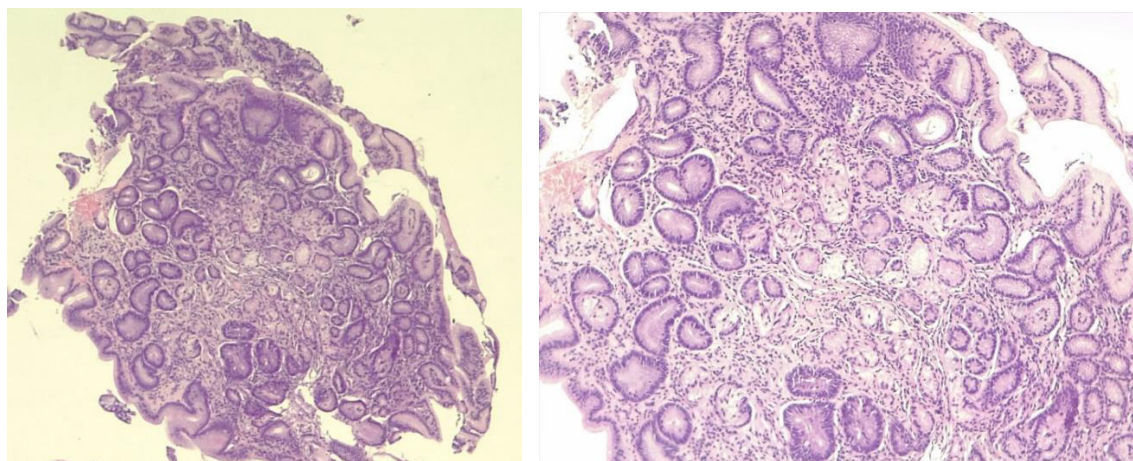


Figura 32. Fragment biptic de mucoasă gastrică antrală, acoperită de epiteliu unistratificat columnar, cu foveole și glande de tip piloric, cu atrofie moderată. În țesutul conjunctiv al laminei proprii se constată moderat infiltrat limfocitar.

*Istoricul bolii:* simptomatologia a debutat de aproximativ 1 lună, dar cu o evoluție a bolii lentă, cu acutizări rare (de cel mult 2 ori în săptămână), dar care, în pofida terapiei administrate de către medicul de familie, nu a încetinit, fapt ce a servit drept motiv de adresare la specialistul gastroenterolog. Se menționează încordare psiho-emoțională zilnică.

*Antecedente personale patologice:* pacienta suferă de pielonefrită cronică, litiază renală, cu acutizări rare, cu administrări de antibiotice și antiinflamatorii non-steroidiene frecvente. Fostă fumătoare timp de 15 ani – câte 20 de țigarete zilnic. Intervenții chirurgicale în anamneză nu a menționat.

*Antecedente heredocolaterale:* anamneză agravată pentru hipertensiune arterială, maladie ulceroasă.

*Examenul clinic obiectiv* a relevat: limba saburată, abdomenul la palpare dolor în epigastru și hipocondrul drept.



*Examenul paraclinic de laborator și instrumental:*

- Analiza generală de sânge și indicii biochimici ai sângelui fără particularități.
- Analiza generală a urinei: reacție alcalină, epiteliu plat – 2-4 c/v, leucocite – 5-6 c/v, mucus (+++), urați (++)
- Gastro-panel: PG-I – 50,6  $\mu\text{g/l}$ , PG-II – 27,6  $\mu\text{g/l}$ , PGR – 1,8, G-17 – 2,9  $\mu\text{g/l}$ , HP-IgG – 24,1 unități imunofermentative.
- Ecografia organelor abdominale: hepatomegalie, dischinezia căilor biliare.
- Ecografia renală: rinichii cu ecogenitate relativ sporită, sistemul colector renal dilatat și deformat bilateral.
- Endoscopia digestivă superioară: *Gastrită cronică atrofică în faza de acutizare: edem și eritem difuz, eroziuni și exulcerații acute localizate în corpul gastric. Atrofie marcată a mucoasei gastrice în zona antrală, partea distală a corpului gastric și curbura mică până la zona subcardială (C3 după clasificarea Kimura-Takemoto). Focare de metaplazie intestinală. Testul ureazic rapid – HP pozitiv (figura 33).*

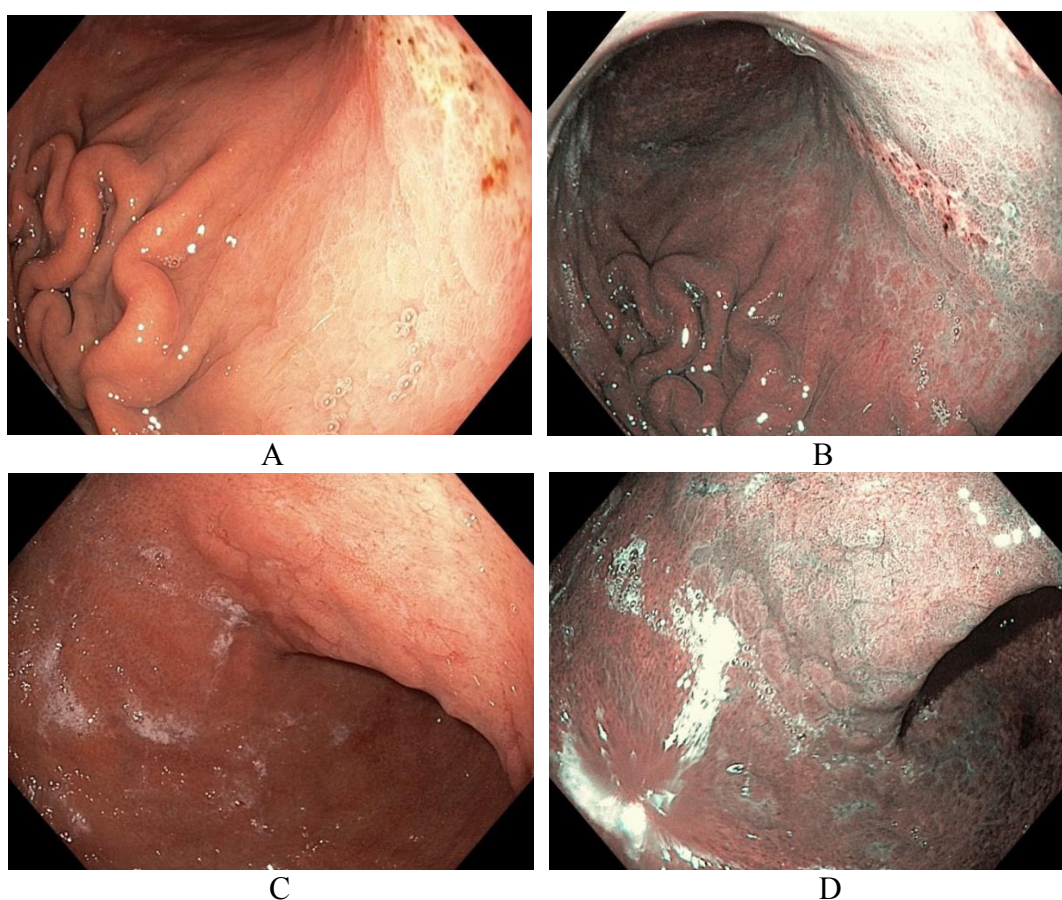


Figura 33. Constatări endoscopice în regim HD-Near Focus-WLE (A, C) și HD-Near Focus-NBI+ (B, D): foveole de diferite dimensiuni, alocuri structuri vilozitate evidente (metaplazie intestinală), rețea de capilare subepiteliale dezordonată, alternantă cu arii extinse lipsite de structură foveolară și glande gastrice, mucoasă subțiată, semitransparentă cu vizualizare clară a vaselor submucoasei.

- Biopsia a fost prelevată conform sistemelor de stadializare OLGA și OLGIM. Concluzia histopatologică: Gastrită cronică antrală și corporeală cu atrofie și metaplazie

intestinală pronunțată asociată cu *Helicobacter pylori*. Stadiul III OLGA, stadiul III OLGIM (figura 34, 35, 36).

**Diagnosticul stabilit:** Gastrită cronică atrofică, grad C3 (Kimura-Takemoto), stadiul III OLGA, stadiul III OLGIM.

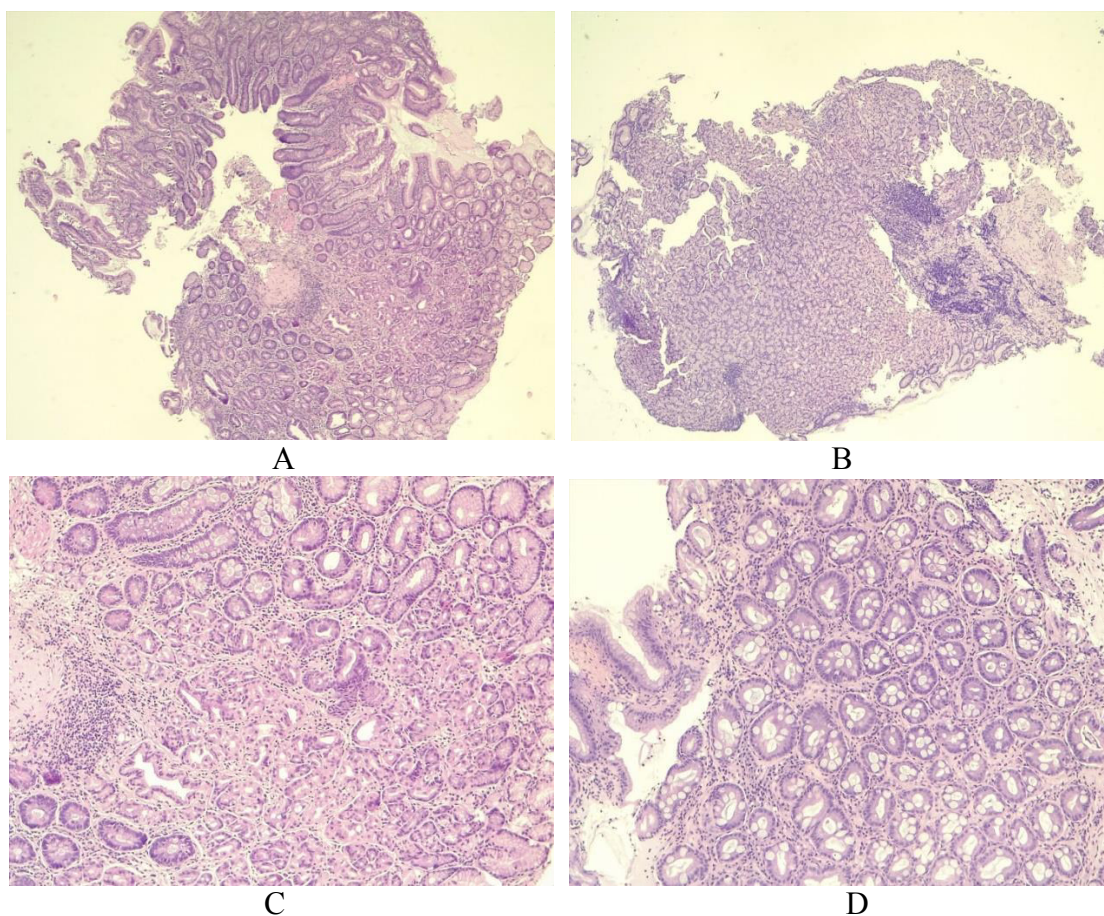


Figura 34. Fragmente de mucoasă gastrică antrală (A, C, D) și corporeală (B) x4 (A, B), x10 (C) și x40 (D), este prezent epitelium unistratificat columnar, non-displazic, cu foveole și glande de tip piloric (A, C, D). Se observă atrofie marcată a glandelor parietale (oxintice) (B) cu înlocuirea acestora de țesut fibros și arii de epitelium gastric înlocuit cu epitelium de tip intestinal, care este reprezentat de enterocite absorbante eozinofilice cu margine de perie (B), intercalate cu celule Goblet și prezența celulelor Paneth în glandele din profunzime (D), considerate semne morfologice distinctive pentru metaplazie intestinală. În țesutul conjunctiv al laminei propria se constată discret infiltrat limfo-plasmocitar.

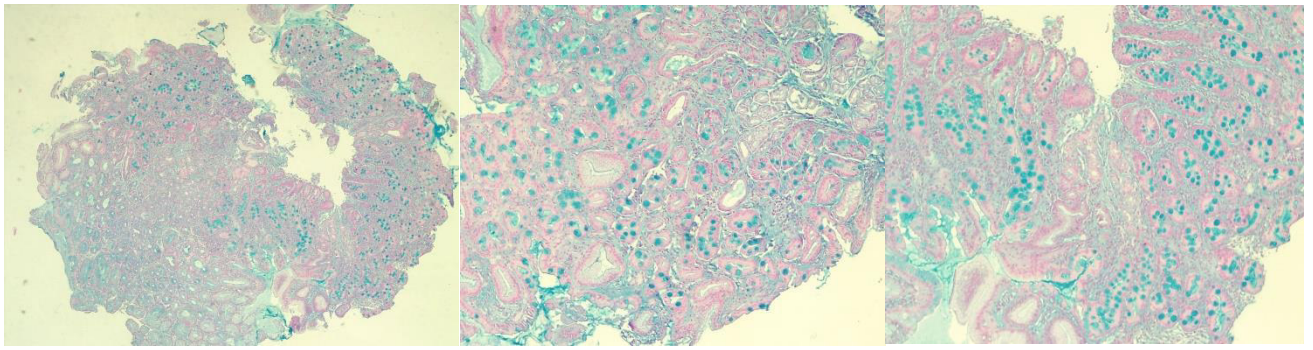


Figura 35. Fragmente de mucoasă gastrică antrală în colorația specială Alcian blue, care manifestă tropism către mucina intracitoplasmatică din celulele caliciforme ale epitelului foveolar și cripte (semn distinctiv al prezenței metaplaziei intestinale).

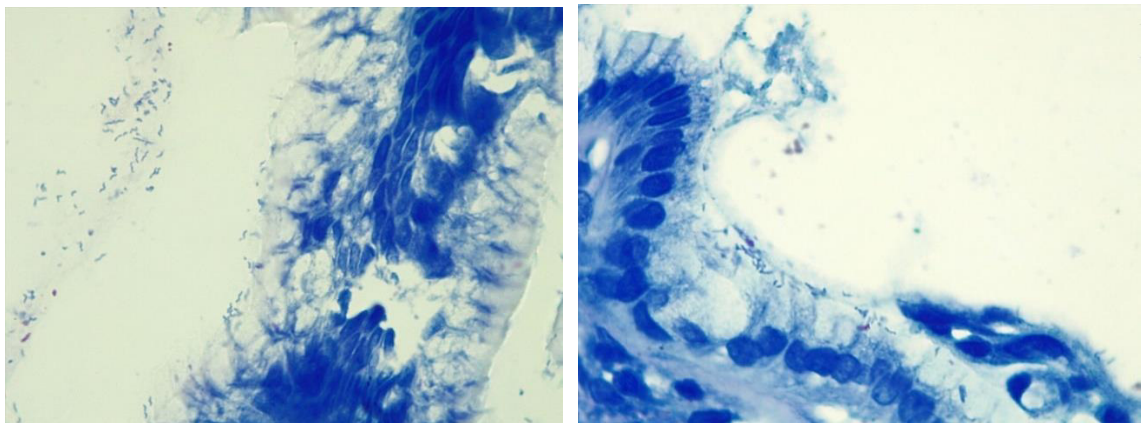


Figura 36. Fragment de mucoasă gastrică antrală în colorație specială Giemsa unde sunt prezente organisme în formă de spirală - *Helicobacter pylori*.

**Caz clinic nr. 3.** Pacientul C., de sex masculin, în vârstă de 70 de ani, este internat în secția de Boli Interne a IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale cu următoarele acuze: dureri pronunțate în regiunea epigastrică, sindrom dispeptic (senzația de sațietate precoce, senzația de greutate postprandială, pirozis, abdomen balonat, grețuri), fatigabilitate, sindrom astenovegetativ (iritabilitate, labilitate emoțională, apatie, tulburări de somn), scădere ponderală – aproximativ 7 kg în ultimele 6 luni.

*Istoricul bolii:* simptomatologia debutează de aproximativ 30-40 de zile, care, în pofida terapiei administrate în condiții de ambulatoriu, decurge cu agravare, fapt ce a servit motiv de internare. Pacientul este cunoscut cu patologie digestivă de 8-10 ani, pentru prima dată, 7 ani în urmă, este diagnosticat cu gastrită cronică erozivă, reflux gastro-esofagian, fără esofagită, HP pozitiv, tratat medicamentos, cu reinfectare HP.

*Antecedente personale patologice:* pacientul suferă timp de 9 ani de hipertensiune arterială, administrează regulat tratament antihipertensiv cu diuretice, inhibitori ai canalelor de calciu și antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Intervenții chirurgicale în anamneză – hernie de disc lombară L3-L4, operată cu 12 ani în urmă.

*Antecedente heredocolaterale:* anamneză agravată pentru hipertensiune arterială, maladie ulceroasă.

*Examenul clinic obiectiv* a relevat: tegumentele palide, extremități reci, abdomenul la palpare dolor în epigastru și hipocondrul stâng.

*Examenul paraclinic de laborator și instrumental* au evidențiat următoarele:

- Hemoleucograma: anemie de gradul I (Hb - 114 g/l, Er -  $2,5 \times 10^9$ , VSH - 57 mm/h).

- Indicii biochimici ai sângelui: reactanții de fază acută elevați (proteina C reactivă - 27,3 mg/l, gama-glutamiltranspeptidaza - 120 U/l).
- Analiza generală a urinei fără modificări.
- Gastro-panel: PG-I – 30,1 μg/l, PG-II – 18,2 μg/l, PGR – 1,6, G-17 – 1,9 μg/l, HP-IgG – 14,5 unități imunofermentative.
- Ecografia organelor abdominale fără particularități patologice.
- Ecografia renală: rinichii cu ecogenitate relativ sporită, sistemul colector renal deformat bilateral.
- Endoscopia digestivă superioară: *Incompetența joncțiunii esofago-gastrice grad II Hill. Reflux gastro-esofagian. Esofagită eritematoasă, stadiul M Los-Angeles (revăzut). Gastrita cronică atrofică în faza de acutizare: edem și eritem difuz, intensitate moderată în corpul gastric și în porțiunea gastrică distală, atrofie a mucoasei gastrice în zona antrului, partea distală a corpului gastric și curbura mică, inclusiv în zona unghiului gastric, până subcardial (C3 după clasificarea Kimura-Takemoto), stigmat endoscopice pentru metaplazie intestinală. Focare suspecte pentru displazie (biopsiate). Testul ureazic rapid – HP negativ (figura 37).*
- Biopsia a fost prelevată conform sistemelor de stadializare OLGA și OLGIM. Concluzia histopatologică: Gastrită cronică antrală cu displazie epitelială de grad înalt (HGD), cu atrofie glandulară și metaplazie intestinală pronunțată și *Helicobacter pylori* absent. Stadiul IV OLGA, stadiul III OLGIM. Cod ICD-O/WHO 8148/2 (figura 38).

**Diagnosticul stabilit:** Gastrită cronică atrofică, cu displazie epitelială de grad înalt (HGD), Cod ICD-O/WHO 8148/2. Stadiul IV OLGA, stadiul III OLGIM, gradul C3 (Kimura-Takemoto).

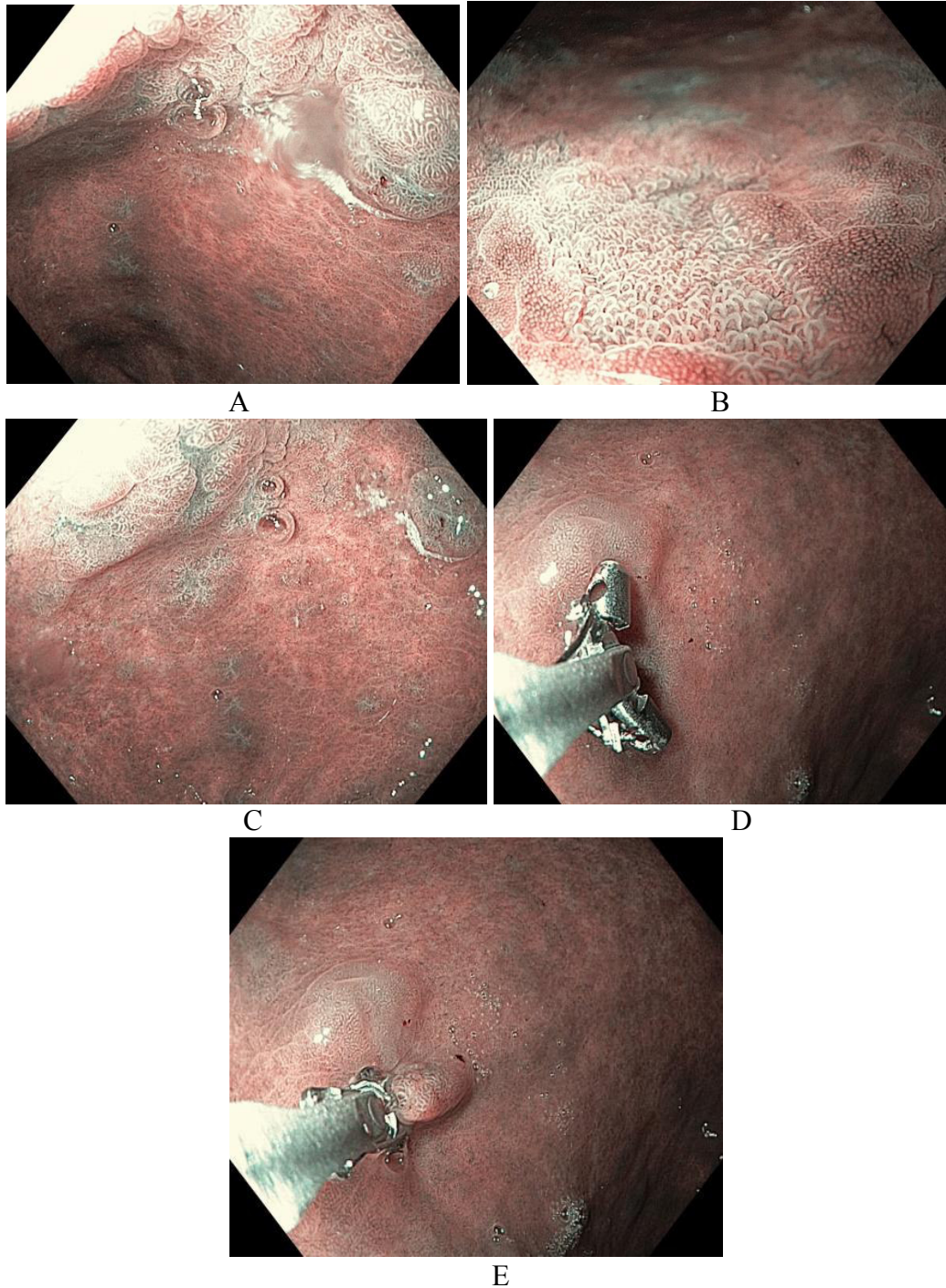


Figura 37. Imagini endoscopice în regim HD-Near Focus-NBI+: A, C, D, E – foveole gastrice de diferite dimensiuni și formă, sunt evidente creste albastru deschis pe structuri microvilozitare de pe suprafața mucoasei gastrice cu metaplazie intestinală; B – rețea de capilare subepiteliale dezordonată, alternantă cu arii extinse, lipsite de structură foveolară și glande gastrice, mucoasa subțiată, semitransparentă densitate crescută a vaselor cu aranjament dezordonat.

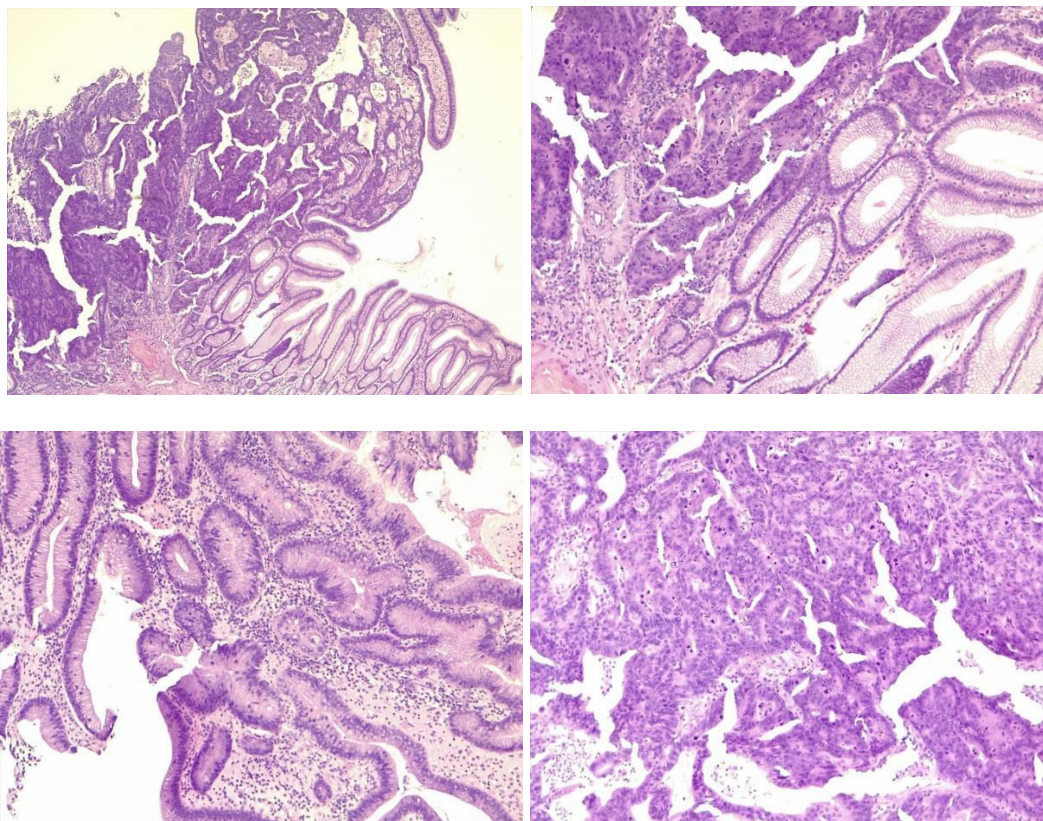


Figura 38. Fragmente de mucoasă gastrică antrală x4 (A), x10 (B) și x40 (C, D), sunt prezente aglomerări glandulare, tapetate de epiteliul displazic (neoplazie intraepitelială de grad înalt) manifestat prin prezența stratificării nucleare, care se extinde mai mult de jumătatea luminală a celulelor, pleomorfism nuclear și celular, pierderea polarității, activitate mitotică crescută cu prezența mitozelor atipice, modificări arhitecturale prin aranjamentul glandelor "spate în spate", cu formarea de structuri cribriforme intraluminal și zone solide. În țesutul stromal se constată infiltrat limfo-plasmocitar moderat, fără reacție desmoplazică a stromei și invazie limfo-vasculară absentă (LV0).

#### 4. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

În pofida eforturilor de reducere a incidenței CG, maladia rămâne încă una dintre principalele cauze de deces prin cancer la nivel mondial, plasându-se pe al 5-lea loc după incidență și reprezentând una dintre principalele cauze de deces prin cancer la ambele sexe. Actualmente CG constituie 8% din numărul total de cancere și 10% din decesele cauzate de neoplazii la nivel mondial [40, 63, 110, 150, 158, 225]. Majoritatea cazurilor de CG sunt diagnosticate în stadiu tardiv, cu opțiuni curative limitate, prognostic slab și o supraviețuire de 5 ani cuprinsă între 20% și 30% [39, 101, 110, 150, 166]. În Republica Moldova, 57,9% din bolnavii de CG sunt depistați în stadiul IV, când posibilitățile tratamentului specific sunt limitate [133]. Clinicienii nu reușesc să identifice în medie 15% din CG, iar unele studii raportează rate de ratare de până la 25% [145, 223].

Mortalitatea înaltă, tabloul clinic nespecific, evoluția frecvent asimptomatică cu instalarea tardivă a simptomelor în evoluția bolii și rata redusă de supraviețuire a pacienților cu CG, pe de o parte, creșterea prevalenței precursorilor CG [39, 40, 93, 150, 152, 192] și incidența anuală înaltă de CG la acești pacienți – GCA (0,1-0,25%), MI (0,25-0,34%), DEG ușor-moderată (0,6%) și DEG severă (6%) în termen de 5 ani după diagnostic [3, 33, 47, 87, 158, 181], pe de altă parte, impun identificarea precoce și supravegherea persoanelor cu risc major de apariție a CG. În general, peste 90% dintre CG vor apărea la pacienții cu infecție curentă sau în trecut cu HP, îndeosebi pe fondalul mucoasei gastrice atrofiate [171].

În baza acestor dovezi solide, stratificarea pacienților în funcție de risc este importantă pentru prevenirea și detectarea precoce a CG, reducerea mortalității, creșterea ratei de supraviețuire și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu CG [3, 40, 93, 152, 192, 223]. Mai mult, modificările premaligne ale mucoasei gastrice sunt frecvent ignorate în practica clinică sau rezultă într-o frecvență variabilă de supraveghere sau tratament [44, 49, 152]. Cu toate acestea, diagnosticul precoce al CG are un prognostic favorabil după rezecția mucozală endoscopică sau după disecția endoscopică submucozală [13, 121], ratele de supraviețuire de 5 ani atingând 90-95% [3, 126, 152].

Printre factorii de risc ai CG, doi factori sunt cei mai puternici, specifici și independenți, ei depășesc cu mult importanța tuturor celorlalți FR în patogeneza CG – infecția cu HP și GCA [202].

În scopul elucidării manifestărilor clinico-paraclinice și elaborării unui algoritm de diagnostic a pacienților cu GCA am efectuat un studiu clinic transversal de cohortă pe un lot

general din 142 de pacienți cu GCA (38,7% bărbați și 61,3% femei) și vârsta medie de 57,09±1,0 ani (de la 22 de ani până la 83 de ani), selectați prospectiv în secția Boli Interne a IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale. În alte studii, vârsta medie a pacienților cu GCA era similară (56,5-57,1 ani) [122, 232] sau mai mare atât la pacienții cu GCA – 62 de ani (de la 39 de ani până la 78 de ani) [10], cât și la pacienții cu MI sau DEG – 61 de ani [25].

Lotul general de studiu a fost divizat în 3 subloturi de pacienți în funcție de tipul morfologic al leziunii gastrice: 51 de pacienți cu GCA, fără MI și fără DEG, cu vârsta medie de 54,94±1,9 ani (sublotul 1 de studiu), 51 de pacienți cu GCA și MI cu vârsta medie de 57,39±1,4 ani (sublotul 2 de studiu) și 40 de pacienți cu GCA și DEG cu vârsta medie de 59,45±1,7 ani (sublotul 3 de studiu). Tendința de creștere a valorii medii a vârstei concomitent cu agravarea morfologică a GCA a fost constatată și într-un studiu recent: vârsta medie a crescut în raport cu gravitatea AMG de la 50,6±9,1 ani la pacienții cu atrofie ușoară, la 53,7±8,7 ani la pacienții cu atrofie moderată și la 57,0±8,5 ani la pacienții cu atrofie severă [205].

Istoricul familial de CG la rude de gradul întâi, infecția cu HP și durata ei, sexul masculin, utilizarea IPP sau a medicamentelor antiinflamatorii non-steroidiene, stilul de viață (fumatul, consumul excesiv de alcool), obiceiurile alimentare (aportul excesiv de sare și de alimente conservate cu sare) și îmbătrânirea au fost considerați FR independenți pentru evoluția AMG, MI și apariția CG la pacienții infectați cu HP [2, 74, 120, 146, 190, 218, 234].

Toate 3 subloturi din studiul prezent au fost similare în funcție de vârstă, mediul de trai, starea civilă, studiul, grupul social, caracterul activității, pierderea ponderală, condițiile de trai și istoricul familiar de CG. A fost constatată o tendință de creștere a valorii medii a vârstei concomitent cu agravarea morfologică a GCA. În sublotul 1 de studiu, comparativ cu sublotul 2 de studiu, au fost semnificativ statistic mai puțini bărbați (21,6% și 51,0%, respectiv;  $p<0,01$ ) și semnificativ statistic mai multe femei (78,4% și 49,0%, respectiv;  $p<0,01$ ).

Evaluarea factorilor de risc ai GCA a relevat că în sublotul 3 de studiu, comparativ cu sublotul 2 de studiu, au fost semnificativ statistic 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 sublotul 1 de studiu au fost semnificativ statistic 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.



Prevenirea primară și eradicarea infecției cu HP în timp util (până la dezvoltarea modificărilor atrofice ample) sunt considerate, în prezent, cele mai eficiente metode de management a GCA și MI, de prevenire a CG [43, 84, 147, 169, 222, 227].

Deși toți pacienții din studiu au menționat prezența infecției cu HP (curentă sau în trecut), a fost constatată o prevalență statistic nesemnificativă de reducere a frecvenței infecției curente cu HP și o prevalență statistic nesemnificativă de creștere a frecvenței infecției cu HP în antecedente concomitent cu agravarea morfologică a GCA. S-a constatat că rezultatele fals-negative ale testelor pentru detectarea HP la pacienții cu GCA se datorează unei încărcături bacteriene subsensibile, cauzate de utilizarea IPP, administrarea antibioticelor pentru alte maladii (eradicare neintenționată), eradicarea cu succes neraportată, dispariția spontană a HP ca urmare a progresării GCA cu atrofie severă, ulcer peptic hemoragic și CG. Se consideră că la acești pacienți GCA a fost indusă de infecția anterioară cu HP [55, 98, 201, 202, 204].

Având în vedere că eradicarea infecției cu HP doar reduce riscul de CG, acesta rămâne direct proporțional cu perioada de evoluție a GCA. Conform unor autori, supravegherea endoscopică trebuie continuată și după 10 ani de la eradicarea infecției cu HP, indiferent de gradul de severitate al GCA [205].

GCA tradițional este considerată asimptomatică și modul de diagnosticare este incidental, însă a fost constatat și un spectru larg de simptome gastro-intestinale, care variază de la simptome dispeptice la sațietate precoce, plenitudine postprandială, dureri epigastrice și simptome de reflux gastro-esofagian [75, 106, 111, 166]. Circa 2/3 dintre pacienții cu GCA prezintă unul sau mai multe simptome gastrointestinale: marea majoritate a pacienților doar simptome gastrointestinale caracteristice tractului superior și fiecare al șaselea – simptome gastrointestinale caracteristice tractului superior și inferior [106].

Datorită scăderii accentuate a activității funcționale gastrice, în tabloul clinic predomină sindromul dispeptic (anorexie, eructație, greață, senzație de plenitudine postprandială și/sau senzație de sațietate precoce), sindromul de suprapopulare bacteriană (zgomot și flatulență în abdomen, eructații, scaun instabil, cu diaree frecventă), sindromul dolo epigastric, sindromul tipic de reflux (pirozis și/sau regurgitarea acidă), sindromul anemic, sindromul distrofic (scăderea în greutate) [37, 51, 108, 111, 166].

La pacienții din subploturile de studiu nu au fost constatate diferențe semnificativ statistice privind acuzele. 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%) de pacienți, senzație de plenitudine post-prandială – 43 (84,3%), 48 (94,1%) și 36 (90,0%) de pacienți, senzație de sațietate precoce – 38 (74,5%), 35 (68,6%) și 28 (70,0%) de pacienți, respectiv. Deși, diferențe semnificative a frecvenței acuzelor nu au fost constatate, analiza numărului de acuze menționate de fiecare pacient a relevat: câte 3-5 simptome au menționat toți (100,0%) pacienții din subplotul 3 de studiu, comparativ cu 92,1% pacienți din subplotul 1 de studiu ( $p < 0,05$ ) și cu 90,2% pacienți din subplotul 2 de studiu ( $p < 0,05$ ).

Rezultatele unui studiu recent a constatat că extinderea și severitatea GCA afectează generarea simptomelor dispeptice: simptomele tipice de reflux (pirozis și/sau regurgitarea acidă), sindromul dolo epigastric (dureri epigastrice și/sau pirozis epigastric) și sindromul de detresă postprandială (senzație de plenitudine postprandială și/sau senzație de sațietate precoce) au fost prezente la 10,5% pacienți cu gastrite non-atrofice sau cu GCA ușoară, la 19,8% pacienți cu GCA preponderent antrală și la 16,2% pacienți cu GCA preponderent în corpul gastric [37].

Cel puțin un simptom tipic de reflux gastroesofagian a fost raportat la 24,1% pacienți cu GCA în corpul gastric, inclusiv 9,2% au acuzat pirozis și 18,5% regurgitare. Aceste date au arătat că boala de reflux gastroesofagian este prezentă la circa  $\frac{1}{4}$  dintre acești pacienți, fapt care sugerează că hipoclorhidria nu exclude, în sine, apariția simptomelor esofagiene. Cu toate acestea, nu există o corelație sau superpoziție între simptome și datele endoscopice sau morfopatologice [26, 156].

Simptome dispeptice, cum ar fi durerea epigastrică, sațietatea precoce și/sau plenitudinea postprandială, au fost prezente la 35,5%, 10% și 7% pacienți cu GCA, respectiv, în timp ce simptomele caracteristice pentru refluxul gastroesofagian (pirozisul și regurgitarea acidă) au fost raportate în 24,2% și 12,1% cazuri, respectiv [111].

Dispepsia este cel mai frecvent simptom, prezent în 60,2% pacienți simptomatici cu GCA corporeală. O parte mai mică dintre acești pacienți acuză simptome ale bolii de reflux gastro-esofagian (7,2%) sau simptome ale bolii de reflux gastro-esofagian cu dispepsie (17,7%). Prevalența dispepsiei a fost aproximativ de 2 ori mai mare decât în populația generală, sugerând un rol potențial al GCA în apariția dispepsiei [106].

Printre 201 pacienți cu GCA metaplastică, simptome dispeptice au raportat 81,6% (inclusiv dureri epigastrice – 32,8%, pirozis epigastric – 24,4%, plenitudine postprandială – 29,8%, senzație de sațietate precoce – 10,9%) și simptome tipice de reflux – 51,7% (inclusiv pirozis – 27,8% și regurgitare acidă – 23,9%) [108].

Așadar, GCA este o afecțiune cu multiple fațete, deoarece se poate manifesta printr-un spectru nespecific și variabil de simptome gastrice și extra-gastrice [108, 111, 213]. 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 ne semnificativă a valorii medii a vârstei concomitent cu agravarea morfologică a GCA și următoarele diferențe semnificative din punct de vedere statistic. În subplotul 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 subplotul 2 de studiu, și mai multe persoane normoponderale (68,6% și 32,5%, respectiv;  $p < 0,01$ ), comparativ cu subplotul 3 de studiu. În subplotul 3 de studiu, comparativ cu celelalte 2 subploturi 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 subplotul 3 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 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 [108]. Și în studiul prezent, acești factori sunt cu o frecvență mai înaltă la pacienții din subplotul 2 (GCA și MI) și subplotul 3 (GCA și DEG) de studiu.

Evaluarea particularităților clinice la persoanele cu GCA a constatat prezența simptomelor principale la toți pacienții din toate 3 subploturi de studiu. Periodicitatea, severitatea și numărul de simptome menționate, de asemenea, erau similare la pacienții din toate subploturile de studiu. Marea majoritate a pacienților din subplotul 1 de studiu (92,1%) și din subplotul 2 de studiu (90,2%) prezentau câte 3-5 simptome, iar pacienții din subplotul 3 de studiu au menționat doar câte 3-5 simptome. Prin urmare, pacienții cu GCA și DEG, comparativ cu pacienții din celelalte 2 subploturi de studiu, prezintă o stare de gravitate mai severă cu tablou clinic mai grav și frecvență mai mare de ineficiență a tratamentului administrat.

În GCA asociată infecției cu HP modificările atrofice ale mucoasei gastrice progresează de la antrum în corp de-a lungul curburii mici. Aceste caracteristici endoscopice sunt reflectate bine de clasificarea endoscopică Kimura-Takemoto [152] – un instrument util de evaluare a

stratificării riscurilor pentru a prezice dezvoltarea CG – care folosește extinderea bordurii de atrofie pentru a determina amploarea AMG și corelează direct cu rezultatele evaluării histologice [13]. Deși această clasificare a fost utilizată pe scară largă în est, există puține studii privind concordanța GCA endoscopice în conformitate cu clasificarea Kimura-Takemoto [160].

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 subplotul 1 de studiu (54,9% și 2,5%, respectiv;  $p<0,001$ ) și în subplotul 2 de studiu (37,3% și 2,5%, respectiv;  $p<0,001$ ), comparativ cu subplotul 3 de studiu. Forma moderată a AMG era semnificativ statistic cu o frecvență mai înaltă în subplotul 3 de studiu, comparativ cu subplotul 1 de studiu (82,5% și 2,5%, respectiv;  $p<0,001$ ) și cu subplotul 2 de studiu (82,5% și 56,9%, respectiv;  $p<0,01$ ), iar forma severă a AMG era similară în toate 3 subploturi de studiu.

Sistemele de stadializare histologică OLGA și OLGIM stratifică riscul de CG în baza a 5 piese de biopsie, prelevate din diferite zone gastrice în conformitate cu sistemul actualizat Sidney. OLGA și OLGIM sunt cele mai fiabile, puternice, simple, ușor de interpretat, reproductibile și predictibile sisteme, care în format standardizat clasează riscul pentru CG în stadii progresive prin evaluarea gradului de AMG sau MI în baza extinderii și severității modificărilor [40, 49, 129, 158, 169, 171, 185]. Valoarea predictivă pentru riscul de CG a ambelor sisteme de stadializare a fost documentată într-o meta-analiză recentă a mai multor studii care au implicat cohorte de dimensiuni variabile [40, 158, 169, 171, 228]. Pacienților cu GCA în stadiul OLGA/OLGIM III-IV eradicarea HP nu anulează riscul neoplazic și se recomandă monitorizare metodică endoscopică pentru detectarea precoce a CG [40, 129, 171]. Este evident că sistemele de clasificare OLGA și OLGIM au o valoare clinică considerabilă în *screening*-ul CG și supravegherea evoluției leziunilor gastrice precanceroase [228].

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

Printre 201 pacienți cu GCA metaplastică, stadiile OLGA I, II, III și IV au fost constatate în 70,5%, 22,9%, 5,1% și 1,5% cazuri, respectiv [108]. Acești indicatori se deosebesc semnificativ de rezultatele studiului nostru: 13,7%, 58,8%, 27,5% și 0%, respectiv.

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 [129]. 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 [129].

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 subplotul 1 de studiu, comparativ cu subplotul 3 de studiu (100,0% și 2,5%, respectiv;  $p < 0,001$ ), iar stadiul I OLGIM – în subplotul 2 de studiu, comparativ cu subplotul 3 de studiu (51,0% și 10,0%, respectiv;  $p < 0,001$ ).

Printre 201 pacienți cu GCA metaplastică, stadiile OLGIM 0, I, II, III și IV au fost constatate în 69,9%, 29,2%, 0,9%, 0% și 0%, respectiv [108]. Acești indicatori se deosebesc semnificativ de rezultatele studiului nostru: 0%, 51,0%, 41,2%, 3,9%, 3,9%, respectiv, posibil, deoarece în acest studiu se analizează doar pacienți cu GCA metaplastică.

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 constatat că, concomitent cu creșterea severității GCA crește severitatea stadiilor OLGA și severitatea stadiilor 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 ( $\rho = 0,85$ ,  $p < 0,001$ ).

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 [159].

Conform rezultatelor unor studii, toți pacienții cu stadiile III și IV OLGA se includ în subgrupul de pacienți cu GCA moderat-severă, determinată endoscopic conform clasificării Kimura-Takemoto, comparativ cu pacienți fără GCA sau cu GCA ușoară ( $p<0,001$ ). GCA moderat-severă a fost semnificativ asociată cu MI extinsă ( $p<0,001$ ), cu MI incompletă ( $p<0,001$ ) și cu DEG ( $p<0,05$ ) [159, 160].

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  $\chi^2$  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 [39, 168], iar la pacienții cu grad mic OLGA, MI trebuie luată în considerare ca marker de risc ridicat pentru CG [160].

HP este principalul factor etiologic pentru gastrita cronică la nivel mondial, iar infecția de lungă durată contribuie la progresarea distrugerii glandelor gastrice parietale (oxintice) în diferite zone ale stomacului [75, 107, 110, 111, 158, 183]. Numeroase studii și meta-analize arată că HP este asociată cu dezvoltarea leziunilor precanceroase (GCA sau MI) și CG, iar eradicarea infecției reduce incidența CG [13, 134, 222]. HP-IgG oferă o valoare adăugată semnificativă de

diagnosticare pentru cei trei biomarkeri. Nivelul de HP-IgG măsoară două condiții potențial diferite: 1) o infecție cu HP în curs de desfășurare sau 2) o expunere anterioară la HP. Ca marker unic anormal, HP-IgG confirmă gastrita superficială (non-atrofică) asociată infecției cu HP, iar dacă este asociat cu anomalii a celorlalți trei markeri, nivelurile crescute de HP-IgG confirmă diagnosticul de GCA asociată infecției cu HP [85, 202].

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 subplotul de studiu nu au fost constatate, a fost relevată o tendință de reducere a determinării acestor parametri concomitent cu agravarea morfologică a GCA.

Un studiu a constatat că printre o cohortă din 150 de pacienți cu vârsta medie de 57 de ani (de la 22 până la 83 de ani) și GCA a corpului gastric, 22,6% și 52,7% pacienți au fost HP-pozitivi, diagnosticați, respectiv, prin examen histologic a biopsiilor gastrice sau prin examen serologic la HP-IgG [107]. În alt studiu, realizat pe un lot din 708 pacienți cu GCA și vârsta cuprinsă între 28 și 86 de ani, HP-IgG au fost determinați în 64,69% cazuri [55]. Aceste rezultate sugerează că majoritatea pacienților cu GCA au fost infectați cu HP la un moment dat în viața lor și este în concordanță cu ipoteza conform căreia HP inițiază un proces ireversibil spre gastrita atrofică, care duce, în final, la dispariția sa [55, 75, 107, 110, 111, 158].

Cu toate acestea, nivelul HP-IgG poate fi influențat de variațiile geografice și caracteristicile populațiilor studiate, de menținerea prelungită a anticorpilor chiar și după eliminarea infecției cu HP, iar exactitatea testelor serologice depinde de antigenul utilizat în trusa comercială și prevalența tulpinilor specifice, care variază semnificativ în diferite regiuni [165].

Așadar, forma ușoară a AMG, determinată conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, era semnificativ statistic cu o frecvență mai înaltă în subplotul 1 de studiu, comparativ cu celelalte 2 subploturi de studiu, forma moderată – în subplotul 3 de studiu, comparativ cu celelalte 2 subploturi de studiu, iar forma severă a AMG era similară în toate 3 subploturi de studiu. Analiza corelației 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 acestor 2 sisteme. Există o corelație directă, 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 ( $\rho=0,33$ ,

$p < 0,001$ ). Frecvența determinării infecției cu HP are o tendință de reducere concomitent cu agravarea morfologică a GCA.

EDS și examenul histologic al specimenelor de biopsie sunt ”standardul de aur” pentru diagnosticul leziunilor precanceroase ale CG, diagnosticul și *screening*-ul CG, însă utilizarea acestor metode este limitată pentru *screening*-ul la nivel populațional datorită diagnosticului invaziv și subiectiv, necesității echipamentelor costisitoare, a specialiștilor cu o considerabilă experiență și pregătire profesională și a volumului ridicat de muncă [14, 83, 127, 153, 179, 195]. În plus, programul de *screening* trebuie să fie mai rentabil în zonele cu resurse financiare și medicale limitate [92]. Prin urmare, este necesar de identificat metode de *screening* noi, non-invazive, simple, accesibile și rentabile pentru leziunile precanceroase ale CG [13, 14, 39, 83, 208]. Din acest motiv, este important de a estima rolul și valoarea diagnosticului non-invaziv serologic în prognosticul GCA. Mai mult, există dovezi limitate privind corectitudinea și performanța testelor serologice pentru depistarea AMG în Republica Moldova [12, 111, 127, 139, 213].

Pentru identificarea GCA moderat-severe la sfârșitul anilor 1990 de Biohit Oyj (Helsinki, Finlanda) a fost propus panoul serologic GastroPanel®, care determină simultan 4 biomarkeri în serul sangvin specifici stomacului (PG-I, PG-II, G-17 și HP-IgG) și este conceput pentru a oferi informații despre structura și funcția mucoasei gastrice. GastroPanel® reprezintă primul test de diagnostic non-invaziv perfect și de încredere pentru prima linie de examinare a pacienților cu sindrom dispeptic în scopul diagnosticării GCA, pentru *screening*-ul persoanelor asimptomatice cu risc de CG și pentru diagnosticul complet al infecției cu HP cu potențial de a înlocui gastroscopia invazivă în acest algoritm de diagnostic și management [55, 153, 201, 202, 204, 213].

Cel mai important, GastroPanel® oferă estimări exacte privind (1) capacitatea mucoasei corpului și antrului gastric de a produce acid gastric și, respectiv, G-17, (2) patologii gastrice importante, cum ar fi inflamația, (3) gradul și topografia GCA [200, 201, 202]. Cu toate acestea, autorii unor studii, publicate în 2014, au concluzionat că panoul serologic nu este suficient de exact pentru diagnosticul GCA sau pentru determinarea severității atrofiei și nu recomandă utilizarea sistematică a acestuia în practica clinică. Însă, aceste studii sunt realizate pe eșantioane mici de pacienți cu GCA (16 persoane cu vârsta medie de 52,2 ani și 47 de persoane cu vârsta medie de 45 de ani) [130, 132]. Mai mult, ghidul Britanic al Societății de Gastroenterologie, de asemenea, consideră că, deși biomarkerii ajută la depistarea pacienților cu GCA și au avantaje în zonele cu o incidență crescută a CG, nu există dovezi suficiente, inclusiv specificitate redusă și



rezistență la antibiotice, pentru a susține utilizarea lor în *screening*-ul populației din zonele cu o incidență scăzută de CG [13].

PG serici, denumiți și „biopsie serologică”, sunt biomarkeri non-invazivi, specifici și sensibili, care reflectă starea morfologică și funcțională (secretorie) a mucoasei gastrice, inclusiv a modificărilor inflamatorii și atrofice [11, 12, 28, 72, 83, 213]. Capacitatea secretoare a celulelor mucoasei gastrice este, de obicei, intactă în stomacul non-HP și în stomacul cu infecție HP. Modificările atrofice în corpul gastric sunt însoțite de pierderea celulelor corporeale, inclusiv cele care secretă PG-I, nivelul căruia scade, în timp ce nivelul PG-II rămâne ridicat sau stabil. Astfel, PGR scade treptat – atrofia mai severă este asociată cu un nivel mai mic al PGR [11, 12, 28, 52, 202, 213]. Mai multe studii de caz-control și de cohortă au demonstrat valoarea predictivă a PG serici pentru diagnosticul GCA, pentru diagnosticul și *screening*-ul CG, deși eficacitatea acestora rămâne controversată [24, 83, 115, 211].

În lotul general din studiul prezent am obținut următoarele valori medii ale biomarkerilor serologici: PG-I –  $59,38 \pm 2,1$   $\mu\text{g/L}$ , PG-II –  $14,69 \pm 0,4$   $\mu\text{g/L}$ , PGR –  $4,37 \pm 0,2$  și G-17 –  $6,36 \pm 0,4$   $\mu\text{g/L}$ . Într-un studiu recent, realizat pe un lot din 708 pacienți cu GCA și vârsta cuprinsă între 28 și 86 de ani, au fost determinate rezultate aproximativ similare ale biomarkerilor serici (valoarea medie cu abaterea standard): PG-I –  $53,31 \pm 12,83$  ng/ml, PG-II –  $8,77 \pm 3,83$  ng/ml, PGR –  $4,89 \pm 1,25$  și G-17 –  $4,89 \pm 1,25$  pmol/l. Nivelul seric de PG-I în acest lot de studiu a fost semnificativ mai mic decât cel din loturile pacienților cu gastrită non-atrofică și ulcer gastric, nivelul seric de PG-II a fost semnificativ mai mic decât cel din lotul pacienților cu CG, valoarea PGR a fost semnificativ mai mare decât cel din lotul pacienților cu CG, nivelul seric de G-17 a fost semnificativ mai mic decât cel din lotul pacienților cu CG și semnificativ mai mare decât cel din loturile pacienților cu gastrită non-trofică și ulcer gastric, nivelul seric de HP-IgG a fost semnificativ mai mare decât cel din loturile pacienților cu gastrită non-trofică și ulcer gastric [55].

Pe un eșantion de pacienți cu GCA (12 persoane) au fost constatate următoarele rezultate: PG-I –  $108,7$   $\mu\text{g/L}$ , PG-II –  $7,7$   $\mu\text{g/L}$ , PGR –  $10,1$  și G-17 –  $6,75$  pmol/l. Însă valorile medii ale PG-I, PG-II și PGR scad semnificativ, iar valoarea medie a G-17 crește semnificativ, comparativ cu lotul de pacienți cu gastrită cronică non-atrofică [122].

Analiza în funcție de sex a pacienților din studiul prezent a constatat că valoarea medie a PG-I era semnificativ statistic mai mică printre bărbați, comparativ cu femeile ( $53,39 \pm 2,8$   $\mu\text{g/L}$  și  $63,16 \pm 2,9$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv;  $p < 0,05$ ), iar valorile medii ale PG-II ( $14,63 \pm 0,6$   $\mu\text{g/L}$  și  $14,72 \pm 0,5$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv;  $p > 0,05$ ), PGR ( $4,09 \pm 0,2$  și  $4,55 \pm 0,2$ , respectiv;  $p > 0,05$ ) și

G-17( $6,43 \pm 0,7$   $\mu\text{g/L}$  și  $6,31 \pm 0,5$   $\mu\text{g/L}$ , respectiv;  $p > 0,05$ ) erau similare. Diferențele de gen în PG serici sunt, în mare parte, legate de diferența profilului hormonal și nu de CG sau GCA [125].

Analiza de corelație a constatat 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 ( $\rho = 0,13$ ,  $p < 0,05$ ).

Alt studiu, care a evaluat 41 de pacienți cu CG și vârsta medie de 66,98 ani, a obținut rezultate similare. Valoarea medie a PG-I era semnificativ mai scăzută la bărbați decât la femei, iar analiza de corelație a relevat asocieri semnificative între PG-I și PG-II ( $r = 0,507$ ,  $p = 0,001$ ), între PG-I și PGR ( $r = 0,632$ ,  $p < 0,001$ ) [125].

Concomitent cu agravarea morfologică a GCA la subiecții din studiul prezent, a existat un trend descendent semnificativ al valorilor PG-I ( $p < 0,001$ ) și PGR ( $p < 0,001$ ), un trend ascendent semnificativ al valorilor NO în serul sangvin ( $p < 0,001$ ) și NO în sucul gastric ( $p < 0,001$ ). Comparând aceste diferențe 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;  $p < 0,001$ ). În general, valoarea medie a PG-I în lotul general de studiu era semnificativ scăzută –  $59,38 \pm 2,1$   $\mu\text{g/L}$ .

Valoarea medie a PGR în cohorta generală de studiu constituia  $4,37 \pm 0,2$  și era semnificativ statistic mai mare la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 2 de studiu ( $5,80 \pm 0,4$  și  $4,29 \pm 0,3$ , respectiv;  $p < 0,001$ ) și cu pacienții din subplotul 3 de studiu ( $5,80 \pm 0,4$  și  $2,65 \pm 0,1$ , respectiv;  $p < 0,001$ ), la pacienții din subplotul 2 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 3 de studiu ( $4,29 \pm 0,3$  și  $2,65 \pm 0,1$ , respectiv;  $p < 0,001$ ).

Aceste rezultate coincid cu datele altor studii similare – valorile medii ale PG-I erau semnificativ statistic mai scăzute în GCA extinsă [49]. Pe un lot de dimensiuni mici (62 de pacienți cu GCA), valorile medii ale PG-I ( $77,9$   $\text{mg l}^{-1}$  la pacienții cu atrofie antrală,  $70,1$   $\text{mg l}^{-1}$  la pacienții cu atrofie corporeală și  $57,9$   $\text{mg l}^{-1}$  la pacienții cu atrofie multifocală) și PGR ( $6,5$  la

pacienții cu atrofie antrală, 4,5 la pacienții cu atrofie corporeală și 3,6 la pacienții cu atrofie multifocală) scădeau concomitent cu creșterea severității AMG [20].

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 sucul 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 [49, 195]. 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 [195]. Nivelele de PG-I și PGR scad semnificativ la pacienții cu GCA [24, 113] direct proporțional cu extinderea AMG, și corelează cu rezultatele histologic [113] și clasificarea endoscopică Kimura-Takemoto [152]. 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 [28].

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 [55, 100]. Multiple revizuri sistematice și meta-analize, studii de cohortă și de caz-control susțin utilizarea PGR separat sau în combinație cu nivelul seric al PG-I pentru definiția serologică a GCA și pot fi utile ca test de *screening* pentru precancer și CG în studii epidemiologice bazate pe populație, vizând avantajelor sale evidente – comoditate, accesibilitate, obiectivitate, conservarea resurselor medicale și îmbunătățirea eficienței EDS [24, 55, 122, 125, 196, 202, 230].

Însă, având în vedere intervalele largi de sensibilitate a PG în diferite studii (de la 36,84% până la 90,91% pentru detectarea CG și de la 25,00% până la 91,18% pentru identificarea GCA),

utilizarea separată a nivelurilor serice ale PG-I sau PG-II nu este suficient de sensibilă pentru diagnosticarea GCA [55, 125]. Eficacitatea combinată a PG serici (PG-I, PG-II) cu anticorpii anti-HP și/sau G-17 a fost indicată pentru predicția GCA și CG [12, 55, 183]. Valoarea anormală doar a HP-IgG indică gastrită cronică non-atrofică asociată infecției cu HP. În cazul asocierii cu valori anormale ale celorlalți 3 markeri, nivelurile ridicate de HP-IgG confirmă diagnosticul de GCA asociată infecției cu HP [201, 202].

În studiul nostru, valorile medii ale PG-II și G-17 variaau ușor în funcție de subplotul de studiu, însă diferențele nu au atins certitudine statistică. Cu toate acestea, G-17 în limitele 1-10  $\mu\text{g/L}$  a fost determinată semnificativ statistic cu frecvență redusă la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 3 de studiu (72,6% și 97,5%, respectiv;  $p < 0,001$ ), iar G-17  $> 10 \mu\text{g/L}$  – semnificativ statistic cu o frecvență mai înaltă la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 3 de studiu (13,7% și 0%, respectiv;  $p < 0,001$ ). Datele noastre sunt în concordanță rezultatele altor studii, confirmându-se o variație ușoară a valorii medii a PG-II (14,5  $\text{mg l}^{-1}$  la pacienții cu atrofie antrală, 17,2  $\text{mg l}^{-1}$  la pacienții cu atrofie corporeală și 16,7  $\text{mg l}^{-1}$  la pacienții cu atrofie multifocală) și o tendință de creștere a valorii medii a G-17 (55,0  $\text{ng l}^{-1}$  la pacienții cu atrofie antrală, 73,9  $\text{ng l}^{-1}$  la pacienții cu atrofie corporeală și 85,7  $\text{ng l}^{-1}$  la pacienții cu atrofie multifocală) [20].

Cu toate acestea, din cauza sensibilității scăzute, nu este recomandată folosirea separată a nivelului seric al G-17 pentru *screening*-ul de detectare a GCA, optând în favoarea combinației cu PG serici și HP-IgG [72, 220]. În plus, nivelele serice de PG-I, PG-II și G-17 sunt influențate de maladiile renale cronice, administrarea IPP și perioada de colectare a probelor (repaus alimentar sau stare postprandială) [23, 72, 113]. Nivelele serice ale PG-I și PG-II sunt stabile în timp, iar stabilitatea G-17 depinde puternic de timpul de stocare și prelucrare a probelor de sânge [23, 72].

Un FR-cheie al inflamației cronice a mucoasei gastrice infectate cu HP este eliberarea în cantități mari a SRO și SRA de către celulele inflamatorii: leucocite de diferite tipuri (neutrofile, macrofage, monocite, mastocite, eozinofile, celule dendritice) și limfocite, care generează cantități semnificative de NO și, ca rezultat, produce deteriorarea componentelor celulare, contribuie la dezvoltarea GCA, MI, DEG și, în final, la CG [86, 101, 152, 175, 214].

Valoarea medie a NO în serul sangvin a fost semnificativ statistic mai mică la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 2 de studiu ( $59,24 \pm 0,8 \mu\text{M/L}$  și  $67,83 \pm 0,7 \mu\text{M/L}$ , respectiv;  $p < 0,001$ ) și cu pacienții din subplotul 3 de studiu ( $59,24 \pm 0,8 \mu\text{M/L}$  și

84,45±1,3 μM/L, respectiv; p<0,001), la pacienții din subplotul 2 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 3 de studiu (67,83±0,7 μM/L și 84,45±1,3 μM/L, respectiv; p<0,001).

Valoarea medie a NO în sucul gastric a fost semnificativ statistic mai mică la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 2 de studiu (29,38±1,1 μM/g.prot și 37,38±1,0 μM/g.prot, respectiv; p<0,001) și cu pacienții din subplotul 3 de studiu (29,38±1,1 μM/g.prot și 43,59±1,0 μM/g.prot, respectiv; p<0,001), la pacienții din subplotul 2 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 3 de studiu (37,38±1,0 μM/g.prot și 43,59±1,0 μM/g.prot, respectiv; p<0,001).

Analiza de corelație a constatat o inversă proporționalitate, cu intensitate medie și statistic semnificativă între formele GCA, determinate endoscopic conform clasificării Kimura-Takemoto, și valorile PG-I ( $\rho=-0,46$ , p<0,001), o corelație inversă, cu intensitate medie și statistic semnificativă între formele GCA și valorile PGR ( $\rho=-0,48$ , p<0,001), o corelație directă, cu intensitate medie și statistic semnificativă între formele GCA și valorile NO seric ( $\rho=0,32$ , p<0,001), o corelație directă, cu intensitate slabă și statistic semnificativă între formele GCA și valorile NO în sucul gastric ( $\rho=0,19$ , p<0,05).

A fost relevată o asociere între severitatea atrofiei prin clasificarea Kimura-Takemoto de la C1 la O3 și valorile PG-I (corelație inversă, de intensitate medie și statistic semnificativă,  $\rho=-0,34$ , p<0,001), PGR (corelație inversă, de intensitate medie și statistic semnificativă,  $\rho=-0,33$ , p<0,001), NO seric (corelație directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă,  $\rho=0,23$ , p<0,001) și NO în sucul gastric (corelație directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă,  $\rho=0,13$ , p<0,05).

Nivelele serice de PG-I (62,42±2,5 μg/L și 51,33±3,8 μg/L, respectiv; p<0,05) și PGR (4,61±0,2 și 3,75±0,4, respectiv; p<0,01) au fost semnificativ statistic mai mari la pacienții cu GCA de tip închis, comparativ cu pacienții cu GCA de tip deschis, iar diferența nivelului seric de PG-II (14,41±0,4 μg/L și 15,41±1,1 μg/L, respectiv; p>0,05) între aceste două grupuri nu a atins certitudine statistică.

Și în alte studii, printre pacienții cu sindrom dispeptic a fost relevată o proporționalitate inversă puternică între AMG în corpul gastric, determinată endoscopic/histologic, și nivelul seric de PG-I, între AMG antrale și nivelul seric de G-17. Nivelul seric de G-17 scade concomitent cu agravarea GCA antrale, iar nivelul seric de PG-I se reduce concomitent cu progresarea GCA în corpul gastric. Analiza statistică a constatat diferențe semnificative statistic între nivelele serice ale PG-I și G-17, determinate la diferite stadii ale GCA [59, 153].

Un studiu, publicat în 2014 de către Lee J.Y și coautorii [113], care au evaluat corelațiile dintre cele 3 metode de diagnostic a GCA (endoscopică, histologică și serologică) a constatat că valoarea PGR scădea semnificativ concomitent cu creșterea progresivă a severității atrofiei prin clasificarea Kimura-Takemoto de la C1 la O3 ( $R^2=0,837$ ,  $P<0,001$ ). Nivelul seric de PG-I, de asemenea, se reducea semnificativ concomitent cu creșterea progresivă a severității atrofiei și a fost fidel statistic mai mic la pacienții cu GCA de tip deschis comparativ cu GCA de tip închis, iar diferența nivelului seric de PG-II între aceste două grupuri nu a atins certitudine statistică [113].

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 a PG-I și PGR și o creștere semnificativ statistică a valorilor medii a NO în serul sangvin și NO în sucul gastric concomitent cu agravarea morfologică a GCA. Mai multe studii au demonstrat că stadializarea histologică și stratificarea serologică au roluri similare importante pentru predicția AMG, iar stadializarea GCA, inclusiv sistemele OLGA și OLGIM, combinate cu nivelurile de PG serice, pot furniza informații importante pentru evaluarea riscului AMG și MI. Prin urmare, pentru predicția exactă a riscului de CG în practica clinică, stadializarea gastritei conform sistemelor OLGA și OLGIM poate fi benefic asociată cu testul PG serici [221].

Deși au fost sugerate diverse valori,  $PG-I \leq 70$  ng/ml și  $PGR \leq 3$  au fost acceptate pe scară largă pentru predicția GCA, MI sau CG [2, 50, 139]. Combinația nivelului seric de PG-I și PGR reprezintă biomarkeri adecvați pentru diagnosticarea GCA datorită specificității și sensibilității corespunzătoare [55]. Aceste valori au fost cele mai acceptate pentru detectarea GCA, prezentând o sensibilitate de 66,7-84,6% și specificitate de 73,5-87,1% (profilul histologic a fost folosit ca metodă de referință) [11, 12, 28, 49, 65, 95, 208]. Valoarea-prag a  $PGR \leq 3$  pentru diagnosticul DEG este raportată cu sensibilitate de 70% (62-78%), specificitate de 65% (57-73%) și VPN de peste 90% [50].

În lotul pacienților cu GCA, fără MI și fără DEG, AMG determinată în baza parametrilor serologici nu s-a stabilit ( $PG-I > 70$   $\mu$ g/L și  $PGR > 3$ ) în 45 (88,2%) de cazuri, atrofie ușoară a mucoasei gastrice ( $PG-I \leq 70$   $\mu$ g/L și  $PGR \leq 3$ ) a fost constatată în 2 (3,9%) cazuri, atrofie moderată a mucoasei gastrice ( $PG-I \leq 50$   $\mu$ g/L și  $PGR \leq 3$ ) – în 4 (7,8%) cazuri și atrofie severă a mucoasei gastrice ( $PG-I \leq 30$   $\mu$ g/L și  $PGR \leq 2$ ) nu s-a stabilit. Nivele similare ale PG serici, care determină severitatea AMG, au fost folosite și în alte studii [139].

În lotul pacienților cu GCA și MI, AMG nu s-a stabilit în 29 (56,9%) de cazuri, atrofie ușoară a mucoasei gastrice a fost identificată în 5 (9,8%) cazuri, atrofie moderată a mucoasei gastrice – în 17 (33,3%) cazuri și atrofie severă a mucoasei gastrice nu a fost constatată. În lotul pacienților cu GCA și DEG, AMG lipsea în 6 (15,0%) cazuri, atrofie ușoară a mucoasei gastrice a fost diagnosticată în 5 (12,5%) cazuri, atrofie moderată a mucoasei gastrice – în 21 (52,5%) de cazuri și atrofie severă a mucoasei gastrice – în 8 (20,0%) cazuri.

Frecvența atrofiei moderate a mucoasei gastrice, determinată în baza parametrilor serologici, era semnificativ statistic mai mică la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 2 de studiu (7,8% și 33,3%, respectiv;  $p < 0,01$ ) și cu pacienții din subplotul 3 de studiu (7,8% și 52,5%, respectiv;  $p < 0,001$ ), iar atrofia severă a mucoasei gastrice era semnificativ statistic cu o frecvență mai înaltă la pacienții din subplotul 3 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 1 de studiu (20,0% și 0%, respectiv;  $p < 0,01$ ) și cu pacienții din subplotul 2 de studiu (20,0% și 0%, respectiv;  $p < 0,01$ ). Lipsa AMG a fost constatată semnificativ statistic cu o frecvență mai înaltă la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 2 de studiu (88,2% și 56,9%, respectiv;  $p < 0,001$ ) și cu pacienții din subplotul 3 de studiu (88,2% și 15,0%, respectiv;  $p < 0,001$ ), la pacienții din subplotul 2 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 3 de studiu (56,9% și 15,0%, respectiv;  $p < 0,001$ ).

Așadar, multiple studii, revizuirii sistematice și meta-analize au apreciat testul GastroPanel® ca un instrument serologic non-invaziv și util de diagnostic al GCA la un pacient individual și ca instrument de *screening* și supraveghere a populației [55, 83, 196, 202]. Însă, nici unul dintre acești markeri aparte nu este suficient pentru un diagnostic fiabil, fiind utile doar asociațiile de markeri pentru diagnosticarea mai exactă a GCA. Testul GastroPanel® corelează puternic cu rezultatele examenului histologic, este potrivit pentru *screening*-ul pre-endoscopic al pacienților cu sindrom dispeptic în scopul diferențierii cu precizie înaltă a subiecților cu mucoasa gastrică sănătoasă și al celor cu deficiență funcțională a mucoasei gastrice. Cu toate acestea sunt necesare studii longitudinale pe perioade mai îndelungate și cu cohorte mai mari de subiecți, în cadrul cărora s-a integrat și studiul prezent [12, 111, 127, 200, 202, 204].

În baza rezultatelor noastre și a altor studii [4, 14, 17, 113], metoda endoscopică, examenul histologic și testele serologice de diagnostic ale GCA corelează bine. Valoarea PGR separat și în asociație cu nivelul seric de PG-I corelează invers proporțional și semnificativ statistic cu sistemele de stadializare OLGA și OLGIM [42, 136, 158, 170, 221] și aceste diferențe au fost mai pronunțate în stadiile cu risc crescut de CG (OLGA/OLGIM III-IV) [170, 221]. Nivelul seric scăzut de PG-I, în special când este asociat cu statutul serologic HP-negativ, poate identifica

pacienții cu risc mai mare de CG pentru care este necesar examenul și supravegherea endoscopică [127, 158].

Rezultatele studiului prezent constată că, concomitent cu agravarea GCA, corelată cu stadiile OLGA și OLGIM, există un trend descendent semnificativ al valorilor PG-I ( $p < 0,001$ ) și PGR ( $p < 0,001$ ), un trend ascendent semnificativ al valorilor NO în serul sangvin ( $p < 0,001$ ) și NO în sucii gastrici ( $p < 0,01$ ). Analiza valorilor parametrilor serologici în lotul general de studiu în funcție de stadiile sistemului OLGA a constatat o reducere consecutivă și semnificativă statistic a PG-I (de la  $81,30 \pm 3,9 \mu\text{g/L}$  în stadiul I până la  $46,36 \pm 11,4 \mu\text{g/L}$  în stadiul IV) și PGR (de la  $6,48 \pm 0,5$  în stadiul I până la  $2,59 \pm 0,3$  în stadiul IV), o creștere consecutivă și semnificativă statistic a NO în serul sangvin (de la  $63,99 \pm 1,7 \mu\text{M/L}$  în stadiul I până la  $80,66 \pm 3,3 \mu\text{M/L}$  în stadiul IV) și NO în sucii gastrici (de la  $32,13 \pm 1,4 \mu\text{M/g.prot}$  în stadiul I până la  $43,38 \pm 2,7 \mu\text{M/g.prot}$  în stadiul IV).

Rezultate similare au fost constatate și în funcție de stadiile sistemului OLGIM: o reducere consecutivă și semnificativă statistic a PG-I (de la  $72,54 \pm 3,4 \mu\text{g/L}$  în stadiul I până la  $38,60 \pm 3,4 \mu\text{g/L}$  în stadiul IV) și PGR (de la  $5,74 \pm 0,4$  în stadiul I până la  $2,73 \pm 0,2$  în stadiul IV), o creștere consecutivă și semnificativă statistic a NO în serul sangvin (de la  $59,53 \pm 0,8 \mu\text{M/L}$  în stadiul I până la  $73,68 \pm 6,8 \mu\text{M/L}$  în stadiul IV) și NO în sucii gastrici (de la  $29,80 \pm 1,1 \mu\text{M/g.prot}$  în stadiul I până la  $38,65 \pm 4,9 \mu\text{M/g.prot}$  în stadiul IV). Valorile medii ale PG-II și G-17 au avut o variație ne semnificativă în funcție de stadiile OLGA și OLGIM.

Analiza corelației dintre severitatea afectării mucoasei gastrice în GCA, determinată conform stadiilor OLGA/OLGIM, și rezultatele examenului serologic, a constatat că concomitent cu creșterea severității GCA se reduc valorile PG-I și PGR și cresc valorile NO seric și NO în sucii gastrici. A fost constatată o proporționalitate inversă, de intensitate medie și statistic semnificativă între stadiile OLGA și valorile PG-I ( $\rho = -0,59$ ,  $p < 0,001$ ), o asocieră inversă, de intensitate medie și statistic semnificativă între stadiile OLGA și valorile PGR ( $\rho = -0,62$ ,  $p < 0,001$ ), o corelație directă, de intensitate medie și statistic semnificativă între stadiile OLGA și valorile NO seric ( $\rho = 0,41$ ,  $p < 0,001$ ), o corelație directă, de intensitate medie și statistic semnificativă între stadiile OLGA și valorile NO în sucii gastrici ( $\rho = 0,33$ ,  $p < 0,001$ ).

Rezultate similare au fost obținute și pentru sistemul de stadializare OLGIM. A fost constatată o proporționalitate inversă, de intensitate medie și statistic semnificativă între stadiile OLGIM și valorile PG-I ( $\rho = -0,48$ ,  $p < 0,001$ ), o proporționalitate inversă, de intensitate medie și statistic semnificativă între stadiile OLGIM și valorile PGR ( $\rho = -0,60$ ,  $p < 0,001$ ), o corelație directă, de intensitate medie și statistic semnificativă între stadiile OLGA și valorile NO seric



( $\rho=0,72$ ,  $p<0,001$ ), o corelație directă, de intensitate medie și statistic semnificativă între stadiile OLGIM și valorile NO în sucii gastrici ( $\rho=0,56$ ,  $p<0,001$ ).

Rezultatele sus-numite au fost analogice și altor studii publicate în literatura de specialitate, care expun corelații similare între stadiile sistemelor OLGA și OLGIM cu nivelele PG-I și PGR, valorile medii serice ale PG-I și valorile medii ale PGR fiind determinate ca semnificativ statistic mai mici concomitent cu creșterea stadiilor OLGA și OLGIM [42, 136, 221, 229].

Wang X. și coautorii au publicat rezultatele unui studiu, realizat pe un lot din 331 de pacienți cu vârsta medie de 53,1 ani (de la 21 de ani până la 82 de ani) și simptome ale tractului digestiv superior, a constatat o reducere semnificativ statistică a valorilor medii de PG-I (de la  $110,9\pm 47,5$   $\mu\text{g/L}$  în stadiul I OLGA până la  $66,6\pm 24,9$   $\mu\text{g/L}$  în stadiul IV OLGA) și PGR (de la  $11,9\pm 3,7$  în stadiul I OLGA până la  $5,7\pm 3,0$  în stadiul IV OLGA). Rezultate similare au fost obținute și pentru sistemul de stadializare OLGIM: o reducere consecutivă și semnificativă statistic a valorilor medii de PG-I (de la  $112,0\pm 51,2$   $\mu\text{g/L}$  în stadiul I până la  $92,8\pm 57,2$   $\mu\text{g/L}$  în stadiul IV) și PGR (de la  $11,6\pm 4,9$  în stadiul I până la  $6,7\pm 2,9$  în stadiul IV). În acest studiu este raportată valoarea medie cu abaterea standard [221].

Alt studiu, publicat în 2010 și realizat pe un lot din 269 de pacienți cu vârsta medie de 64,6 ani (de la 37 de ani până la 84 de ani) și simptome gastrointestinale superioare, de asemenea, confirmă o reducere semnificativă statistic a valorilor medii de PG-I (de la  $82,1$   $\mu\text{g/L}$  în stadiul I OLGA până la  $64,3$   $\mu\text{g/L}$  în stadiul III-IV OLGA) și PGR (de la  $5,8$  în stadiul I OLGA până la  $4,3$  în stadiul III-IV OLGA). Nu au fost constatate corelații între valorile PG-II și G-17 cu stadiile sistemului OLGA [42].

Așadar, frecvența AMG, determinată în baza parametrilor serologici, depinde de tipul morfologic al leziunii gastrice: rata AMG 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 sucii gastrici concomitent cu creșterea stadiilor sistemelor OLGA și OLGIM. Determinarea serologică a AMG 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 [120].

Pentru a ameliora acuratețea diagnosticului GCA este necesară o evaluare multifactorială: serologică, endoscopică și histologică [113]. Combinația multimodală a valorilor PG serici cu stadializarea endoscopică a GCA și rezultatele histologice în sistemele OLGA/OLGIM mărește

exactitatea evaluării riscului stărilor precanceroase și a CG pe fondal de atrofie și sunt benefice pentru implicarea pe scară largă în practica clinică [14, 17, 221].

Cercetările cele mai recente au studiat potențialul diagnosticării GCA prin gastroscopie cu ajutorul inteligenței artificiale, bazată pe o rețea neuronală de convoluție (model de GCA în baza imaginilor gastroscopice), metodă care a crescut semnificativ precizia (94,2%), sensibilitatea (94,5%) și specificitatea (94%) diagnosticului [234], făcând primele tentative de standardizare a endoscopiei în domeniul GCA. A fost evaluată analiza nanoarray pentru depistarea precoce a CG, metodă de diagnostic non-invazivă, fără efecte secundare, cu precizie satisfăcătoare de detectare, care poate deveni potențial un „instrument de *screening*” exact și cu costuri reduse [6]. Însă aceste metode au nevoie de dezvoltare și studii suplimentare pentru a putea fi recomandate pentru aplicare clinică [111].

În baza analizei datelor literaturii de specialitate [13, 49, 111, 158, 181] și a rezultatelor studiului prezent am elaborat un algoritm de diagnostic și supraveghere a pacienților cu GCA (figura 39).

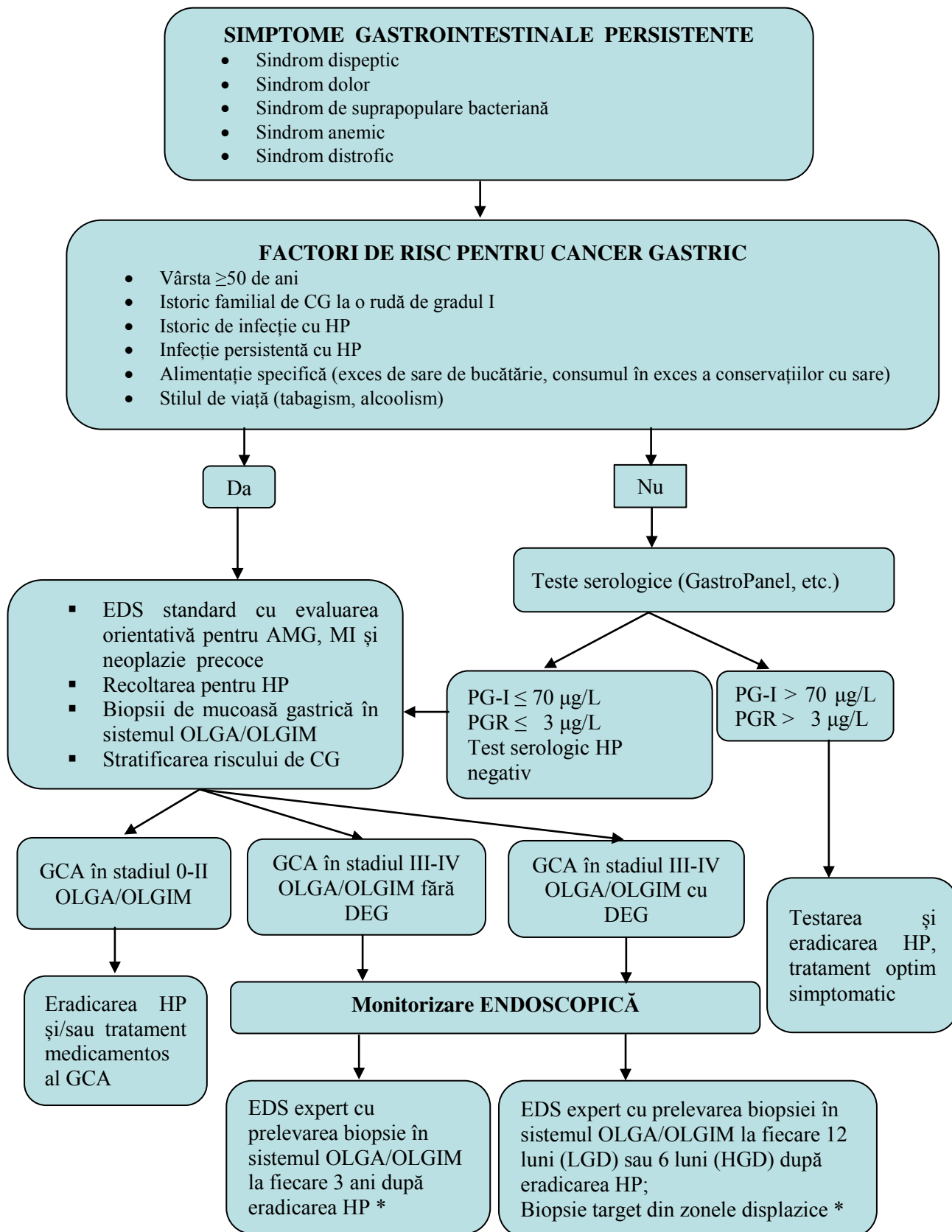


Figura 39. Algoritm de diagnostic și supraveghere în dinamică a pacienților cu gastrită cronică atrofică (\* MAPS I 2012, MAPS II 2019 [49, 158]).

## 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 sucul 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 stigmată 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 stigmată endoscopice pentru displazia epiteliului gastric de grad ușor, displazia epiteliului gastric de grad sever și neoplazii precoce.
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 precoce 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 bioptatelor mucoasei gastrice.

## BIBLIOGRAFIE

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. Akbari M., Tabrizi R., Kardeh S., Lankarani K. Gastric cancer in patients with gastric atrophy and intestinal metaplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019; 14(7): e0219865.
4. 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.
5. Altayar O., Davitkov P., Shah S., Gawron A., Morgan D., Turner K. et al. AGA Technical Review on Gastric Intestinal Metaplasia-Epidemiology and Risk Factors. *Gastroenterology.* 2020; 158(3): 732-744.
6. 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.
7. Amgalanbaatar A., Shimomura H., Sugano K., Bira T., Okamoto H., Hirai Y. Correlation between Helicobacter pylori Infection and Gastric Atrophy Examined in the Sera of Mongolian People. *Gastrointest Disord.* 2019; 1(2): 241-252.
8. 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.
9. Antoš 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.
10. Areia M., Amaro P., Dinis-Ribeiro M., Cipriano M., Marinho C., Costa-Pereira A. et al. External validation of a classification for methylene blue magnification chromoendoscopy in premalignant gastric lesions. *Gastrointest Endosc.* 2008; 67(7): 1011-1018.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Boltin D., Niv Y., Schütte K., Schulz C. Review: Helicobacter pylori and non-malignant upper gastrointestinal diseases. *Helicobacter.* 2019; 24 Suppl 1: e12637.

16. Bornschein J., Bird-Lieberman E., Malfertheiner P. The Rationale and Efficacy of Primary and Secondary Prevention in Adenocarcinomas of the Upper Gastrointestinal Tract. *Dig Dis.* 2019; 37(5): 381-393.
17. Botezatu A. Clasificarea gastritelor cronice: actualități și discuții. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2020; (4): 71-78.
18. Botezatu A. Leziunile precanceroase gastrice: definiție, clasificare, epidemiologie. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2020; (4): 79-84.
19. Ботезату А.Н., Барба Д.В., Антонова Н.И., Бодруг Н.И. Предраковые заболевания и рак желудка. *Университетский терапевтический вестник.* 2020, 2(1): 52-54.
20. Broutet N., Plebani M., Sakarovich C., Sipponen P., Mégraud F. Pepsinogen A, pepsinogen C, and gastrin as markers of atrophic chronic gastritis in European dyspeptics. *Br J Cancer.* 2003; 88(8): 1239-1247.
21. Bugai R., Țibîrnă I. Mortalitatea și letalitatea prin boli digestive în populația Republicii Moldova în perioada anilor 2012-2016. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2018; (1): 78-83.
22. Buxbaum J., Hormozdi D., Dinis-Ribeiro M., Lane C., Dias-Silva D., Sahakian A. et al. Narrow-band imaging versus white light versus mapping biopsy for gastric intestinal metaplasia: a prospective blinded trial. *Gastrointest Endosc.* 2017; 86(5): 857-865.
23. Cai Q., Zhu C., Yuan Y., Feng Q., Feng Y., Hao Y. et al. Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the high-risk population: a nationwide multicentre study. *Chinese Gut.* 2019; 68(9): 1576-1587.
24. Cao Q., Ran Z., Xiao S. Screening of atrophic gastritis and gastric cancer by serum pepsinogen, gastrin-17 and Helicobacter pylori immunoglobulin G antibodies. *J Dig Dis.* 2007; 8(1): 15-22.
25. Capelle L., de Vries A., Haringsma J., Ter Borg F., de Vries R., Bruno M. et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 2010; 71(7): 1150-1158.
26. Carabotti M., Esposito G., Lahner E., Pillozzi E., Conti L., Ranazzi G. et al. Gastroesophageal reflux symptoms and microscopic esophagitis in a cohort of consecutive patients affected by atrophic body gastritis: a pilot study. *Scand J Gastroenterol.* 2019; 54(1): 35-40.
27. Cernat M., Ghidirim N., Mișin I., Antoci L., Donscaia A., Catrinici V. et al. Rezultatele utilizării target-terapiei în tratamentul combinat al tumorilor gastrointestinale stromale (GIST). *Arta Medica.* 2016; (3): 26.
28. 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.
29. Chang W.L., Yeh Y.C., Sheu B.S. The impacts of H. pylori virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. *J Biomed Sci.* 2018; 25(1): 68.
30. Chen H., Wang Z., Li X., Zhou Z. Helicobacter pylori eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2016; 19(1): 166-175.
31. Cheng H.C., Tsai Y.C., Yang H.B., Yeh Y.C., Chang W.L., Kuo H.Y. et al. The corpus-predominant gastritis index can be an early and reversible marker to identify the gastric

- cancer risk of *Helicobacter pylori*-infected nonulcer dyspepsia. *Helicobacter*. 2017; 22(4): e12385.
32. Cherdantseva L.A., Potapova O.V., Sharkova T.V., Belyaeva Y.Y., Shkurupiy V.A. Association of *Helicobacter pylori* and iNOS production by macrophages and lymphocytes in the gastric mucosa in chronic gastritis. *J Immunol Res*. 2014; 2014: 762514.
  33. Cheung D.Y. Atrophic Gastritis Increases the Risk of Gastric Cancer in Asymptomatic Population in Korea. *Gut Liver*. 2017; 11(5): 575-576.
  34. 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.
  35. Chiriac D., Țurcanu A., Berliba E., Tofan-Scutaru L., Tcaciuc E., Peltec A. Metodele invazive în diagnosticul infecției cu *helicobacter pylori* – mijloace eficiente ce sporesc rata de eradicare. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017; (3): 48-53.
  36. Choi I.J., Kook M.C., Kim Y.I., Cho S.J., Lee J.Y., Kim C.G. et al. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(12): 1085-1095.
  37. Chung S., Lee K., Kim J., Im S., Kim E., Yang M. et al. Association of the Extent of Atrophic Gastritis With Specific Dyspeptic Symptoms. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015; 21(4): 528-536.
  38. Cotruta B., Gheorghe C., Iacob R., Dumbrava M., Radu C., Bancila I. et al. The Orientation of Gastric Biopsy Samples Improves the Inter-observer Agreement of the OLGA Staging System. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2017; 26(4): 351-356.
  39. Cotruță B. *Factori de predicție ai leziunilor premaligne avansate gastrice și ai cancerului gastric*. Rezumat. Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila". București, 2018. 38 p.
  40. 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.
  41. Dargiene G., Streleckiene G., Skieceviciene J., Leja M., Link A., Wex T. et al. TLR1 and PRKAA1 Gene Polymorphisms in the Development of Atrophic Gastritis and Gastric Cancer. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2018; 27(4): 363-369.
  42. Daugule I., Sudraba A., Chiu H., Funka K., Ivanauskas A., Janciauskas D. et al. Gastric plasma biomarkers and Operative Link for Gastritis Assessment gastritis stage. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 23(4): 302-307.
  43. De Francesco V., Bellesia A., Ridola L., Manta R., Zullo A. First-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a critical reappraisal of updated guidelines. *Ann Gastroenterol*. 2017; 30(4): 373-379.
  44. De Vries A., Haringsma J., Kuipers E. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2007; 12(1): 1-15.
  45. Den Hoed C., Holster I., Capelle L., de Vries A., den Hartog B., Ter Borg F. et al. Follow-up of premalignant lesions in patients at risk for progression to gastric cancer. *Endoscopy*. 2013; 45(4): 249-256.



46. Den Hoed C., van Eijck B., Capelle L., van Dekken H., Biermann K., Siersema P. et al. The prevalence of premalignant gastric lesions in asymptomatic patients: predicting the future incidence of gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2011; 47(8): 1211-1218.
47. Den Hollander W.J., Holster I.L., den Hoed C.M., Capelle L.G., Tang T.J., Anten M.P. et al. Surveillance of premalignant gastric lesions: a multicentre prospective cohort study from low incidence regions. *Gut*. 2019; 68(4): 585-593.
48. Diaz P., Valenzuela Valderrama M., Bravo J., Quest A. Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Adaptive Cellular Mechanisms Involved in Disease Progression. *Front Microbiol*. 2018; 9: 5.
49. 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.
50. Dinis-Ribeiro M., da Costa-Pereira A., Lopes C., Barbosa J., Guilherme M., Moreira-Dias L. et al. Validity of serum pepsinogen I/II ratio for the diagnosis of gastric epithelial dysplasia and intestinal metaplasia during the follow-up of patients at risk for intestinal-type gastric adenocarcinoma. *Neoplasia*. 2004; 6(5): 449-456.
51. Джанибекова Л.Р. *Хронический атрофический гастрит: диагностическое и прогностическое значение иммунного ответа на инфекцию Helicobacter pylori*. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Пятигорск, 2015.
52. Dohi O., Majima A., Naito Y., Yoshida T., Ishida T., Azuma Y. et al. Can image-enhanced endoscopy improve the diagnosis of Kyoto classification of gastritis in the clinical setting? *Dig Endosc*. 2020; 32(2): 191-203.
53. Domșa 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.
54. Dong T., Feng Q., Liu F., Chang L., Zhou X., Han M. et al. Alteration of stomach microbiota compositions in the progression of gastritis induces nitric oxide in gastric cell. *Exp Ther Med*. 2017; 13(6): 2793-2800.
55. 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].
56. Donscaia A., Ghidirim N., Antoci L., Buruiiană N., Catrinici V., Cernat M. et al. Rezultatele imediate și la distanță în tratamentul chirurgical radical al bolnavilor de cancer gastric. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015; (3): 294-298.
57. Donscaia A., Mednicov L., Mereuță I., Ghidirim N. The intestinal type of the stomach cancer: high risk group of it's development. In: *Peer-reviewed materials digest (collective monograph) published following the results of the CXXVII International Research and Practice Conference and II stage of the Championship in Medicine and Pharmaceutics, Biology, Veterinary Medicine and Agriculture*. 2016, p. 39-40.
58. Dore M., Cipolli A., Ruggiu M., Manca A., Bassotti G., Pes G. Helicobacter pylori eradication may influence timing of endoscopic surveillance for gastric cancer in patients

- with gastric precancerous lesions: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(4): e9734.
59. Ebule I.A., Longdoh A.N., Paloheimo I.L. Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis. *Afr Health Sci*. 2013; 13(1): 112-117.
  60. Eshmuratov A., Nah J., Kim N., Lee H., Lee H., Lee B. et al. The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy. *Dig Dis Sci*. 2010; 55(5): 1364-1375.
  61. Esposito G., Pimentel-Nunes P., Angeletti S., Castro R., Libânio D., Galli G. et al. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM): a multicenter validation study. *Endoscopy*. 2019; 51(6): 515-521.
  62. Fan F., Wang Z., Li B., Zhang H. Effects of eradicating Helicobacter pylori on metachronous gastric cancer prevention: A systematic review and meta-analysis. *J Eval Clin Pract*. 2020; 26(1): 308-315.
  63. Flores-Luna L., Bravo M., Kasamatsu E., Lazcano Ponce E., Martinez T., Torres J. et al. Risk factors for gastric precancerous and cancers lesions in Latin American counties with difference gastric cancer risk. *Cancer Epidemiol*. 2020; 64: 101630.
  64. 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.
  65. Gao D., Zhao J., Yu X., Zhang B., Kong M., Fang Y. et al. Clinical values of gastrin 17 and pepsinogen in gastric cancer and precancerous lesion screening. *Biomed Res*. 2017; 28(14): 6140-6143.
  66. 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.
  67. 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.
  68. Ghidirim G., Mișin I., Bodrug N., Istrati V. Tratatamentul endoscopic al esofagului Barret și cancerului precoce al esofagului. *Conferința națională de chirurgie 2017*. Volum de rezumate, România, Iași, p. 262.
  69. Ghidirim G., Mișin I., Istrate V. Relevanța clinică a endoscopiei de magnificație în complex cu endoscopia în bandă îngustă (NBI) în patologia gastrică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016; (3): 52-63.
  70. Giroux V., Rustgi A. Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia-cancer sequence. *Nat Rev Cancer*. 2017; 17(10): 594-604.
  71. Gomez J., Patrie J., Bleibel W., Frye J., Sauer B., Shami V. et al. Gastric intestinal metaplasia is associated with gastric dysplasia but is inversely correlated with esophageal dysplasia. *World J Gastrointest Endosc*. 2017; 9(2): 61-69.
  72. Goni E., Venerito M., Schulz C., Weigt J., Langner C., Link A. et al. Influence of laboratory-related and endoscopy-related factors on the assessment of serum pepsinogens and gastrin-17. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 29(12): 1340-1345.
  73. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V., Sardari V., Pantea V., Andronache L. et al. *Investigații biochimice*. Volumul II. Micrometode. Elaborare metodică. Chișinău: Tipografia „Elena VI”, 2010, 97 p.

74. Gupta S., Li D., El Serag H., Davitkov P., Altayar O., Sultan S. et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology*. 2020; 158(3): 693-702.
75. Hall S.N., Appelman H.D. Autoimmune Gastritis. *Arch Pathol Lab Med*. 2019; 143(11): 1327-1331.
76. Hassan T.M., Al-Najjar S.I., Al-Zahrani I.H., Alanazi F.I., Alotibi M.G. Helicobacter pylori chronic gastritis updated Sydney grading in relation to endoscopic findings and H. pylori IgG antibody: diagnostic methods. *J Microsc Ultrastruct*. 2016; 4(4): 167-174.
77. Heda R., Toro F., Tombazzi C. Physiology, Pepsin. 2020. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
78. Higa J.T., Hwang J.H. Gastric intestinal metaplasia: An irreversible risk factor for gastric cancer? *Gastrointest Endosc*. 2016; 84(4): 625-627.
79. Hirahashi M., Koga Y., Kumagai R., Aishima S., Taguchi K., Oda Y. Induced nitric oxide synthetase and peroxiredoxin expression in intramucosal poorly differentiated gastric cancer of young patients. *Pathol Int*. 2014; 64(4): 155-163.
80. Hollecsek B., Schöttker B., Brenner H. Helicobacter pylori infection, chronic atrophic gastritis and risk of stomach and esophagus cancer: Results from the prospective population-based ESTHER cohort study. *Int J Cancer*. 2020; 146(10): 2773-2783.
81. Hu Y., Yu Y., Li J., Lu W., Shu Q., Yu Y. The Progression of Atrophic Gastritis to Gastric Cancer: A Retrospective Study in 61,810 Cases. *J. Cancer Ther*. 2017; 8: 553-560.
82. Huang R.J., Choi A.Y., Truong C.D., Yeh M.M., Hwang J.H. Diagnosis and Management of Gastric Intestinal Metaplasia: Current Status and Future Directions. *Gut Liver*. 2019; 13(6): 596-603.
83. Huang Y., Yu J., Kang W., Ma Z., Ye X., Tian S. et al. Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10(11): e0142080.
84. Hwang Y., Kim N., Lee H., Lee J., Choi Y., Yoon H. et al. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after Helicobacter pylori eradication - a prospective study for up to 10 years. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47(3): 380-390.
85. Ikeda F., Shikata K., Hata J., Fukuhara M., Hirakawa Y., Ohara T. et al. Combination of Helicobacter pylori Antibody and Serum Pepsinogen as a Good Predictive Tool of Gastric Cancer Incidence: 20-Year Prospective Data From the Hisayama Study. *J Epidemiol*. 2016; 26(12): 629-636.
86. Jaiswal M., LaRusso N., Gores G. Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis: linking inflammation to oncogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001; 281(3): G626-634.
87. Jencks D., Adam J., Borum M., Koh J., Stephen S., Doman D. Overview of Current Concepts in Gastric Intestinal Metaplasia and Gastric Cancer. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2018; 14(2): 92-101.
88. Jiang J., Liu Q., Zhao B., Zhang H., Sang H., Djaleel S. et al. Risk factors for intestinal metaplasia in a southeastern Chinese population: an analysis of 28,745 cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017; 143(3): 409-418.

89. Jin E., Chung S., Lim J., Chung G., Lee C., Yang J. et al. Training Effect on the Inter-observer Agreement in Endoscopic Diagnosis and Grading of Atrophic Gastritis according to Level of Endoscopic Experience. *J Korean Med Sci.* 2018; 33(15): e117.
90. Jun J., Choi K., Lee H., Suh M., Park B., Song S. et al. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in Reducing Gastric Cancer Mortality. *Gastroenterology.* 2017; 152(6): 1319-1328.
91. Kaise M., Miwa J., Iihara K., Suzuki N., Oda Y., Ohta Y. Helicobacter pylori stimulates inducible nitric oxide synthase in diverse topographical patterns in various gastroduodenal disorders. *Dig Dis Sci.* 2003; 48(4): 636-643.
92. Kaji K., Hashiba A., Uotani C., Yamaguchi Y., Ueno T., Ohno K. et al. Grading of Atrophic Gastritis is Useful for Risk Stratification in Endoscopic Screening for Gastric Cancer. *Am J Gastroenterol.* 2019; 114(1): 71-79.
93. Kapadia C.R. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 36(5 Suppl): S29-36.
94. Kim D., Chung W. Accuracy of Endoscopic Diagnosis of Mild Atrophic Gastritis with Helicobacter pylori Infection. *Clin Endosc.* 2018; 51(4): 310-312.
95. Kim E., Kang H., Park C., Choi H., Jung D., Chung H. et al. The optimal serum pepsinogen cut-off value for predicting histologically confirmed atrophic gastritis. *Dig Liver Dis.* 2015; 47(8): 663-668.
96. Kim Y., Kook M., Cho S., Lee J., Kim C., Joo J. et al. Effect of biopsy site on detection of gastric cancer high-risk groups by OLGA and OLGIM stages. *Helicobacter.* 2017; 22(6). e12442.
97. Kinoshita H., Hayakawa Y., Koike K. Metaplasia in the Stomach-Precursor of Gastric Cancer? *Int J Mol Sci.* 2017; 18(10): E2063.
98. Kishikawa H., Ojima K., Nakamura K., Katayama T., Arahata K., Takarabe S. et al. Previous Helicobacter pylori infection-induced atrophic gastritis: A distinct disease entity in an understudied population without a history of eradication. *Helicobacter.* 2020; 25(1): e12669.
99. Kotelevets S.M., Chekh S.A. Screening, Monitoring, and Treatment of Precancerous Atrophic Gastritis in the Prospective Study for Seven Years. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020; 21(2): 331-336.
100. Kotelevets S.M., Chekh S.A. Serological Criteria for Mild, Moderate and Severe Atrophy in Atrophic Gastritis. *Biol Med.* 2015; 7(3): 1000235.
101. Koulis A., Buckle A., Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding. *World J Gastrointest Oncol.* 2019; 11(9): 665-678.
102. Kumar S., Metz D., Ellenberg S., Kaplan D., Goldberg D. Risk Factors and Incidence of Gastric Cancer After Detection of Helicobacter pylori Infection: A Large Cohort Study. *Gastroenterology.* 2020; 158(3): 527-536.
103. Kwak M.S., Chung G.E., Chung S.J., Kang S.J., Yang J.I., Kim J.S. Predicting the Development of Gastric Neoplasms in a Healthcare Cohort by Combining Helicobacter pylori Antibodies and Serum Pepsinogen: A 5-Year Longitudinal Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2018; 2018: 8796165.

- 104.Kwon Y., Kim N., Baek S., Lee H., Lee J., Hwang Y. et al. The prevalence of histologic atrophy and intestinal metaplasia in the corpus has decreased over 15 years in females in the Korean population. *Helicobacter*. 2019; 24(3): e12579.
- 105.Langner C. Precursors of gastric cancer: Dysplasia and adenoma. *Pathologe*. 2017; 38(2): 67-74.
- 106.Lahner E., Carabotti M., Annibale B. Atrophic body gastritis: clinical presentation, diagnosis, and outcome. *EMJ Gastroenterol*. 2017; 6(1): 75-82.
- 107.Lahner E., Carabotti M., Annibale B. Treatment of Helicobacter pylori infection in atrophic gastritis. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(22): 2373-2380.
- 108.Lahner E., Carabotti M., Esposito G., Hassan C., Zullo A., Annibale B. Occurrence and predictors of metaplastic atrophic gastritis in a nation-wide consecutive endoscopic population presenting with upper gastrointestinal symptoms. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 30(11): 1291-1296.
- 109.Lahner E., Esposito G., Zullo A., Hassan C., Carabotti M., Galli G. et al. Gastric precancerous conditions and Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients with or without endoscopic lesions. *Scand J Gastroenterol*. 2016; 51(11): 1294-1298.
- 110.Lahner E., Gianluca E., Galli G., Annibale B. Atrophic gastritis and pre-malignant gastric lesions. *Transl Gastrointest Cancer*. 2015; 4(4): 272-281.
- 111.Lahner E., Zagari R., Zullo A., Di Sabatino A., Meggio A., Cesaro P. et al. Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI]. *Dig Liver Dis*. 2019; 51(12): 1621-1632.
- 112.Lahner E., Zullo A., Hassan C., Perri F., Dinis-Ribeiro M., Esposito G. et al. Detection of gastric precancerous conditions in daily clinical practice: a nationwide survey. *Helicobacter*. 2014; 19(6): 417-424.
- 113.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.
- 114.Lee S.P., Lee S.Y., Kim J.H., Sung I.K., Park H.S., Shim C.S. Link between Serum Pepsinogen Concentrations and Upper Gastrointestinal Endoscopic Findings. *J Korean Med Sci*. 2017; 32(5): 796-802.
- 115.Lee S.Y. Endoscopic gastritis, serum pepsinogen assay, and Helicobacter pylori infection. *Korean J Intern Med*. 2016; 31(5): 835-844.
- 116.Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K., Tu Y.K., Liao W.C., Wu M.S. et al. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016; 150(5): 1113-1124.e5.
- 117.Leja M., Camargo M., Polaka I., Isajevs S., Liepniece-Karele I., Janciauskas D. et al. Detection of gastric atrophy by circulating pepsinogens: A comparison of three assays. *Helicobacter*. 2017; 22(4): e12393.

118. Leja M., Cine E., Rudzite D., Vilkoite I., Huttunen T., Daugule I. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis in Latvia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 24(12): 1410-1417.
119. Li D., Bautista M., Jiang S., Daryani P., Brackett M., Armstrong M. et al. Risks and Predictors of Gastric Adenocarcinoma in Patients with Gastric Intestinal Metaplasia and Dysplasia: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111(8): 1104-1113.
120. Lin S., Gao T., Sun C., Jia M., Liu C., Ma X. et al. Association of dietary patterns and endoscopic gastric mucosal atrophy in an adult Chinese population. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 16567.
121. Liu Q., Ding L., Qiu X., Meng F. Updated evaluation of endoscopic submucosal dissection versus surgery for early gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2020; 73: 28-41.
122. Loong T., Soon N., Nik Mahmud N., Naidu J., Rani R., Abdul Hamid N. et al. Serum pepsinogen and gastrin-17 as potential biomarkers for pre-malignant lesions in the gastric corpus. *Biomed Rep.* 2017; 7(5): 460-468.
123. Loor A., Dumitraşcu D. *Helicobacter pylori* Infection, Gastric Cancer and Gastropanel. *Rom J Intern Med.* 2016; 54(3): 151-156.
124. Majima A., Dohi O., Takayama S., Hirose R., Inoue K., Yoshida N. et al. Linked color imaging identifies important risk factors associated with gastric cancer after successful eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc.* 2019; 90(5): 763-769.
125. Mansour-Ghanaei F., Joukar F., Baghaee M., Sepehrimanesh M., Hojati A. Only serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio are specific and sensitive biomarkers for screening of gastric cancer. *Biomol Concepts.* 2019; 10(1): 82-90.
126. Marcos P., Brito-Gonçalves G., Libânio D., Pita I., Castro R., Sá I. et al. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia on risk assessment for early gastric neoplasia: can we replace histology assessment also in the West? *Gut.* 2020; 69(10): 1762-1768.
127. Mardh E., Mardh S., Mardh B., Borch K. Diagnosis of gastritis by means of a combination of serological analyses. *Clin Chim Acta.* 2002; 320(1-2): 17-27.
128. 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.
129. 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.
130. Masci E., Pellicano R., Mangiavillano B., Luigiano C., Stelitano L., Morace C. et al. GastroPanel® test for non-invasive diagnosis of atrophic gastritis in patients with dyspepsia. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2014; 60(1): 79-83.
131. Masuyama H., Yoshitake N., Sasai T., Nakamura T., Masuyama A., Zuiki T. et al. Relationship between the degree of endoscopic atrophy of the gastric mucosa and carcinogenic risk. *Digestion.* 2015; 91(1): 30-36.
132. McNicholl A., Forné M., Barrio J., De la Coba C., González B., Rivera R. et al. Accuracy of GastroPanel for the diagnosis of atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 26(9): 941-948.

133. Mednicov L. Tipul intestinal de cancer gastric și infecția helicobacter pylori. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2010; (4): 190-193.
134. Mera R., Bravo L., Camargo M., Bravo J., Delgado A., Romero-Gallo J. et al. Dynamics of Helicobacter pylori infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. *Gut*. 2018; 67(7): 1239-1246.
135. Mereuță I. Argumentarea științifică a managementului depistării precoce a cancerului în Republica Moldova, având la bază analiza cauzelor depistării tardive. *INFO-MED*. 2016; (2): 19-28.
136. Mescoli C., Gallo Lopez A., Taxa Rojas L., Jove Oblitas W., Fassan M., Rugge M. Gastritis staging as a clinical priority. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 30(2): 125-129.
137. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида Азота в сыворотке крови человека. *Клиническая и лабораторная диагностика*. 2005; (6): 15-18.
138. Meyer A.R., Goldenring J.R. Injury, repair, inflammation and metaplasia in the stomach. *J Physiol*. 2018; 596(17): 3861-3867.
139. 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.
140. Mihu I., Josan T. *Gastrita cronică la copil. Protocol clinic național*. Chișinău, 2017. 23 p.
141. Mitchell H., Katelaris P. Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of Helicobacter pylori infection. *Med J Aust*. 2016; 204(10): 376-380.
142. Moribata K., Iguchi J., Nakachi K., Maeda Y., Shingaki N., Niwa T. et al. Endoscopic features associated with development of metachronous gastric cancer in patients who underwent endoscopic resection followed by Helicobacter pylori eradication. *Dig Endosc*. 2016; 28(4): 434-442.
143. Muhsen K., Sinnreich R., Merom D., Beer-Davidson G., Nassar H., Cohen D. et al. Prevalence and determinants of serological evidence of atrophic gastritis among Arab and Jewish residents of Jerusalem: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019; 9(1): e024689.
144. Naito Y., Takagi T., Okada H., Nukigi Y., Uchiyama K., Kuroda M. et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and nitric oxide-modified proteins in Helicobacter pylori-associated atrophic gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23 Suppl 2: S250-257.
145. Nieuwenburg S., Waddingham W., Graham D., Rodriguez-Justo M., Biermann K., Kuipers E. et al. Accuracy of endoscopic staging and targeted biopsies for routine gastric intestinal metaplasia and gastric atrophy evaluation study protocol of a prospective, cohort study: the estimate study. *BMJ Open*. 2019; 9(9): e032013.
146. Nishizawa T., Suzuki H., Sakitani K., Yamashita H., Yoshida S., Hata K. et al. Family history is an independent risk factor for the progression of gastric atrophy among patients with Helicobacter pylori infection. *United European Gastroenterol J*. 2017; 5(1): 32-36.
147. Noh G., Kim N., Choi Y., Lee H., Hwang Y., Kim H. et al. Long-term follow up of serum pepsinogens in patients with gastric cancer or dysplasia after Helicobacter pylori eradication. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 35(9): 1540-1548.
148. Nomura S., Terao S., Adachi K., Kato T., Ida K., Watanabe H. et al. Endoscopic diagnosis of gastric mucosal activity and inflammation. *Dig Endosc*. 2013; 25(2): 136-146.

- 149.Новицкая М.С., Кайбуллаева Д.А. Атрофический гастрит (обзор литературы). *Medicine*. 2014; (7): 15-17.
- 150.Onișor D., Dobru D., Boeriu A., Pascarenco O., Brusnic O., Stoian A. et al. Endoscopia cu magnificație și cromoendoscopia în gastrita atrofică, metaplazia intestinală și displazia gastrică. *Acta Medica Transilvanica*. 2012; 2(1): 32-34.
- 151.Panteris V., Nikolopoulou S., Lountou A., Triantafillidis J. Diagnostic capabilities of high-definition white light endoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and correlation with histologic and clinical data. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 26(6): 594-601.
- 152.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.
- 153.Pasechnikov V.D., Chukov S.Z., Kotelevets S.M., Mostovov A.N., Mernova V.P., Polyakova M.B. Invasive and non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori*-associated atrophic gastritis: a comparative study. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40(3): 297-301.
- 154.Pântea I.A. Probleme de diagnostic și tratament ale infecției cu *Helicobacter Pylori* în România. *Medicina Interna*. 2016; 13(3): 57-65.
- 155.Peleteiro B., Bastos J., Barros H., Lunet N. Systematic review of the prevalence of gastric intestinal metaplasia and its area-level association with smoking. *Gac Sanit*. 2008; 22(3): 236-247.
- 156.Piciu A., Gheban D., Dumitrașcu D. Valoarea diagnostică și prognostică a clasificării ”OLGA” a gastritelor cronice. *Medicina Interna*. 2016; 13(1): 49-54.
- 157.Pimentel-Nunes P., Libânio D., Lage J., Abrantes D., Coimbra M., Esposito G. et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy*. 2016; 48(8): 723-730.
- 158.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.
- 159.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.
- 160.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.
- 161.Rajnakova A., Goh P., Chan S., Ngoi S., Alponat A., Moochhala S. Expression of differential nitric oxide synthase isoforms in human normal gastric mucosa and gastric cancer tissue. *Carcinogenesis*. 1997; 18(9): 1841-1845.
- 162.Ray-Offor E., Obiorah C. *Helicobacter pylori* and precancerous lesions of the stomach in a Nigerian Metropolis: A Cohort Study. *Niger J Clin Pract*. 2018; 21(3): 375-379.
- 163.Rehman S. *Helicobacter pylori*: A Short Literature Review. *EC Gastroenterol Dig System*. 2020; 7(2): 01-09.



164. Rieder G., Hofmann J., Hatz R., Stolte M., Enders G. Up-regulation of inducible nitric oxide synthase in *Helicobacter pylori*-associated gastritis may represent an increased risk factor to develop gastric carcinoma of the intestinal type. *Int J Med Microbiol.* 2003; 293(6): 403-412.
165. Rodrigues M.F., Guerra M.R., Alvarenga A.V., Souza D.Z., Costa R.A., Cupolilo S.M. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer precursor lesions: prevalence and associated factors in a reference laboratory in Southeastern Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2019; 56(4): 419-424.
166. Rodriguez-Castro K., Franceschi M., Noto A., Miraglia C., Nouvenne A., Leandro G. et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018; 89(8-S): 88-92.
167. Rokkas T., Rokka A., Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol.* 2017; 30(4): 414-423.
168. 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.
169. Rugge M., Genta R., Fassan M., Valentini E., Coati I., Guzzinati S. et al. OLGA Gastritis Staging for the Prediction of Gastric Cancer Risk: A Long-term Follow-up Study of 7436 Patients. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113(11): 1621-1628.
170. Rugge M., Genta R., Graham D., Di Mario F., Vaz Coelho L., Kim N. et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut.* 2016; 65(5): 721-725.
171. Rugge M., Meggio A., Pravadelli C., Barbareschi M., Fassan M., Gentilini M. et al. Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients. *Gut.* 2019; 68(1): 11-17.
172. Rugge M., Sugano K., Scarpignato C., Sacchi D., Oblitas W., Naccarato A. Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: Gastritis OLGA staging. *Helicobacter.* 2019; 24(2): e12571.
173. Saka A., Yagi K., Nimura S. OLGA- and OLGIM-based staging of gastritis using narrow-band imaging magnifying endoscopy. *Dig Endosc.* 2015; 27(7): 735-742.
174. Schubert M.L. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017; 33(6): 430-438.
175. Scurtu A., Dumbrava V., Istrati V., Scorpan A., Bodrug N., Bivol G. et al. Determinarea concentrației metaboliților oxidului nitric în sucul gastric la pacienții cu boala de reflux gastroesofagian. *Curierul Medical.* 2012; (3): 311.
176. Shan J., Bai X., Han L., Yuan Y., Sun X. Changes with aging in gastric biomarkers levels and in biochemical factors associated with *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic Chinese population. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(32): 5945-5953.
177. Shao L., Li P., Ye J., Chen J., Han Y., Cai J. et al. Risk of gastric cancer among patients with gastric intestinal metaplasia. *Int J Cancer.* 2018; 143(7): 1671-1677.
178. Shichijo S., Hirata Y. Characteristics and predictors of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(20): 2163-2172.

179. 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.
180. Simadibrata M., Abdullah M., Syam A., Fauzi A., Makmun D., Manan C. et al. Dyspeptic Syndrome in Urban Population in Jakarta. *Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*. 2010; 11(2): 66-70.
181. Simadibrata M., Adiwinata R. Precancerous lesions in gastrointestinal tract. *Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy*. 2017; 18(2): 112-117.
182. Sipponen P., Graham D. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol*. 2007; 42(1): 2-10.
183. Sipponen P., Maaros H. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 2015; 50(6): 657-667.
184. Sjomina O., Pavlova J., Niv Y., Leja M. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2018; 23 Suppl 1: e12514.
185. Slama S., Ghachem D., Dhaoui A., Jomni M., Dougui M., Bellil K. Gastrites chroniques à hélicobacter pylori: évaluation des systèmes OLGA et OLGIM. *Pan African Medical Journal*. 2016; 23(1): 28.
186. Sofroni A., Salinschi E., Tănase R., Bârca S. Gastrita cronică produsă de Helicobacter pylori (tip B): particularități clinice, de diagnostic și tratament. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2014; (5): 20-25.
187. Song H., Ekheden I., Zheng Z., Ericsson J., Nyrén O., Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ*. 2015; 351: h3867.
188. Song H., Held M., Sandin S., Rautelin H., Eliasson M., Söderberg S. et al. Increase in the Prevalence of Atrophic Gastritis Among Adults Age 35 to 44 Years Old in Northern Sweden Between 1990 and 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13(9): 1592-1600.
189. Song J.H., Kim S.G., Jin E.H., Lim J.H., Yang S.Y. Risk Factors for Gastric Tumorigenesis in Underlying Gastric Mucosal Atrophy. *Gut Liver*. 2017; 11(5): 612-619.
190. Song J.H., Kim Y.S., Heo N.J., Lim J.H., Yang S.Y., Chung G.E. et al. High Salt Intake Is Associated with Atrophic Gastritis with Intestinal Metaplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017; 26(7): 1133-1138.
191. Song K.H., Hwang J.A., Kim S.M., Ko H.S., Kang M.K., Ryu K.H. et al. Acetic acid chromoendoscopy for determining the extent of gastric intestinal metaplasia. *Gastrointest Endosc*. 2017; 85(2): 349-356.
192. Spence A.D., Cardwell C.R., McMenamin Ú.C., Hicks B.M., Johnston B.T., Murray L.J. et al. Adenocarcinoma risk in gastric atrophy and intestinal metaplasia: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2017; 17(1): 157.
193. Spinei L., Lozan O., Badan V. *Biostatistica*. Chișinău: Școala de Management în Sănătate Publică, 2009. 186 p.
194. Sporea I., Goldiș A. *Curs de gastroenterologie și hepatologie*. Timișoara: Editura „Victor Babeș”, 2018. 168 p.

195. 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.
196. Sugano K., Tack J., Kuipers E., Graham D., El-Omar E., Miura S. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015; 64(9): 1353-1367.
197. Sugimoto M., Ban H., Ichikawa H., Sahara S., Otsuka T., Inatomi O. et al. Efficacy of the Kyoto Classification of Gastritis in Identifying Patients at High Risk for Gastric Cancer. *Intern Med*. 2017; 56(6): 579-586.
198. Sung J. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med*. 2016; 31(2): 201-209.
199. Sung J., Kim N., Lee J., Hwang Y., Kim H., Chung J. et al. Associations among Gastric Juice pH, Atrophic Gastritis, Intestinal Metaplasia and Helicobacter pylori Infection. *Gut Liver*. 2018; 12(2): 158-164.
200. Syrjänen K. A Panel of Serum Biomarkers (GastroPanel®) in Non-invasive Diagnosis of Atrophic Gastritis. Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res*. 2016; 36(10): 5133-5144.
201. Syrjänen K. Serological Biomarker Panel (GastroPanel®): A Test for Non-Invasive Diagnosis of Dyspeptic Symptoms and for Comprehensive Detection of Helicobacter pylori Infection. *Biomark J*. 2017; 3: 1.
202. 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.
203. Syrjänen K., Eronen K. Serological Testing in Management of Dyspeptic Patients and in Screening of Gastric Cancer Risks. *J Gastrointest Disord Liver Func*. 2016; 2(2): 84-88.
204. 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.
205. Take S., Mizuno M., Ishiki K., Kusumoto C., Imada T., Hamada F. et al. Risk of gastric cancer in the second decade of follow-up after Helicobacter pylori eradication. *J Gastroenterol*. 2020; 55(3): 281-288.
206. Tan M.C., Graham D.Y. Gastric cancer risk stratification and surveillance after Helicobacter pylori eradication: 2020. *Gastrointest Endosc*. 2019; 90(3): 457-460.
207. Thrift A.P., El-Serag H.B. Burden of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18(3): 534-542.
208. Tong Y., Wu Y., Song Z., Yu Y., Yu X. The potential value of serum pepsinogen for the diagnosis of atrophic gastritis among the health check-up populations in China: a diagnostic clinical research. *BMC Gastroenterol*. 2017; 17(1): 88.
209. Tongtawee T., Kaewpitoon S., Kaewpitoon N., Dechsukhum C., Loyd R., Matrakool L. Correlation between Gastric Mucosal Morphologic Patterns and Histopathological Severity of Helicobacter pylori Associated Gastritis Using Conventional Narrow Band Imaging Gastroscopy. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 808505.

210. Toyoshima O., Nishizawa T., Arita M., Kataoka Y., Sakitani K., Yoshida S. et al. Helicobacter pylori infection in subjects negative for high titer serum antibody. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(13): 1419-1428.
211. Toyoshima O., Nishizawa T., Koike K. Endoscopic Kyoto classification of Helicobacter pylori infection and gastric cancer risk diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(5): 466-477.
212. Toyoshima O., Yamaji Y., Yoshida S., Matsumoto S., Yamashita H., Kanazawa T. et al. Endoscopic gastric atrophy is strongly associated with gastric cancer development after Helicobacter pylori eradication. *Surg Endosc.* 2017; 31(5): 2140-2148.
213. Valdes-Socin H., Leclercq P., Polus M., Rohmer V., Beckers A., Louis E. Chronic autoimmune gastritis: a multidisciplinary management. *Rev Med Liege.* 2019; 74(11): 598-605.
214. Valenzuela M., Canales J., Corvalán A., Quest A. Helicobacter pylori-induced inflammation and epigenetic changes during gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(45): 12742-12756.
215. Venerito M., Vasapolli R., Rokkas T., Malfertheiner P. Gastric cancer: epidemiology, prevention, and therapy. *Helicobacter.* 2018; 23 Suppl 1: e12518.
216. Venerito M., Vasapolli R., Rokkas T., Malfertheiner P. Helicobacter pylori and Gastrointestinal Malignancies. *Helicobacter.* 2015; 20 Suppl 1: 36-39.
217. Waddingham W., Graham D., Banks M., Jansena M. The evolving role of endoscopy in the diagnosis of premalignant gastric lesions. *F1000Research.* 2018; 7(F1000 Faculty Rev): 715.
218. Waldum H., Sørdal Ø., Fossmark R. Proton pump inhibitors (PPIs) may cause gastric cancer - clinical consequences. *Scand J Gastroenterol.* 2018; 53(6): 639-642.
219. Wang R., Chen X. Prevalence of atrophic gastritis in southwest China and predictive strength of serum gastrin-17: A cross-sectional study (SIGES). *Sci Rep.* 2020; 10(1): 4523.
220. Wang X., Ling L., Li S., Qin G., Cui W., Li X. et al. The Diagnostic Value of Gastrin-17 Detection in Atrophic Gastritis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(18): e3599.
221. Wang X., Lu B., Meng L., Fan Y., Zhang S., Li M. The correlation between histological gastritis staging - 'OLGA/OLGIM' and serum pepsinogen test in assessment of gastric atrophy/intestinal metaplasia in China. *Scand J Gastroenterol.* 2017; 52(8): 822-827.
222. 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.* 2014; 20(18): 5461-5473.
223. 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].
224. White J., Sami S., Reddiar D., Mannath J., Ortiz-Fernández-Sordo J., Beg S. et al. Narrow band imaging and serology in the assessment of premalignant gastric pathology. *Scand J Gastroenterol.* 2018; 53(12): 1611-1618.
225. Yakirevich E., Resnick M. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013; 42(2): 261-284.

226. Yoon H., Kim N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer. *Gut Liver*. 2015; 9(1): 5-17.
227. Yoon K., Kim N. Reversibility of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia by Eradication of *Helicobacter pylori*. *Korean J Gastroenterol*. 2018; 72(3): 104-115.
228. Yue H., Shan L., Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2018; 21(4): 579-587.
229. Yun C., Kim N., Lee J., Lee J., Hwang Y., Lee H. et al. Usefulness of OLGA and OLGIM system not only for intestinal type but also for diffuse type of gastric cancer, and no interaction among the gastric cancer risk factors. *Helicobacter*. 2018; 23(6): e12542.
230. Zagari R., Rabitti S., Greenwood D., Eusebi L., Vestito A., Bazzoli F. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46(7): 657-667.
231. Zhang F., Wang F., Chen C., Wang T., Hu J., Su R. et al. Prediction of progression of chronic atrophic gastritis with *Helicobacter pylori* and poor prognosis of gastric cancer by CYP3A4. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 35(3): 425-432.
232. Zhang M., Liu S., Hu Y., Bao H., Meng L., Wang X. et al. Biopsy strategies for endoscopic screening of pre-malignant gastric lesions. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 14909.
233. Zhang X., Zhang P., Aboul-Soud M. From inflammation to gastric cancer: Role of *Helicobacter pylori* (Review). *Oncol Lett*. 2017; 13: 543-548.
234. Zhang Y., Li F., Yuan F., Zhang K., Huo L., Dong Z. et al. Diagnosing chronic atrophic gastritis by gastroscopy using artificial intelligence. *Dig Liver Dis*. 2020; 52(5): 566-572.
235. Zhang Y., Liu Y., Song R., Zhang L., Su Z., Li Y. et al. Validating traditional Chinese syndrome features in varied stages of chronic gastritis malignant transformation: study protocol for a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018; 8(8): e020939.
236. Zhao Z., Yin Z., Wang S., Wang J., Bai B., Qiu Z. et al. Meta-analysis: The diagnostic efficacy of chromoendoscopy for early gastric cancer and premalignant gastric lesions. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 31(9): 1539-1545.
237. Zhou Y., Li H., Zhang J., Chen X., Ge Z., Li X. Operative link on gastritis assessment stage is an appropriate predictor of early gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(13): 3670-3678.

## ANEXE

### Anexa 1. Chestionar clinic structurat de estimare a manifestărilor clinice, serologice și morfologice la pacienții cu gastrită cronică atrofică

#### I. DATE SOCIAL-DEMOGRAFICE

1. Grupul de pacienți
  1. GCA fără MI și DEMG
  2. GCA cu MI
  3. GCA cu DEMG
2. Vârsta \_\_\_\_\_ ani
3. Sex:
  1. Bărbat
  2. Femeie
4. Mediul de trai
  1. Urban
  2. Rural
5. Starea civilă
  1. Căsătorit
  2. Necăsătorit
  3. Văduv
  4. Divorțat
6. Studii
  1. Primare
  2. Medii
  3. Superioare
7. Grup social
  1. Angajat
  2. Neangajat
  3. Grad de dizabilitate
  4. Pensionar
8. Caracterul activității
  1. Nu lucrează
  2. Lucru fizic
  3. Lucru intelectual
  4. Studii

#### II. FACTORII DE RISC

9. Consum excesiv de ceai și/sau cafea
  1. Da
  2. Nu
10. Consum excesiv de sare (> 2 gr Na/zi)
  1. Da
  2. Nu
11. Fumat
  1. Da
  2. Nu
  3. Fost-fumător
12. Consum excesiv de alcool
  1. Ocazional (<1 unitate pe zi)
  2. Moderat (1-2 unități pe zi)
  3. Frecvent/cronic (>2 unități pe zi)
13. Consumator de alimente fierbinți
  1. Da
  2. Nu

14. Pierdere ponderală (>5kg în 6 luni)
  1. Da
  2. Nu
15. Condiții de trai
  1. Bune
  2. Medii
  3. Nefavorabile
16. Istoric familial de cancer gastric
  1. Da
  2. Nu
17. A. Infecție H.pylori
  1. Curentă
  2. În antecedente
17. B. Tratament al infecției cu HP în trecut
  1. Da
  2. Nu
18. IMC (kg/m<sup>2</sup>)
  1. Subponderal
  2. Normoponderal
  3. Supraponderal

#### III. TABLOUL CLINIC ȘI TRATAMENTUL PRECEDENT

19. V-au deranjat dureri epigastrice în ultima lună?
  1. Da
  2. Nu
20. Cât de des v-au deranjat dureri epigastrice?
  1. Foarte rar (1-3 ori pe lună)
  2. Rar (1 dată pe săptămână)
  3. Des (2 sau > ori pe săptămână)
  4. Permanent (zilnic)
  5. Niciodată
21. Severitatea durerii \_\_\_\_\_ puncte
22. V-a deranjat meteorismul ultima lună?
  1. Da
  2. Nu
23. Cât de des v-a deranjat meteorismul?
  1. Niciodată
  2. Rar (1 dată pe săptămână)
  3. Des (2 sau > ori pe săptămână)
  4. Permanent (zilnic)
24. Severitatea meteorismului \_\_\_\_\_ puncte
25. V-a deranjat pirozitul epigastric în ultima lună?
  1. Da
  2. Nu

26. Cât de des v-a deranjat pirozitul epigastric?
1. Niciodată
  2. Rar (1 dată pe săptămână)
  3. Des (2 sau > ori pe săptămână)
  4. Permanent (zilnic)
27. Severitatea pirozității epigastric \_\_\_\_ puncte
28. V-a deranjat senzația de plenitudine post-prandială în ultima lună?
1. Da
  2. Nu
29. Cât de des v-a deranjat senzația de plenitudine post-prandială?
1. Niciodată
  2. Rar (1 dată pe săptămână)
  3. Des (2 sau > ori pe săptămână)
  4. Permanent (zilnic)
30. Severitatea senzației de plenitudine post-prandială \_\_\_\_ puncte
31. V-a deranjat senzația de sațietate precoce în ultima lună?
1. Da
  2. Nu
32. Cât de des v-a deranjat senzația de sațietate precoce?
1. Niciodată
  2. Rar (1 dată pe săptămână)
  3. Des (2 sau > ori pe săptămână)
  4. Permanent (zilnic)
33. Severitatea senzației de sațietate precoce \_\_\_\_\_ puncte
34. Ați administrat medicamente pentru ameliorarea acuzelor sus-numite?
1. Da
  2. Nu
35. Ce medicamente ați utilizat?
1. Inhibitorii pompei de proton (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol)
  2. H<sub>2</sub> blocanți (Ranitidină, Famotidină)
  3. Ambele
36. De câte ori pe săptămână ați administrat preparatul?
1. 1 dată
  2. 2 ori
  3. 3 ori
  4. 4 ori sau mai mult
37. Câte luni ați administrat preparatul?
1. Până la 1 lună
  2. 1-6 luni
  3. Peste 6 luni
38. Preparatul a fost eficient?
1. Da
  2. Da, parțial
  3. Nu

#### IV. EXPLORĂRI PARACLINICE

##### La adresare sau la internare

39. Atrofia la EDS avansată (Kimura-Takemoto):
1. Ușoară (C1-C2)
  2. Moderată (C3-O1)
  3. Severă (O2-O3)
40. Examenul morfopatologic al biopsatului după OLGA
1. I
  2. II
  3. III
  4. IV
41. Examenul morfopatologic al biopsatului după OLGIM
1. 0
  2. I
  3. II
  4. III
  5. IV
42. Metaplazie
1. Da
  2. Nu
43. Displazie
1. Absentă
  2. LGD (ușoară)
  3. HGD (severă)
44. Helicobacter Pylori (metoda morfologică)
1. Negativ
  2. Pozitiv
45. Helicobacter Pylori (testul ureazic)
1. Negativ
  2. Pozitiv
- #### V. GASTRO-PANEL
46. Pepsinogen I \_\_\_\_\_
47. Pepsinogen I grupe
1. >70 μg/L
  2. 51-70 μg/L
  3. 31-50 μg/L
  4. ≤30 μg/L
48. Pepsinogen II \_\_\_\_\_
49. Pepsinogen II grupe
1. <3 μg/L
  2. 3-15 μg/L
  3. >15 μg/L
50. Raportul PGI/PGII \_\_\_\_\_
51. Raportul PGI/PGII grupe
1. >3 μg/L
  2. 2,1-3 μg/L
  3. ≤2 μg/L
52. Gradul de atrofie (serologic)
1. Ușoară (PG-I≤70 μg/L și PG-I/II≤3)
  2. Moderată (PG-I≤50 μg/L și PG-I/II≤3)
  3. Severă (PG-I≤30 μg/L și PG-I/II≤2)
  4. nivelul PG normal
53. Gastrina 17 \_\_\_\_\_

54. Gastrina 17 grupe
1. <1 µg/L
  2. 1-10 µg/L
  3. >10 µg/L
55. Anticorpi H.Pylori IgG
1. Negativ
  2. Pozitiv
56. Oxidul nitric în serul sangvin \_\_\_\_\_
57. Oxidul nitric în sucul gastric \_\_\_\_\_
58. Consum de carne procesată
1. Rar ( $\leq 2$  ori pe săptămână)
  2. Moderat (3-4 ori pe săptămână),
  3. Frecvent (6-7 zile pe săptămână)
59. Consum de vegetale
1. Rar (maxim 2 ori pe săptămână)
  2. Moderat (3-4 ori pe săptămână)
  3. Frecvent (6-7 zile pe săptămână)
60. Consum AINS, inclusiv aspirină în doză antiagregantă:
1. Ocazional (1-2 zile pe săptămână)
  2. Frecvent (3-4 zile pe săptămână)
  3. Zilnic (6-7 zile pe săptămână)

**P.S.**

- ✓ Consum excesiv de sare a fost considerat consumul >2 grame de Na în zi (echivalentul a 5 grame de sare în zi sau 1 linguriță de ceai).
- ✓ Consum excesiv de cafea sau ceai a fost considerat consumul >400 mg cafeină în zi (echivalent a 4 căni de cafea sau 7 căni de ceai).
- ✓ O unitate de alcool a fost considerată echivalentul a 250 ml bere standard sau 75 ml vin sau 25 ml de băutură spirtoasă standard.



## Anexa 2. Acte de implementare

	<p style="text-align: center;"><b>INSTITUȚIE PUBLICĂ</b> <b>USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate</b></p>	Pag. 1 / 1
<p style="text-align: center;"><b>APROB</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Prorector pentru activitate de cercetare,</b> <b>USMF „Nicolae Testemițanu” din RM,</b> <b>academician I.A.S.M.,</b> <b>prof. univ., dr. hab. șt. med.</b> <b>Stanislav GROPPA</b> 2020</p> <p style="text-align: center;"><b>ACT nr. 1</b></p> <p style="text-align: center;"><b>DE IMPLEMENTARE A INVENȚIEI</b> (în procesul științifico-didactic)</p> <ol style="list-style-type: none"><li><b>Denumirea ofertei pentru implementare:</b> Metodă de diagnostic a stărilor precanceroase gastrice morfologic schimbate.</li><li><b>Autori:</b> Adriana Botezatu, Viorel Istrate, Doina Barba, Gheorghe Țurcanu, Ecaterina Luca, Cătălina Ursu, Alla Zlatovcena, Natalia Antonova, Nicolae Bodrug.</li><li><b>Numărul invenției:</b> s 2020 0115 din 21.09.2020.</li><li><b>Unde și când a fost implementată:</b> USMF „Nicolae Testemițanu” din RM, Disciplina de Geriatrie și Medicina Muncii, 10 septembrie 2019.</li><li><b>Eficacitatea implementării:</b> Determinarea valorilor serici micșorați ai pepsinogenului (PGI) și a raportului PGI/PGII a stabilit un prognostic negativ la pacienții cu gastrită cronică atrofică, ceea ce a impus o supraveghere minuțioasă a pacienților și stabilirea unei tactici corespunzătoare de tratament. De asemenea, a fost stabilită valoarea predictivă a PGI și a raportului PGI/PGII pentru o severitate mai crescută a bolii la pacienții cu gastrită cronică atrofică și stratificarea riscului de apariție a cancerului gastric.</li><li><b>Rezultate:</b> Diagnosticarea gastritei cronice atrofice a permis stabilirea evoluției bolii și supravegherii pacienților, cu monitorizarea răspunsului la tratament, ceea ce va minimaliza riscul de apariție a cancerului gastric.</li></ol> <p style="text-align: center;"><i>Prezenta cerere de brevet de invenție este implementată conform descrierii în revendicare.</i></p> <p><b>Șef Disciplina de geriatrie și medicină a muncii, prof univ., dr. hab. șt. med.</b></p> <p style="text-align: center;"> (semnătura)</p> <p style="text-align: right;"><b>Nicolae Bodrug</b></p> <p><b>Șef Departament Cercetare, conf. univ., dr. hab. șt. med.</b></p> <p style="text-align: center;"> (semnătura)</p> <p style="text-align: right;"><b>Elena Raevschi</b></p> <p></p>		



APROB

Director General al IMSP Spitalul  
Clinic al Ministerului  
Sănătății Muncii și Protecției Sociale

Țurcanu Gheorghe

24 februarie 2020

ACT nr. 3

DE IMPLEMENTARE A INVENȚIEI  
(în practică)

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare:** Metodă de diagnostic a stărilor precanceroase gastrice morfologic schimbate.
- 2. Autori:** Adriana Botezatu, Viorel Istrate, Doina Barba, Gheorghe Țurcanu, Ecaterina Luca, Cătălina Ursu, Alla Zlatovcena, Natalia Antonova, Nicolae Bodrug.
- 3. Numărul invenției:** Nr. depozit: s 2020 0115 Data depozit: 2020.09.21
- 4. Unde și când a fost implementată:** Secția Boli Interne, IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății Muncii și Protecției Sociale, 10 septembrie 2019.
- 5. Eficacitatea implementării:** Confirmarea diagnosticului de gastrită cronică atrofică cu/fără metaplazie intestinală și/sau displazie, a permis diferențierea certă a patologiilor cu risc crescut de apariție a cancerului gastric.
- 6. Rezultatele:** Evaluarea și monitorizarea pacienților cu gastrită cronică atrofică prin chestionare și utilizarea testului serologic a permis stratificarea acestora după riscul de avansare a patologiei către cancerogeneză și stabilirea tacticii corespunzătoare de tratament.

*Prezenta cerere de invenție este implementată conform descrierii în revendicare.*

Responsabili pentru implementarea în practică:

Șef Disciplina de geriatrie și  
medicină a muncii, prof univ.,  
dr. hab. șt. med.

Șef secție interimar, Secția Boli Interne  
a IMSP SC MS Mși PS

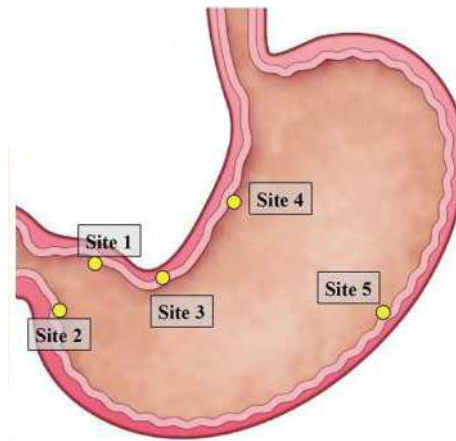
(semnătura)

Nicolae Bodrug

(semnătura)

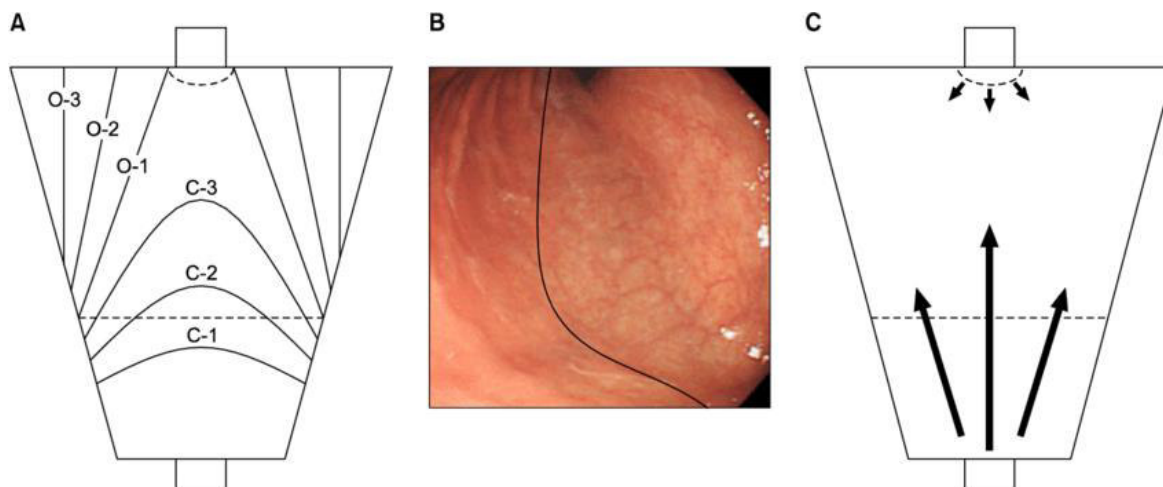
Surguci Aurelia

Anexa 3. Protocolul de biopsiere a clasificării OLGA/OLGIM [40, 232].



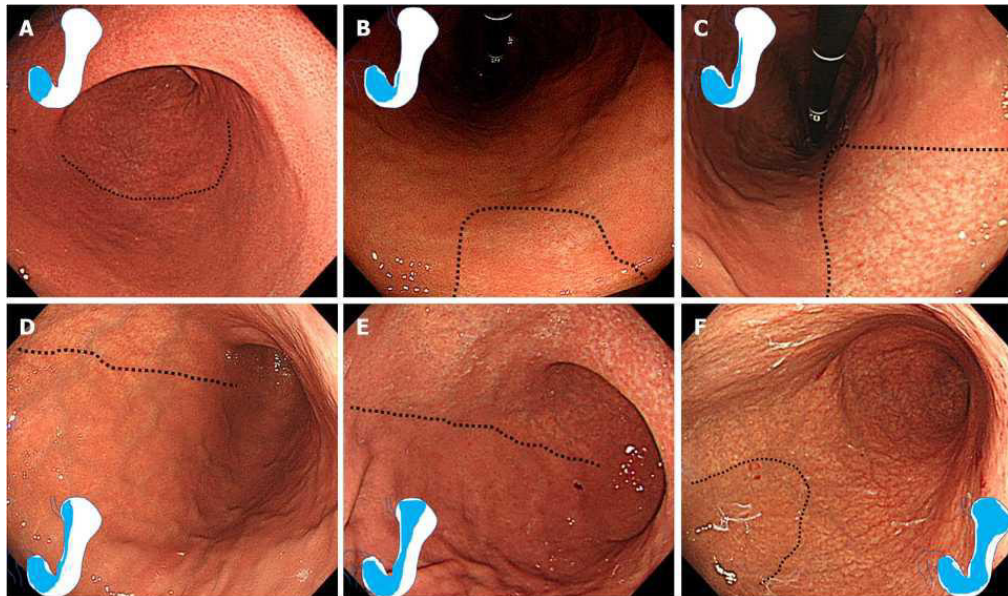
**Notă:** clasificarea OLGA/OLGIM recomandă cel puțin cinci probe de biopsie: 2 bioptate din antrum: un fragment de pe mica curbură (1) și un fragment de pe marea curbură (2), ambele la 2-3 cm de la nivelul pilorului; 1 bioptat din zona de tranziție corp-antru din incizura angulară (3); 2 bioptate din corpul gastric: un fragment de pe mica curbură la 4 cm proximal de incizura angulară (4) și un fragment de pe porțiunea medie a curburii mari la aproximativ 8 cm de la cardia (5).

**Anexa 4. Clasificarea endoscopică a gastritei cronice atrofice  
după Kimura-Takemoto [152, 159, 160, 211]**



**Notă:** Sistemul de clasificare Kimura-Takemoto pentru stadializarea anatomopatologică și endoscopică a GCA. (A) – în baza localizării frontierei atrofice endoscopice, AMG constă din 2 tipuri principale: C - tip închis (bordura atrofică se află pe mica curbura a stomacului) și O - tip deschis (bordura atrofică se extinde de-a lungul pereților anterior și posterior ale stomacului). În tipul C1 modificările atrofice nu sunt vizibile în corp și sunt vizibile numai în antru. În tipurile C2 și C3 bordura atrofiei se află pe curbura mică în porțiunea inferioară și superioară a corpului gastric, respectiv. În tipul O1 granița atrofică se află între curba mică și peretele anterior al corpului gastric, în O2 modificările atrofice se întind pe peretele anterior, iar în O3 limita se află între peretele anterior și curbura mare. Există trei grade de GCA endoscopică: severă (O2-O3), moderată (C3-O1) și ușoară (C1-C2).

(B) – limita AMG este denumită linia F, (C) – progresarea AMG de la antrul gastric de-a lungul corpului gastric cu curbura mică.



*Notă: Imagini endoscopice ale clasificării GCA după Kimura-Takemoto. Frontierele atrofice sunt indicate printr-o linie punctată. A – C1 (atrofia este limitată la antru); B – C2 (atrofie este limitată la o zonă minoră pe curbura mică a corpului gastric); C – C3 (atrofie într-o zonă majoră a curburii mici a corpului gastric, dar nu se extinde dincolo de cardia); D – O1 (atrofia se extinde dincolo de cardia la fundul gastric, frontiera atrofică în corpul gastric se află între curbura și peretele gastric anterior); E – O2 (frontiera atrofică în corpul gastric se află pe peretele anterior); F – O3 (atrofie este larg răspândită cu frontiera atrofică între peretele anterior și curbura mare).*

Anexa 5. Scala vizuală a clasificării OLGA a gastritelor cronice [25]

Scorul de atrofie Biopsie din antrul gastric (include incizura angulară)	Scorul de atrofie Biopsie din corpul gastric			
	Lipsa atrofiei Scor 0	Atrofie ușoară Scor 1	Atrofie moderată Scor 2	Atrofie severă Scor 3
Lipsa atrofiei (scor 0)	Stadiu 0	Stadiu I	Stadiu II	Stadiu II
Atrofie ușoară (scor 1)	Stadiu I	Stadiu I	Stadiu II	Stadiu III
Atrofie moderată (scor 2)	Stadiu II	Stadiu II	Stadiu III	Stadiu IV
Atrofie severă (scor 3)	Stadiu III	Stadiu III	Stadiu IV	Stadiu IV

**Notă:** Pentru fiecare probă de biopsie (indiferent de zona din care provine) atrofia este notată pe o scară cu patru niveluri: scor 0 – lipsa atrofiei în oricare din speci­menele de biopsie obținute din același compartiment (0%), scor 1 – atrofia implică 1-30% din speci­menele de biopsie obținute din același compartiment, scor 2 – atrofia implică 31-60% din speci­menele de biopsie obținute din același compartiment, scor 3 – atrofia implică >60% din speci­menele de biopsie obținute din același compartiment. Scorul general de atrofie este evaluat în 3 speci­mene de biopsie obținute din antrum (2) și din incizura angulară (1) și în 2 speci­mene de biopsie obținute din corp (mucoasa oxintică).

Stadiile III-IV – risc înalt pentru cancer, stadiile 0-II – risc scăzut pentru cancer.

Anexa 6. Scala vizuală a clasificării OLGIM a gastritelor cronice [25]

Scorul MI Biopsie din antrul gastric (include incizura angulară)	Scorul MI Biopsie din corpul gastric			
	Lipsa MI Scor 0	MI ușoară Scor 1	MI moderată Scor 2	MI severă Scor 3
Lipsa MI (scor 0)	Stadiu 0	Stadiu I	Stadiu II	Stadiu II
MI ușoară (scor 1)	Stadiu I	Stadiu I	Stadiu II	Stadiu III
MI moderată (scor 2)	Stadiu II	Stadiu II	Stadiu III	Stadiu IV
MI severă (scor 3)	Stadiu III	Stadiu III	Stadiu IV	Stadiu IV

**Notă:** Pentru fiecare probă de biopsie (indiferent de zona din care provine) MI este notată pe o scară cu patru niveluri: scor 0 – lipsa MI în oricare din speciemenle de biopsie obținute din același compartiment (0%), scor 1 – MI implică 1-30% din speciemenle de biopsie obținute din același compartiment, scor 2 – MI implică 31-60% din speciemenle de biopsie obținute din același compartiment, scor 3 – MI implică >60% din speciemenle de biopsie obținute din același compartiment. Scorul general de MI este evaluat în 3 speciemenle de biopsie obținute din antrum (2) și din incizura angulară (1) și în 2 speciemenle de biopsie obținute din corp (mucoasa oxintică).

Stadiile III-IV – risc înalt pentru cancer, stadiile 0-II – risc scăzut pentru cancer.

## 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 Adriana** Gastrita cronică atrofică: specificul evoluției și a patternului foveolar la vârstnici. Zilele USMF "Nicolae Testemițanu", octombrie, 2017.
    18. **Botezatu Adriana** Actualități în leziunile precanceroase gastrice, Chișinău, 24-25 octombrie 2017, Congresul III de Medicină Internă.

19. **Botezatu Adriana** Actualități în gastrita atrofică ca leziune precanceroasă gastrică. Zilele USMF "Nicolae Testemițanu", octombrie, 2018.
  20. **Botezatu Adriana** Elucidarea manifestărilor clinice, serologice și morfologice la pacienții cu gastrita cronică atrofică. Zilele USMF "Nicolae Testemițanu" octombrie, 2019.
  21. **Botezatu Adriana** 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 Adriana**, Bodrug Nicolae Aspecte contemporane în gastrita cronică atrofică. Zilele USMF "Nicolae Testemițanu", octombrie 2017
      - **Participare la foruri științifice naționale și internaționale:**
        1. The XXXII National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Târgu-Mureș, România, 14-16 iunie 2012
        2. Al XXXV-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Iași, România, 10-13 iunie 2015
        3. Al XXXVI-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Cluj-Napoca, România, 8-11 iunie 2016
        4. Al XXXVII-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, București, România, 22-24 iunie 2017
        5. Congresul III de Medicină Internă cu participare internațională, Chișinău, Republica Moldova, 24-25 octombrie 2017
        6. Conferința Zilele Medicale Synevo ediția 2017, Chișinău, Republica Moldova, 24 noiembrie 2017
        7. Simpozionul Științific cu participare internațională dedicat Zilei Mondiale a Sănătății Digestive Chișinău, Republica Moldova, 29 mai 2019
        8. Simpozionul Centenarul Medicinii Interne Românești la Cluj, Cluj-Napoca, România, 25-26 octombrie 2019
        9. Reuniunea Societății Române de Neurogastroenterologie, Iași, România, 07-09 noiembrie 2019.

## **DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII**

Subsemnatul, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

**BOTEZATU Adriana**

---

15.02.2021