

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU"**

**Botezatu Adriana, Istrate Viorel,
Antoci Elmira, Bodrug Nicolae**

**GASTRITA CRONICĂ ATROFICĂ
DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT**

CHIȘINĂU, 2023

0

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU"**

**Botezatu Adriana, Istrate Viorel,
Antoci Elmira, Bodrug Nicolae**

**GASTRITA CRONICĂ ATROFICĂ
DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT**

CHIȘINĂU
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2023

Aprobat la Consiliul de Management al Calității USMF *Nicolae Testemițanu*
proces verbal nr. 2/12 din 23.02.23

Autori: *Botezatu Adriana*, dr. șt. med, conf. univ.
Istrate Viorel, dr. șt. med .conf. univ.
Antoci Elmira, doctorand
Bodrug Nicolae, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Recenzenți: *Tcaciuc Eugen*, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Turcanu Adela, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Redactor: In redacția autorului

Monografia dată are la bază analiza detaliată a progreselor științifice în diagnosticul, în tratamentul și în profilaxia gastritei cronice atrofice, este doar o încercare modestă de evidențiere a noțiunilor contemporane de clasificare, de epidemiologie, de fiziopatologie, de simptomatologie și a metodelor moderne de diagnostic precoce și de tratament a gastritei cronice atrofice.

Monografia este alcătuită din două compartimente: general și special. În partea generală sunt prezentate date generale despre gastrita cronică atrofică.

În compartimentul special sunt expuse manifestările clinico-paraclinice la pacienții cu gastrită cronică atrofică în funcție de tipul morfologic al leziunii (gastrită cronică atrofică fără metaplazie intestinală gastrică și fără displazia epitelului mucoasei gastrice; gastrită cronică atrofică cu metaplazie intestinală gastrică; gastrită cronică atrofică cu displazia epitelului mucoasei gastrice), și analiza comparativă a particularităților clinice și serologice în subloturile de studiu.

Monografia este destinată atât medicilor gastroenterologi, cât și medicilor de alte specialități (interniști, oncologi, medici de familie), studenți și rezidenți.

**DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII
DIN REPUBLICA MOLDOVA**

Gastrita cronică atrofică: diagnostic și tratament/ Botezatu Adriana, Istrate Viorel, Antoci Elmira, Bodrug Nicolae; Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – Chișinău: CEP *Medicina*, 2023. – 164 p.: fig. color, tab.

Bibliogr.: p. 156-163 (88 tit.). – În red. aut. – 50 ex.

ISBN 978-9975-82-333-3.

616.33-002-07-08

G 23

© CEP *Medicina*, 2023

ISBN 978-9975-82-333-3

© Botezatu Adriana, Istrate Viorel, ș.a. 2023

CUPRINS

LISTA	
ABREVIERILOR.....	4
INTRODUCERE.....	5
....	
PARTEA	
GENERALĂ.....	7
1. ASPECTE TOPOGRAFICE, HISTOLOGICE ȘI FUNCȚIONALE	
ALE	
STOMACULUI.....	7
2. DEFINIȚIA, CLASIFICAREA ȘI EPIDEMIOLOGIA	
GASTRITEI CRONICE	
ATROFICE.....	9
3. FIZIOPATOLOGIA ȘI SIMPTOMATOLOGIA GASTRITEI	
CRONICE	
ATROFICE.....	24
4. ASPECTELE ENDOSCOPICE ALE GASTRITEI CRONICE	
ATROFICE.....	32
....	
5. MODIFICĂRILE MOLECULARE ÎN LEZIUNILE	
PRECANCEROASE	
GASTRICE.....	43
6. MANAGEMENTUL MODERN AL PACIENȚILOR CU	
GASTRITĂ CRONICĂ	
ATROFICĂ.....	55
PARTEA	
SPECIALĂ.....	67
7. MANIFESTĂRILE CLINICO-PARACLINICE ÎNREGISTRATE	
LA PACIENȚII CU GASTRITĂ CRONICĂ ATROFICĂ ÎN	
FUNCȚIE DE TIPUL MORFOLOGIC AL	
LEZIUNII.....	71
7.1. Particularitățile clinice, serologice și morfologice la pacienții cu	
gastrită cronică atrofică, fără metaplazie intestinală gastrică și fără	
displazia epitelului mucoasei gastrice (sublotul	
1).....	71

7.2. Particularitățile clinice, serologice și morfologice la pacienții cu gastrită cronică atrofică și cu metaplazie intestinală gastrică (sublotul 2)..	81
7.3. Particularitățile clinice, serologice și morfologice la pacienții cu gastrită cronică atrofică și cu displazia epitelului mucoasei gastrice (sublotul 3).....	92
7.4. Analiza comparativă a particularităților clinice și serologice ale gastritei cronice atrofice în funcție de tipul morfologic.....	10 4
8. SINTEZA REZULTATELOR	12
OBȚINUTE.....	9
CONCLUZII	15
GENERALE.....	2
RECOMANDĂRI	15
PRACTICE.....	4
BIBLIOGRAFIE	15
SELECTIVĂ.....	6

LISTA ABREVIERILOR

AMG	-	atrofia mucoasei gastrice
APCA	-	anticorpi anticelule parietale gastrice
CG	-	cancer gastric
DEG	-	displazie a epitelului gastric
EDS		endoscopie digestivă superioară
FR	-	factori de risc
G-17	-	gastrina 17
GCA	-	gastrită cronică atrofică
HGD		displazia epitelului mucoasei gastrice de grad sever
HP	-	<i>Helicobacter pylori</i>
HP-IgG	-	anticorpi <i>Helicobacter pylori</i> IgG
IMSP	-	Instituția Medico-Sanitară Publică
IP USMF	-	Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
iNOS	-	sintaza inductibilă a oxidului nitric

IPP	- inhibitori ai pompei de protoni
LGD	- displazie a epitelului mucoasei gastrice de grad ușor
MI	- metaplazie intestinală
MIG	- metaplazie intestinală gastrică
NO	- oxid nitric
NPV	- valoare predictivă negativă
OLGA	- <i>Operative Link on Gastritis Assessment</i>
OLGIM	- <i>Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment</i>
PG	- pepsinogen
PGR	- raportul PG-I/II
PPV	- valoare predictivă pozitivă
SNP	- Polimorfismul uninucleotidic (<i>single-nucleotide polymorphism</i>)
SPEM	- polipeptid spasmolitic ce exprimă metaplazia
SRA	- specii reactive de azot
SRO	- specii reactive de oxigen

INTRODUCERE

În sec. XXI, deși incidența CG a scăzut semnificativ, în special în țările occidentale, parțial din cauza eradicării și reducerii prevalenței HP, maladia rămâne una dintre principalele cauze de deces prin cancer la nivel mondial. În cele mai recente statistici globale de cancer, maladia se află pe locul cinci după incidență (8 % din numărul total de cancere) și reprezintă a 2- a 3-a cauză de deces prin cancer la ambele sexe (10 % din totalul deceselor cauzate de neoplazii). În România, cancerul gastric este a 6-a localizare malignă la ambele sexe, cu o incidență de 5,2 %. CG dezvoltă doar 1-3 % dintre persoanele infectate cu HP.

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 lumii. Din acest motiv, decelarea grupurilor de risc pentru dezvoltarea CG (pacienții cu leziuni precanceroase – GCA, MIG, DEG) și supravegherea atentă a acestora

este o prioritate în creșterea ratei depistării precoce și, implicit, a scăderii mortalității și a morbidității, secundare acestei patologii. Diagnosticul precoce al CG are un prognostic favorabil după rezecția endoscopică (rezecția endoscopică de mucoasă sau disecția endoscopică de sub mucoasă), ratele de supraviețuire de 5 ani atingând 90-95 % la nivel global.

EDS cu prelevarea probelor bioptice este „standardul de aur” în diagnosticul CG și al leziunilor gastrice precanceroase. Utilizarea acestei metode pentru screeningul la nivel populațional este limitată din cauza invazivității și costului, însă pentru pacienții cu risc crescut de a dezvolta CG rămâne singura strategie disponibilă. Programele endoscopice extensive au arătat eficacitate în țările cu prevalență înaltă a CG. Astfel, în Japonia, evaluarea endoscopică a crescut cu circa 50 % rata de rezecție în stadiu incipient, reducând astfel mortalitatea prin CG cu 47 %. În regiunile cu incidență scăzută a CG, screeningul endoscopic nu este rentabil, fiind recomandat screeningul în trepte sau individualizat, în funcție de prevalența FR ai CG.

Informațiile consistente indică că GCA este singurul și cel mai puternic predictor al debutului MIG și a CG de tip intestinal. MIG este considerată „teren de cancerizare” în mucoasa gastrică, iar glandele intestinale substratul celular pe care se dezvoltă DEG (definită în prezent conform clasificării de la Viena ca neoplazie intraepitelială sau neoplazie gastrică neinvazivă). Așadar, MIG este un precursor al DEG de grad scăzut care se poate transforma în DEG de grad înalt și carcinom gastric.

Diagnosticarea precoce a leziunilor gastrice precanceroase 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. 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 de tratament.

Testarea serică a PG, în primul rând combinația concentrației PG-I și a valorii PGR, este un biomarker neinvaziv ce reflectă starea morfologică și funcțională (secretoare) a mucoasei gastrice, prezice GCA și neoplasmul gastric. Deși au fost sugerate diverse valori, $PG-I \leq 70$ ng/ml și $PGR \leq 3$ au fost acceptate pe scară largă în calitate de predictor ai GCA sau ai CG. Testarea serică a PG și o combinație a PG, G-17 și HP-IgG sunt instrumente de screening fiabile neinvazive, denumite și „biopsie gastrică serologică”, pentru detectarea pacienților cu risc crescut de GCA

care vor beneficia în primul rând de examen endoscopic cu biopsii și examen histologic.

Multe aspecte ale GCA rămân neelucidate, inclusiv: definirea mai exactă a sindromului clinic și a grupurilor clinice aferente asociate cu GCA; precizarea criteriilor de diagnostic specifice pentru GCA multifocală asociată infecției cu HP; evaluarea prevalenței GCA, în special cu localizare în corpul gastric deoarece prezintă un risc mai mare de dezvoltare neoplazică; elucidarea esenței managementului optim al deficiențelor de micronutrienți asociate cu GCA; definitivarea managementului optim al simptomelor dispeptice asociate cu GCA; stratificarea pacienților care prezintă FR (istoric familial pentru CG, patern autoimun, MIG, OLGA/OLGIM III-IV), asociați cu complicații neoplazice pe termen lung, pentru a optimiza și a limita sarcina supravegherii endoscopice.

Până în prezent nu au fost soluționate prezentarea clinică a GCA asociată infecției cu HP, corectitudinea și performanța testelor serologice, a căror eficacitate în depistarea AMG rămâne controversată.

PARTEA GENERALĂ

1. ASPECTE TOPOGRAFICE, HISTOLOGICE ȘI FUNCȚIONALE ALE STOMACULUI

Mucoasa corpului gastric (mucoasa oxintică, structurată în pliuri gastrice) este formată superficial din invaginări spre *lamina propria* (cripte gastrice) în care epiteliul columnar secretor de mucus trece în celule parietale, responsabile de secreția acidului clorhidric, în celule enterocromafine, secretoare de histamină, și în celule principale, secretoare de pepsină și de factor intrinsec. Mucoasa oxintică trece treptat în zona antrală, în formă de pâlnie, a stomacului distal, diferențiindu-se în mucoasa antrală și pilorică. În mucoasa antrală, celulele parietale și cele principale sunt rare, iar mucoasa pilorică constă din glande tubulare spiralate secretoare de mucus

și dintr-o populație de celule endocrine (celulele G care secretă gastrină și celulele D secretoare de somatostatină), cu roluri esențiale în reglarea secreției acide. În regiunea proximală a stomacului (cardia), mucoasa oxintică se unește cu epiteliul scuamos esofagian (figura 1, color).

Epiteliul gastric este rezistent la acid și la sucurile digestive, și repară rapid orice leziuni, indiferent dacă sunt chimice (de exemplu, AINS), fizice (biopsie) sau inflamatoare. Zonele, care nu conțin mucoasă gastrică nativă, sunt expresia morfologică și funcțională a GCA.

Celulele gastrice secretă pepsină, principala enzimă (endopeptidază) prezentă în sucul gastric și implicată în digestia proteinelor, într-o formă inactivă (proenzimă sau zimogen) – pepsinogen. Secreția pepsinogenilor (PG-I și PG-II) este stimulată de acetilcolină, de gastrină și de pH-ul scăzut al sucului gastric, iar somatostatina, hormon secretat de celulele D din duoden și din antrul gastric, inhibă secreția lor. PG-I este secretat exclusiv de celulele principale ale glandelor fundice și ale corpului gastric (glandele oxintice), iar PG-II de glandele pilorice din antrul gastric și de mucoasa duodenală proximală (glandele Brunner). În circulația sangvină pătrund și sunt detectați în ser doar 1 % din PG secretați în lumenul gastric.

PG se activează în cavitatea stomacului sub acțiunea acidului clorhidric, transformându-se în pepsină, iar pH-ului optim pentru activitatea pepsinei este 1,5-2.

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 creșterea motilității 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 și starea funcțională (secretoare) a mucoasei gastrice, și a prognoza dezvoltarea CG.

Capacitatea de secreție a mucoasei gastrice este integră când nu există infecție acută cu HP sau inflamație. Nivelul seric al PG-I și al PGR scade în GCA a corpului gastric și în GCA multifocală. Această reducere este progresivă și corelează strâns cu extinderea atrofiei și cu severitatea gastritei.

Elevarea nivelului PG-II reflectă inflamația mucoasei, cele mai mari valori fiind detectate în gastrita neatrofică asociată infecției cu HP.

Valorile G-17 sunt cele mai mari în GCA corporală, determinată de hipoclorhidrie și de aclorhidrie, precum și în cazurile când producția de acid clorhidric 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 corporală și antrală, conținutul de PG-I, de PG-II și de G-17 sunt substanțial reduse, iar nivelul seric scăzut al G-17, în combinație cu HP-IgG pozitiv, indică prezența GCA antrale. Astfel, din cauza sensibilității scăzute a testului G-17 nu este recomandată folosirea separată a nivelului seric al G-17 pentru screeningul de detectare a GCA antrale, dar numai în asocieri cu PG și cu HP-IgG.

Așadar, pierderea celulelor glandulare din mucoasa gastrică în GCA induce modificări funcționale semnificative. Atrofia în antrul gastric reduce secreția de G-17, iar în corpul gastric scade nivelul PG-I și al PGR. Nivelul PG-II, 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 G-17.

2. DEFINIȚIA, CLASIFICAREA ȘI EPIDEMIOLOGIA GASTRITEI CRONICE ATROFICE (GCA)

Definiție. GCA este o afecțiune inflamatoare cronică caracterizată de pierderea structurilor glandulare gastrice. 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 metaplazică a glandelor native cu glande cu aranjament celular ectopic (metaplazie intestinală și/sau metaplazie pseudopilorică – GCA prin substituție).

Atrofia gastrică apare ca rezultat al proceselor autoimune în mucoasa gastrică și al persistenței îndelungate a HP.

MIG 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 dimensiuni, în formă și în orientare a celulelor epiteliale) fără invazie în profunzime, (2) pierderea angajamentului epitelial nativ și (3) arhitectură glandulară dezorganizată.

Clasificare. De-a lungul timpului, abordarea diagnosticului și clasificarea GC au evoluat de la simplele modele descriptive *ABC* și *Sydney* până la sistemele de stadializare actuale *OLGA* și *OLGIM*, care oferă și o imagine a riscului de evoluție către patologii mai grave. Expunem succint și în ordine cronologică principalele clasificări ale gastritelor cronice.

1. Sistemul ABC. Inițial, pentru clasificarea gastritelor cronice s-a folosit clasificarea *Whitehead*, publicată în 1972. Conform acestei clasificări, gastritele se împart în tipuri distincte în funcție de felul leziunilor endoscopice și de localizarea lor, precum și de prezența MIG. Astfel, tipul A indică prezența leziunilor atrofice la nivelul corpului gastric, tipul B – leziuni atrofice în antru, tipul AB – leziuni atrofice cu localizare multifocală, tipul C – gastrite chimice, reactive, limfocitare. Marele dezavantaj al acestei clasificări este faptul că subtipurile reprezintă entități distincte, fără a se raporta întotdeauna la același sistem de referință.

2. Clasificarea gastritelor autoimune. Din necesitatea de a îmbunătăți practica clinică, sistemul *ABC* a fost înlocuit, în 1973, cu sistemul propus de Strickland-Mackay. Autorii acestui sistem au clasificat gastritele în funcție de leziunile identificate la nivel corpului și antrului gastric, la care se studia tipul histologic al mucoasei, prezența APCA și nivelurile serice ale gastrinei. Conform acestor criterii se disting gastrite de tipul A, de origine autoimună cu prezența anticorpilor către celulele parietale gastrice (APCA), și de tipul B, nonautoimune, fără prezența APCA. Gastrita de tip B este cunoscută ca o consecință a gastritei asociate infecției cu HP.

În 1975, Glass și Pitchumoni au completat sistemul propus de Strickland-Mackay cu încă două tipuri de gastrite autoimune: tipul AB –

anemie pernicioasă, și tipul AB – nonanemie pernicioasă. În ambele tipuri, corpul și antrul prezintă modificări histologice. Aceste tipuri de gastrite autoimune au fost separate în urma constatării că leziunile gastrice identificate nu corelează neapărat cu prezența sau cu absența strictă a APCA.

3. Clasificarea Sydney. De-a lungul anilor au fost propuse o serie de clasificări ale gastritelor pe baza criteriilor clinice, topografice, funcționale, imunologice, endoscopice, radiologice și etiologice. După descoperirea, în 1982, a bacteriei *Helicobacter pylori* și a repercusiunilor acestei infecții asupra peretelui gastric, clasificările anterioare au fost revizuite pentru unificarea tuturor criteriilor de diagnostic. În 1990, un grup de specialiști în gastroenterologie au prezentat la Congresul Mondial de Gastroenterologie de la Sydney (Australia) *Sistemul Sydney de Clasificare a Gastritelor*. Această clasificare a făcut posibilă evaluarea combinată a parametrilor histologici, topografici și etiopatogenici la stabilirea diagnosticului util clinic. Clasificarea Sydney cuprinde două compartimente – histologic și endoscopic, între care nu există o corelație perfectă.

Conform clasificării Sydney, diagnosticul de gastrită trebuie formulat pe baza a patru criterii: semne macroscopice, detectate prin endoscopie și topografie (localizarea procesului patologic), morfologia (semne histologice identificate în studiul specimenelor de biopsie) și etiologia leziunii (factorii etiologici probabili). Această clasificare a evidențiat noi factori etiologici și, respectiv, noi tipuri de gastrite și a făcut posibilă adaptarea tratamentului în funcție de acești factori.

Importanța patogenetică are, în primul rând, diferențierea dintre gastrita asociată și cea neasociată cu infecția *HP*. Gastrita asociată cu *HP* este divizată în funcție de tipul și de localizarea modificărilor morfologice. Gastrita neasociată cu *HP* poate fi diferențiată în: autoimună, indusă chimic, *ex-HP* și o serie de forme speciale de gastrită.

Clasificarea Sydney recomandă ca aceleași categorii de clasificare a gastritelor (*ușoară, moderată și severă*) să fie utilizate pentru variabilele histologice și cele endoscopice.

4. Versiunea actualizată Houston a clasificării Sydney. Clasificarea Sydney a fost revizuită și îmbunătățită în 1994 prin actualizarea

Houston. Aceasta a luat în considerare fiecare caracteristică patologică relevantă: densitatea *HP*, intensitatea inflamației (infiltrarea cu neutrofile și mononucleare), atrofia mucoasei gastrice (AMG) în antrul și în corpul gastric, prezența sau lipsa MIG. Printre avantajele actualizării Houston se numără denumirea exactă a tipului de gastrită, nu doar simpla divizare în gastrită atrofică și nonatrofică conform clasificării Sydney, efectuarea biopsiilor din corpul și din antrul gastric, numai că nu de pe fețele gastrice anterioară și posterioară, dar de la nivelul curburilor, și a unei biopsii de la nivelul incizurii angulare, și o scală analoagă vizuală pentru a facilita gradarea caracteristicilor individuale în ușoare, moderate sau severe.

Leziunile premaligne ale stomacului pot fi distribuite inegal, iar cele mai timpurii și mai avansate apar în incizura angulară sau în vecinătatea acesteia. Clasificarea Sydney recomandă câte două biopsii din antru și din corpul gastric, prelevate în timpul EDS, iar actualizarea Houston recomandă o biopsie suplimentară din incizura angulară.

Astfel, clasificarea Sydney cu actualizarea Houston, acceptată și utilizată pe scară largă la nivel internațional, recomandă prelevarea a cel puțin cinci biopate: două din antrul gastric (de pe curbura mică și curbura mare, ambele la 2-3 cm de la nivelul pilorului), unul din zona de tranziție corp – antru, din incizura angulară și două din corpul gastric (unul de pe curbura mică, la 4 cm proximal de incizura angulară, și unul de pe porțiunea medie a curburii mari, la aproximativ 8 cm de la cardia). Biopate trebuie recoltate și din orice leziune macroscopică (ulcer, eroziune sau zonă deprimată etc.). Acest mod de eșantionare oferă cel mai bun randament de diagnostic pentru identificarea pacienților cu leziuni premaligne, asigură o prezentare generală mai bună a severității și a distribuției acestor leziuni, precum și a clasificării histopatologice a anomaliilor individuale (inflamație, AMG, MIG).

Analiza histopatologică a pieselor de biopsie include cinci parametri: AMG, MIG, prezența celulelor neutrofile, a celulelor mononucleare și a *HP*.

Gastritele pot fi clasificate în *acute* și *cronice*. Cele cronice se subdivizează în nonatrofice, atrofice și tipuri speciale (chimice, cauzate de radiații, limfocitare, neinfecțioase, eozinofilice ș.a.). Categoriile GCA *ușoară*, *moderată* și *severă*, conform clasificării Sydney actualizate, se

subdivizează în alte două subcategorii pe baza scalei de la 1 la 6: 1-2 (GCA ușoară), 3-4 (GCA moderată) și 5-6 (GCA severă). Pentru gradul 1 sunt caracteristice câteva glande gastrice focale pierdute sau înlocuite cu epiteliu de tip intestinal; pentru gradul 2 – zone mici de glande gastrice dispărute sau înlocuite cu epiteliu de tip intestinal; pentru gradul 3 – pierderea sau înlocuirea cu epiteliu de tip intestinal până la 25 % dintre glandele gastrice; pentru gradul 4 – pierderea sau înlocuirea cu epiteliu de tip intestinal a 25-50 % dintre glandele gastrice; pentru gradul 5 – pierderea sau înlocuirea cu epiteliu de tip intestinal a peste 50 % dintre glandele gastrice; pentru gradul 6 – păstrarea doar a câtorva zone de glande gastrice native.

5. Clasificarea endoscopică Kimura-Takemoto este utilizată pe larg în Japonia pentru a identifica frontiera atrofică, folosind endoscopia convențională cu lumină albă. În funcție de localizarea frontierei atrofice endoscopice se disting două tipuri principale de AMG: C – tip *închis* (bordura atrofică se află pe curbura gastrică mică), O – tip *deschis* (bordura atrofică se extinde de-a lungul pereților gastrici anterior și posterior). În tipul C1, modificările atrofice sunt vizibile numai în antru (figura 2 A, color). În tipurile C2 și C3, bordura atrofiei se află, respectiv, pe curbura mică, în porțiunile inferioară și superioară ale corpului gastric (figura 2 B, C, color). În tipul O1, frontiera atrofică se află între curbura mică și perețele anterior al corpului gastric (figura 2 D, color); în tipul O2, modificările atrofice se întind pe perețele anterior (figura 2 E, color), iar în tipul O3 frontiera atrofică se află între perețele anterior și curbura mare (figura 2 F, color).

Conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, există trei grade de GCA endoscopică: ușoară (C1-C2), moderată (C3-O1) și severă (O2-O3) (figura 3 A, color). Limita AMG este denumită linia F (figura 3 B, color), iar AMG progresează de la antrul gastric, de-a lungul corpului gastric pe curbura mică (figura 3 C, color).

Stadializarea endoscopică Kimura-Takemoto a GCA a fost bine corelată cu evaluarea histologică conform clasificării Sydney actualizate, cu clasificarea OLGA și cu nivelul seric de pepsinogene în cazul AMG. GCA moderat-severă a fost semnificativ corelată cu clasificarea OLGA în stadiile III-IV și cu MIG extinsă.

Scorul clasificării Kyoto

Clasificarea Kyoto	Scor		
Atrofia mucoasei gastrice (conform clasificării Kimura-Takemoto)	0	Lipsește	C0-C1
	1	Ușoară	C2-C3
	2	Severă	O1-O3
Metaplazia intestinală gastrică	0	Lipsește	Lipsește
	1	Ușoară	În antrul gastric
	2	Severă	Până la corpul gastric
Pliuri gastrice îngroșate	0	Negativ	Lățimea pliului gastric <5 mm
	1	Pozitiv	Lățimea pliului gastric ≥5 mm
Nodularitate	0	Negativ	Nodulii lipsesc
	1	Pozitiv	Noduli mici în antrul gastric
Eritem difuz	0	Negativ	Lipsește
	1	Ușor	Transluciditate ușoară a venelor colectoare în corpul gastric
	2	Sever	Transluciditate severă a venelor colectoare în corpul gastric
Scorul Kyoto	0-8		

Astfel, clasificarea Kimura-Takemoto poate fi utilizată pe scară largă în practica zilnică ca instrument preliminar pentru identificarea persoanelor cu risc crescut de CG.

6. Clasificarea endoscopică Kyoto a fost elaborată pe baza caracteristicilor endoscopice, asociate infecției cu *HP*, pentru diagnosticarea infecției cu *HP* și identificarea factorilor de risc ai carcinomului gastric. Această clasificare include 19 semne endoscopice care separă pacienții în trei grupe: pacienți fără infecție cu *HP* (nongastrită), pacienți cu infecție curentă cu *HP* (gastrită activă) și pacienți cu infecție *HP* în antecedente (gastrită inactivă). Scorul de clasificare Kyoto reprezintă suma scorurilor pentru cinci semne endoscopice de gastrită (AMG, MIG, pliuri gastrice îngroșate, nodularitate și eritem difuz cu sau fără aranjament regulat al venelor colectoare) și variază de la 0 la 8 (tabelul 1, figura 4, color). Scorul 0 indică lipsa infecției cu *HP*, scorul ≥ 2 – prezența infecției actuale cu *HP*, iar scorul ≥ 4 – riscul de CG.

Clasificarea Kyoto a adoptat clasificarea endoscopică a GCA propusă de Kimura-Takemoto. În clasificarea Kyoto, C0-C1 au obținut scorul atrofiei 0, C2-C3 – scorul 1, iar O1-O3 – scorul 2.

Clasificarea endoscopică Kyoto a gastritei este utilă pentru diagnosticarea infecției cu *HP*, fiind un predictor util al acestei infecții la pacienții cu titru negativ-înalt de anticorpi (3-9,9 U/mL). Scorurile pentru MIG și AMG, conform clasificării Kyoto, sunt utile clinic pentru identificarea pacienților cu risc crescut de CG în stadiu incipient, indiferent de prezența infecției cu *HP*.

7. Clasificarea OLGA. Cu toate că actualizarea Houston a clasificării Sydney este un „standard de aur” de diagnostic pentru gastroenterologi și anatomopatologi, dezavantajul major al acestei clasificări este lipsa unei stratificări a riscului de dezvoltare a cancerului gastric. Din acest motiv, în 2005, un grup internațional de experți-gastroenterologi și histopatologi au propus un sistem de stadializare a gastritei după forma histopatologică, ținând cont de riscul progresiv de transformare carcinogenă (clasificarea OLGA). Acest sistem are și riscul dezvoltării CG. Această metodă standardizată și validată, fiind o măsură histologică a severității și a extinderii topografice a AMG, stratifică și gradează severitatea și distribuția AMG (*tabelul 2*).

Calcularea stadiilor gastritei conform clasificării OLGA se realizează prin corelație între gradul de AMG și topografia acesteia, cu un scor de la 0 la 4, și ținând cont de riscul progresiv de transformare carcinogenă a AMG. Stadiul 0 semnifică lipsa atrofiei; stadiul 1 – atrofie ușoară în corp și/sau în antru; stadiul 2 – atrofie moderată în corp sau în antru; stadiul 3 – atrofie moderată în corp și în antru sau atrofie severă în corp sau în antru; stadiul IV – atrofie severă și/sau moderată în corp și/sau în antru. Beneficiile acestei stadializări a gastritei constau în informații sugestive cu privire la diagnosticul bolii, ce asigură personalizarea tratamentului.

Clasificarea OLGA permite detectarea și abordarea terapeutică a stadiilor III și IV de gastrită, a căror evoluție către malignitate este deja demonstrată. Rezultatele urmăririi pe termen lung a pacienților cu gastrită, a căror abordare terapeutică a fost făcută conform stadiului OLGA, indică realizarea unei prevenții eficiente.

Tabelul 2

Scala vizuală a clasificării OLGA a gastritelor cronice atrofici

<i>Scorul de atrofie Biopsie din antrul gastric (include incizura angulară)</i>	<i>Scorul de atrofie Biopsie din corpul gastric</i>			
	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 specimen de biopsie (prelevat în conformitate cu protocolul de biopsie a actualizării Houston a clasificării Sydney), atrofia este notată după o scală cu 4 niveluri: scor 0 – lipsa atrofiei în oricare dintre speciunile de biopsie obținute din același compartiment (0 %); scor 1 – atrofia implică 1-30 % dintre speciunile de biopsie obținute din același compartiment; scor 2 – atrofia implică 31-60 % dintre speciunile de biopsie obținute din același compartiment; scor 3 – atrofia implică >60 % dintre speciunile de biopsie obținute din același compartiment. Scorul general de atrofie este evaluat în trei speciune de biopsie obținute din antru (2) și din incizura angulară (1), și în două speciune obținute din corp (mucoasa oxintică). Stadiile III-IV – risc înalt de cancer; stadiile 0-II – risc scăzut de cancer

8. Clasificarea OLGIM derivă din clasificarea OLGA și are la bază un algoritm similar, însă ia în calcul doar evaluarea extinderii și severității MIG, identificată în piesele de biopsie (tabelul 3). Întrucât este evaluat numai gradul MIG, sensibilitatea clasificării OLGIM pentru depistarea subiecților cu risc crescut de CG este mai mică, comparativ cu clasificarea OLGA.

Analiza stratificării subiecților în clase de risc conform sistemelor de stadializare OLGA și OLGIM a arătat o asociere semnificativă între stadiile OLGA/OLGIM III-IV și riscul crescut de cancer gastric, în special de tip intestinal, comparativ cu stadiile OLGA/OLGIM 0-II. Această corelație a sugerat că stadiile III-IV pot fi FR independenți pentru CG și necesită monitorizare, ceea ce ar facilita implementarea strategiilor de prevenire și de intervenție timpurie, îmbunătățind prognosticul.

Deși aceste două sisteme de stadializare histologică a gastritelor au o valoare clinică considerabilă în screeningul CG și în supravegherea pacienților cu leziuni gastrice precanceroase, aplicarea lor în practica clinică este limitată. În prezent acestea sunt aplicate în Europa și în SUA. Datele unui sondaj realizat în Italia au arătat că aceste sisteme au fost utilizate în mai puțin de 20 % din cazurile de endoscopie superioară cu biopsii gastrice astfel încât lipsesc informații relevante clinic pentru majoritatea cazurilor. Autorii sondajului au concluzionat că aplicarea sistemelor de stadializare histologică OLGA și OLGIM la pacienții cu GCA trebuie implementată pe larg în practica clinică.

Tabelul 3

Scala vizuală a clasificării OLGIM a gastritelor cronice

<i>Scorul MIG Biopsie din antrul gastric (include incizura angulară)</i>	<i>Scorul MIG Biopsie din corpul gastric</i>			
	Lipsa MIG. Scor 0	MIG ușoară. Scor 1	MIG moderată. Scor 2	MIG severă. Scor 3
Lipsa MIG (scor 0)	Stadiu 0	Stadiu I	Stadiu II	Stadiu II
MIG ușoară (scor 1)	Stadiu I	Stadiu I	Stadiu II	Stadiu III
MIG moderată (scor 2)	Stadiu II	Stadiu II	Stadiu III	Stadiu IV
MIG severă (scor 3)	Stadiu III	Stadiu III	Stadiu IV	Stadiu IV

Notă. Pentru fiecare specimen de biopsie (prelevat în conformitate cu protocolul de biopsie a actualizării Houston a clasificării Sydney), MIG este notată pe o scală cu 4 niveluri: scor 0 – lipsa MIG în oricare dintre speciunile de biopsie obținute din același compartiment (0 %); scor 1 – MIG implică 1-30 % dintre speciunile de biopsie obținute din același compartiment; scor 2 – MIG implică 31-60 % dintre speciunile de biopsie obținute din același compartiment; scor 3 – MIG implică >60 % dintre speciunile de biopsie obținute din același compartiment. Scorul general de MIG este evaluat în trei speciunile de biopsie obținute din antru (2) și din incizura angulară (1), și în două speciunile de biopsie obținute din corp (mucoasa oxintică). Stadiile III-IV – risc înalt de cancer, stadiile 0-II – risc scăzut de cancer

În prezent, atât clasificarea originală Sydney, cât și versiunea actualizată Houston sunt încă ghiduri acceptabile și utilizate pe larg în multe centre medicale din întreaga lume. Clasificările endoscopice Kimura-Takemoto și Kyoto sunt preferate în Japonia. Sistemele de stadializare OLGA și OLGIM, deși permit recunoașterea pacienților cu un risc înalt de dezvoltare CG, au o

aplicare clinică limitată. Implementarea sistemelor OLGA și OLGIM de stadializare și de abordare a gastritelor cronice în practica medicală din Republica Moldova este necesară pentru a reduce maximal ratele de incidență și de mortalitate prin cancer gastric. Prin aplicarea acestor sisteme de stratificare a gastritelor cronice atroifice, pacienții ar putea beneficia de un tratament adecvat început într-un stadiu premalign.

Epidemiologia. Importanța epidemiologiei leziunilor premaligne gastrice este determinată de relația acestora cu CG și de necesitatea perfecționării strategiilor de *screening* și de supraveghere a acestora. Evaluarea acestor leziuni este dificilă deoarece adesea sunt asimptomatice și pot fi depistate doar la EDS cu examenul histologic al biopsatelor, uneori prelevate inadecvat. Drept urmare, datele epidemiologice despre incidența și prevalența infecției cu HP, GCA, MIG și DEG în diferite țări ale lumii sunt puține, în special din studii la nivel populațional. Cu părere de rău, și puținele date existente sunt greu de comparat din cauza diferențelor metodologice între studii cu privire la eșantioanele incluse, definiția și criteriile de diagnostic utilizate.

Prevalența infecției cu *Helicobacter pylori*. Infecția cu HP este diagnosticată în medie la 50 % din populație (5-80 % din populația lumii). Expresia simptomelor provocate de prezența îndelungată a infecției cu HP pe mucoasa gastrică este determinată în rată diferită. În literatura de specialitate, portajul HP rămâne discutabil.

Prevalența infecției cu HP corelează cu nivelul socioeconomic: cea mai mare incidență a portajului se înregistrează în țările în curs de dezvoltare (85-90 %), iar cea mai joasă în țările dezvoltate (30-35 %). 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. Se estimează că 60-70 % din populația generală a României este infectată cu HP. Într-un studiu din 1994, efectuat la Cluj-Napoca, s-a obținut o prevalență a HP de 62 %, iar în studiul efectuat la Timișoara în 2003 prevalența a fost de 68,5 % (73,5 % pentru bărbați și 63,8 % pentru femei). În cadrul proiectului HELICOPAT-EPID, desfășurat la Cluj-Napoca în perioada 2006-2008, a fost înregistrată o prevalență a HP de 59 %.

Prevalența gastritei cronice atrofice la nivel mondial corelează cu vârsta, cu genul, mai afectați fiind bărbații, prezintă diferențe geografice și etnice considerabile, fiind asociată frecvent cu HP, în special cu tulpinile virulente CagA. Prima linie de diagnosticare a GCA este EDS sau diagnosticul pe baza PG serici. Confirmarea se face în endoscopia avansată cu biopsiere metodică și optic-ghidată. Însă, în plan general, GCA rămâne subdiagnosticată. Studiile efectuate în zonele cu incidență înaltă a GCA (Japonia, China) au prezentat o prevalență cuprinsă între 33 % și 84 %. Ratele mai mari ale prevalenței GCA în țările asiatice pot fi justificate prin riscul mai mare de CG în aceste zone și criteriile diferite de diagnostic a GCA în țările occidentale și asiatice. În țările asiatice, diagnosticul de GCA include toate leziunile atrofice, indiferent de localizarea lor în mucoasa gastrică (antru și/sau corp), iar în țările occidentale doar atrofia mucoasei corpului gastric (GCA limitată la corpul gastric sau GCA multifocală).

Studiile serologice efectuate în diferite țări ale lumii au raportat o prevalență a GCA de până la 27 %. Prevalența la nivel mondial a GCA, determinată pe baza examenelor serologice, este de 23,9 % în populația generală și 27,0 % în loturi selectate, iar pe baza examenelor histologice ale biopstatelor – 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. Astfel, prevalența GCA (bazată pe examen histomorfologic sau serologic) este de două ori mai mare la subiecții cu vârsta peste 40 de ani și de patru ori mai mare la cei trecuți de 60 de ani.

Datele epidemiologice referitor la GCA definită serologic depind, în mare măsură, de valorile-prag utilizate. Într-o populație chineză sănătoasă, prevalența GCA (PGR<3) a fost de 5,3 %, iar într-un eșantion de populație, format din 1644 de participanți cu vârste cuprinse între 25 și 78 de ani, prevalența GCA (PG-I<30 μg/L sau PGR<3,0) a fost de 7,6 % și creștea semnificativ concomitent cu vârsta (de la 2,6 % la vârsta de 25-44 de ani până la 11,5 % la vârsta de 65-78 de ani).

Incidența gastritei cronice atrofice. Date despre ratele de incidență a GCA sunt puține deoarece majoritatea studiilor au fost transversale. O revizuire sistematică, care a inclus 14 studii longitudinale publicate între

anii 1988-2008, a prezentat un spectru larg al ratelor de incidență anuală a GCA (0-10,9 %), diagnosticată prin examen histologic sau prin determinarea PG serice, la pacienții cu HP și o incidență constantă (sub 1 %) la pacienții HP-negativi. Acest decalaj al incidenței GCA poate fi explicat prin diferențele metodologice ale studiilor și prin setările clinice particulare în care au fost diagnosticați pacienții.

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

Un studiu, realizat în Germania pe un lot din 5 229 de femei și de bărbați cu vârste cuprinse între 50 și 74 de ani, a evaluat incidența GCA pe baza rezultatelor testelor serologice (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 strâns asociată cu incidența GCA.

Obținerea unei imagini coerente a epidemiologiei GCA și a asocierii acesteia cu FR majori (vârsta și infecția cu HP) este limitată din cauza variației largi a definiției GCA bazate pe nivelele PG serice. Asocierea GCA cu FR majori a fost puternic subestimată în studiile bazate 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 comparabilitatea rezultatelor între studii. Determinarea concomitentă a nivelului seric de PG-II și de PG-I, și selectarea valorilor-prag sunt esențiale pentru studierea asociației GCA cu FR

Prevalența metaplaziei intestinale gastrice (MIG). Datele studiilor din 29 de țări au relevat o variație largă a prevalenței MIG în rândul persoanelor infectate cu HP – de la 3 % în Argentina până la 55 % în Noua Zeelandă. În țările unde se înregistrează simultan o prevalență înaltă a infecției cu HP și o incidență scăzută a CG, MIG se atestă relativ rar, intervenind virulența tulpinilor de HP, profilul genetic, răspunsul la infecție, expunerea la factorii de mediu și stilul de viață.

Conform bazelor de date internaționale de biopsie gastrică, prevalența MIG variază în limite mari – de la 3,4 % până 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 %. Prevalența cumulativă a MIG, determinată în biopsia gastrică la 897 371 de persoane, a fost de 4,8 %, variind în diferite studii de la 4,9 % până la 19,1 %. În conformitate cu „Ghidul de management al MIG” al Asociației Americane de Gastroenterologie, dovezile indirecte sugerează că MIG este diagnosticată frecvent (o prevalență de circa 5 %) și este asociată cu un risc cumulativ de incidență a CG de 1,6 % la 10 ani.

În Europa, prevalența generală a MIG la persoanele supuse la EDS de rutină variază de la 13,8 % până la 19 % și este influențată de ratele de infecție cu HP, de vârstă, de fumat și de anamneza eredocolaterală agravată pentru CG. Un studiu retrospectiv, realizat în SUA pe un lot din 78 985 de pacienți cu EDS, a relevat o prevalență a MIG de 7 %.

Într-un studiu organizat în Olanda, MIG a fost diagnosticată 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 MIG a fost de 64 de ani, iar a celor HP-negativi cu MIG – 72 de ani ($p < 0,005$). MIG a fost diagnosticată 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 MIG la 37 % dintre pacienți HP-pozitivi și doar la 2 % dintre pacienții neinfecțați cu HP.

Prevalența leziunilor precanceroase gastrice. Există mai multe studii referitor la analiza concomitentă a prevalenței GCA și a MIG. În studii endoscopice cu biopsii (n=20 912), prevalența la nivel mondial a GCA în populația generală a fost de 33 % (26-41 %), în studii serologice (n=51886) de 24 % (19-29 %), iar prevalența MIG de 25 % (19-30 %) (n=30 960). La nivel populațional, rate mai mari de prevalență a GCA au fost constatate 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 MIG, în studiile endoscopice comparativ cu analiza serologică, rate mai mari de prevalență au fost înregistrate de asemenea în țările cu o incidență ridicată a CG (28,1 vs 21,7 %), la persoanele infectate cu HP (33,1 vs 15,4 %), în vârstă de 40 de ani și mai mult (32,5 vs 11,1 %).

În funcție de localizare, ratele de prevalență a GCS și a MIG au fost următoarele: GCA în antru 42,5 % și 20,1 % în corpul gastric; GCA la bărbați – 32-42,7 %, iar la femei – 28-38,1 %. Prevalența MIG în antru a constituit 28,6 %, în corpul gastric – 21,2 %, la bărbați – 42,5 % și 32,7 % la femei. Prevalența GCA și a MIG crește semnificativ concomitent cu vârsta atât printre bărbați, cât și printre femei, dar mai esențial în rândul bărbaților.

Mai multe studii realizate 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 MIG – 43,75 %), comparativ cu datele obținute în alte state europene.

Un studiu multicentric, realizat în Coreea de Sud pe un lot din 25 536 de subiecți asimptomatici, a relevat prin examen endoscopic prevalențe semnificativ mai mici ale GCA și ale MIG (27,1 % și 7,1 %, respectiv), comparativ cu examenul histologic.

Un studiu multicentric efectuat în Japonia (în 21 de centre din diverse zone cu 2 455 de persoane examinate 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 persoanele de 60 de ani și mai mult. Prevalența GCA s-a dovedit a fi asociată infecției cu HP: prevalența generală a GCA la persoanele cu HP a fost de 82,9 %, comparativ cu 9,8 % printre persoanele neinfectate cu HP. MIG a înregistrat o creștere de la 2,5 %, la persoane sub 30 de ani, până la 45 %, la persoanele de 60 de ani și mai mult, predominând printre persoanele HP-pozitive (43,1 % și 6,2 %). Astfel, studiul a confirmat asocierea puternică a GCA și a MIG cu HP, în modificările cronologice ale mucoasei gastrice infecția cu HP fiind un factor mult mai important decât vârsta.

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

Prevalența leziunilor gastrice premaligne (GCA, MIG și DEG) la persoane asimptomatice din populația generală din Europa de Vest, determinată prin examene endoscopic și histologic, este considerabilă – 9,3 %. GCA a fost determinată în 0,8 % din cazuri, MIG adițional GCA – în 7,1 % și DEG adițional GCA – în 1,4 %. Leziuni precanceroase apar cu o frecvență mai înaltă la persoanele trecute de 60 de ani: MIG 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.

La examinarea a 479 de biopate prelevate din 203 zone ale mucoasei gastrice de la 42 de pacienți cu diagnostic anterior de leziuni premaligne gastrice (GCA cu sau fără MIG), GCA a fost diagnosticată la 76 % dintre pacienți, inclusiv cu MIG completă în 38 % din cazuri, cu MIG incompletă în 57 % și cu DEG în 2 %.

În literatura de specialitate, rata de prevalență a HP este de 30-41 %, a GCA – 6,7-34 %, a MIG – 2,9-20 %, a DEG – 5,8 %, inclusiv a DEG de grad scăzut – 1-5,8 % printre pacienții cu simptome dispeptice. În Europa de Vest, prevalența DEG este de 0,5-3,75 %, iar în regiunile cu o incidență ridicată a adenocarcinomului gastric de 9-20 %.

Incidența cancerului gastric. În numeroase studii, revizuirii sistematice și metaanalize este cuantificat riscul CG la pacienții cu HP, cu GCA, cu MIG și cu DEG. Incidența cumulată a CG la 5, 10 și 20 de ani de la depistarea infecției cu HP s-a dovedit a fi de 0,37 %, 0,5 % și 0,65 %, respectiv. Ratele anuale de progresie a GCA către CG ajung la 1,8 %, ale MIG – la 10 % și ale DEG – la 73 %.

HP, recunoscut ca principala cauză a CG, este catalogat și ca factor cancerigen de clasa I, responsabil de aproximativ 89 % din cazurile de CG la nivel mondial. Incidența CG la pacienții cu GCA și cu MIG este mică, însă crește concomitent cu severitatea leziunii mucoasei gastrice. Dintre persoanele infectate cu HP, doar 1-3 % dezvoltă CG.

Riscul de dezvoltare a CG depinde de gradul AMG la momentul eradicării HP. Astfel, la eradicarea cu succes a HP în cazurile cu GCA severă (cazurile de eradicare neintenționată în tratamentul altor infecții și cazurile eradicate neraportate), riscul de dezvoltare a CG s-a dovedit a fi de 0,31-0,62 % anual, iar în GCA severă și regresivitatea spontană a HP ca urmare a progresării GCA – 0,53-0,87 % anual. Prevalența CG la persoanele HP-negative este extrem de scăzută – 0,66 %. În rândul persoanelor cu MIG, rata cumulativă de progresare către DEMG a fost de 15 % la 3 și la 5 ani, iar ratele cumulative de 3, 5 și 10 ani de incidență a CG au fost de 0,4 %, 1,1 % și 1,6-2,0 %, respectiv.

În general, în rândul persoanelor cu MIG rata anuală de progresare către CG depășește 0,5-1 %. Prevalența afecțiunilor premaligne gastrice este influențată de o serie de factori, printre care și infecția cu HP, prezentând o diferență geografică considerabilă. Astfel, în unele regiuni ale lumii, cu un nivel ridicat al infecției cu HP, prevalența CG și a afecțiunilor premaligne gastrice este scăzută.

În Olanda, riscul mediu de dezvoltare a CG printre cei 98 000 de pacienți cu leziuni gastrice premaligne a fost de 2-3 % peste 10 ani. Acest

risc a variat în funcție de stadiul de bază al leziunilor premaligne: 0,8 % pentru pacienții cu GCA, 1,8 % – cu MIG, 3,9 % – cu DEMG ușor-moderat și 32,7 % – cu DEMG sever.

CG se dezvoltă constant după secvența gastrită nonatrofică-GCA-MIG-DEG-CG, declanșată și condusă de infecția cu HP – calea principală 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 în caz de leziuni difuze, uneori trecând asimptomatic prin etapele intermediare de GCA cu MIG.

3. FIZIOPATOLOGIA ȘI SIMPTOMATOLOGIA GASTRITEI CRONICE ATROFICE

Fiziopatologie. Dezvoltarea adenocarcinomului gastric de tip intestinal reprezintă etapa finală a succesiunii inflamație-atrofie-metaplasie-displazie-carcinom, numită cascada Correa pentru carcinogeneza gastrică. Acest model este confirmat de mai multe studii clinico-patologice și epidemiologice longitudinale. Conform acestei cascade, definită de condiții premaligne sau de 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 nonatrofică fără pierderea glandelor) sau avansa către GCA, inițial ușoară, apoi moderată și severă. Următorii pași sunt: MIG (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 inflamatoare cronice (în special de infecția cu HP). Cascada Correa este implicată în circa 50 % din cazurile de CG, preponderent în tipul intestinal de CG.

Infecția cu *Helicobacter pylori*. HP se localizează în stratul mucos, de-a lungul suprafeței epitelului gastric, și în lumenul foveolelor gastrice, mai rar în ducturile glandulare profunde. Pacientul reacționează la apariția bacteriei prin activarea limfocitelor B și T, urmată de infiltrarea epitelului gastric și a *laminei propria* cu celule inflamatoare polimorfonucleare și mononucleare, care fagocitează bacteria. Eliberarea produsilor toxici bacterieni și inflamatori produc leziuni ale celulelor epiteliale

gastrice, care evoluează spre atrofie. Unele unități glandulare dezvoltă epiteliu regenerativ de tip intestinal, altele 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.

Se disting trei tipuri majore de HP: tipul 1 – foarte contagios, are gena care codifică antigenul CagA și antigenul VacA; tipul 2 – de tranziție, exprimă antigenul CagA independent de antigenul VacA sau viceversa; tipul 3 – cu rezistență scăzută, nu exprimă nici unul din cei doi antigeni.

Gastrita asociată infecției cu HP progresează după două modele topografice cu consecințe clinico-patologice diferite. Primul model este reprezentat de GCA antrală, ulcerul peptic suprapunându-se primordial peste acest tip de leziune. Acest model este specific pentru țările din vestul Europei. Al doilea model se referă la GCA multifocală, favorizată de tulpinile de HP CagA-pozitive, care implică regiunile corporale, fundică și antrală, cu rate înalte de asociere a MIG și evoluție către CG. Acest model se întâlnește cu o frecvență mai înaltă în țările în curs de dezvoltare și în Asia. În medie, circa 50 % dintre persoanele infectate cu HP vor dezvolta în cursul vieții GCA de un anumit grad sau tip.

Multiple studii și metaanalize au subliniat asocierea foarte puternică între infecția cu HP și GCA. Aceasta se dezvoltă tardiv în evoluția gastritei cronice nonatrofice asociată infecției cu HP, chiar și la pacienții HP-negativi. Deși HP este cel mai important și semnificativ FR în stabilirea GCA și MIG, adesea asociată GCA, există și alte condiții clinice, de mediu și genetice cu rol de FR importanți în progresarea MIG către CG. În majoritatea cazurilor, GCA nu este evoluția naturală către îmbătrânire, ci rezultatul infecției cu HP, iar MIG este cauzată atât de procesul de îmbătrânire, cât și de infecția cu HP. Un risc scăzut de MIG printre femeile HP-negative explică parțial prevalența mai mică a CG la femei, comparativ cu bărbații. Este bine documentat că expunerea pe termen lung la infecția cu HP este un FR pentru dezvoltarea, agravarea și progre-

sarea leziunilor precanceroase (GCA și MIG). Tulpinile HP CagA-pozitive sunt asociate cu creșterea prevalenței și severității GCA și a MIG.

Bacteriile sunt FR important pentru GCA, iar factorii de mediu și de gazdă precum vârsta, genul 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 – pentru MIG.

Un FR-cheie al inflamației cronice este eliberarea în cantități mari de către celulele inflamatoare și epiteliale a SRO și a SRA, care pot provoca deteriorarea oxidativă și nitrativă a ADN-ului, inclusiv producerea de oxid nitric (NO) – o importantă moleculă de semnalizare intracelulară și intercelulară, implicată în reglarea diverselor mecanisme fiziologice și fiziopatologice în sistemele cardiovascular, nervos și imun. Conform unor date experimentale, în mod normal, NO participă la reglarea fiziologică a microcirculației gastrice, precum și la integritatea acesteia. NO este și o SRA ce acționează ca agent citotoxic în procesele patologice, în special în tulburările inflamatoare, nu numai pentru microorganism, dar și pentru celule și țesuturi. Când generarea de SRO și de SRA depășește capacitatea antioxidantă a celulei, acestea au un rol important în lezarea celulelor și în carcinogeneza mucoasei gastrice infectate cu HP. Concomitent cu deteriorarea oxidativă (SRO și SRA) a țesutului și a ADN-ului cu modificarea proteinelor-țintă, supraproducția de NO în timpul inflamației cronice, inclusiv în infecția cu HP, crește secreția de histamină și formarea compușilor cancerigeni, cu majorarea riscului de carcinogenază (inițierea și progresarea CG). Astfel, inflamația pe termen lung a mucoasei gastrice generează cantități semnificative de NO, care contribuie nu numai la deteriorarea nucleotidelor de bază ale ADN-ului și a proteinelor, dar, prin hipermetilarea secvențelor promotor, induce modificări epigenetice în expresia genei și suprimarea activității genei. Astfel, deteriorarea componentelor celulare are ca rezultat creșterea frecvenței mutațiilor, dereglarea funcțiilor enzimelor și a proteinelor importante din țesuturile premaligne, favorizând procesul de carcinogenază multistadial și multifactorial.

Progresele recente în cercetarea carcinogenezei asociată cu HP au arătat că NO derivat din iNOS are un rol crucial în dezvoltarea carcinogenezei gastrice. Conform datelor obținute, expresia iNOS lipsește în mucoasa gastrică normală, crește ușor 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 inflamatoare la nivelul mucoasei gastrice, care modulează inflamația și modificările epiteliale. La pacienții HP-pozitivi, nivelurile ridicate ale SRA în mucoasa gastrică contribuie la transformare neoplazică. Efectele cancerigene ale NO sunt favorizate de lezarea ADN-ului și a proteinelor care repară ADN-ul, de mutageneza endogenă, de amplificarea procesului de angiogeneză și de creșterea fluxului sangvin, de inhibarea apoptozei cu supraviețuirea celulelor modificate genetic, de activarea enzimei ciclooxigenaza-2 și de suprimarea sistemului imun.

O expresie crescută a iNOS a fost observată în mucoasa gastrică umană inflamată (în celulele inflamatoare – polimorfonucleare, plasmatic, limfocite și macrofage), precum și în unele tumori gastrointestinale, ginecologice și ale sistemului nervos central. Infiltratul celular inflamator este generat în epiteliu și în lamina propria a stomacului în gastrita cronică, inclusiv în gastrita cronică asociată 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, generând supraproducția de NO în mucoasa gastroduodenală 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 inflamatoare, 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 MIG. Cele mai recente studii au arătat că eradicarea HP determină o reducere semnificativă a expresiei iNOS.

În tractul gastrointestinal, excesul de NO agravează leziunile mucoasei. Stresul oxidativ și nitrozativ prelungit în GCA severă contribuie

la dezvoltarea MIG, DEG și ulterior a CG de tip intestinal. 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.

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

O expresie crescută a iNOS a fost atestată în mucoasa gastrică adiacentă locurilor infectate cu HP și în mucoasa gastrică necanceroasă, adiacentă țesutului canceros de tip intestinal. După eradicarea cu succes a HP, expresia iNOS scade. Persistența MIG, o leziune precanceroasă, este o sursă de inducție continuă a iNOS, chiar și după eradicarea infecției cu HP.

Așadar, infecția cu HP induce expresia iNOS în mucoasa gastro-duodenală, element important în leziunile asociate infecției cu HP. Expresia iNOS, stimulată de HP și de celulele inflamatoare, 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 de NO prin intermediul iNOS și SRO, derivate din polimorfoneutrofilele din mucoasa gastrică infectată cu HP, sunt implicate în carcinogeneză.

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 secretore gastrice. Această modificare histologică poate fi urmarea unei reacții mediate autoimun și îndreptate către celulele parietale sau poate fi asociată infecției cu HP.

Din punct de vedere histopatologic, gastrita cronică poate fi nonatrofică și atrofică. Aceste două forme și fenotipuri de gastrită reprezintă de-a lungul vieții pacientului 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 nonmetaplastică), fie prin înlocuirea glandelor native cu structuri glandulare metaplazice (GCA metaplastică). Gastrita nonatrofică se caracterizează prin inflamație, fără atrofierea glandelor mucoasei sau apariția MI.

În ultimele două decenii, paradigma de înțelegere a CG și a stărilor sale premaligne s-a schimbat de la modele histologice la descrieri moleculare tot mai exacte. În pofida progreselor recente, puțin se știe despre modul în care leziunile premaligne gastrice contribuie la cancerogeneza. Carcinogeneza CG de tip intestinal este un exemplu de afecțiune malignă cu o cascadă de leziuni precanceroase bine descrisă (cascada Correa). AMG și MIG prezintă un risc ridicat pentru dezvoltarea CG. Acest risc crește concomitent cu severitatea leziunilor precanceroase, deoarece constituie fundalul pe 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 MIG sunt considerate principalii precursori histologici, care cresc exponențial riscul de CG de tip intestinal.

Progresează către cancer doar o proporție minoră de leziuni (cu excepția DEG). Gradul de extindere și de distribuție topografică a AMG sunt proporționale cu riscul dezvoltării CG, ceea ce permite teoretic aplicarea fie a metodelor noninvazive (serologice), fie invazive (endoscopice/histologice) pentru cuantificarea AMG în scopul evaluării riscului de apariție a CG.

Mecanismul de apariție a metaplaziei intestinale gastrice. MIG 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 MIG îl are analiza morfopatologică. Depistarea celulelor mucin producătoare prin histologia clasică cu hematoxilina, eozină și *AlcianBlue* confirmă prezența metaplaziei intestinale pe mucoasa gastrică ca atrofie prin substituție.

Displazia epitelului mucoasei gastrice. Apariția epitelului 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. Conform clasificării de la Viena, la etapa contemporană displazia se divizează în LGD („low-grade dysplasia” - displazia epiteliului gastric de grad scăzut) și în HGD („high-grade dysplasia” - displazia epiteliului gastric de grad înalt).

DEG este o combinație de trei anomalii morfologice de bază: atipie epitelială fără dovezi de invazie tisulară (variație în dimensiuni, 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, MIG cu număr semnificativ redus de celule caliciforme și celule Paneth, 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 intraluminală cu aspect cribriform al glandelor, o posibilă creștere papilară, populație celulară numai din epiteliu columnar, celulele caliciforme și celule Paneth fiind, de regulă, absente, atipie celulară severă. Stratificarea nucleară tinde să se extindă în toată grosimea epiteliului.

Simptomatologia gastritei cronice atrofice. Spectrul clinic al GCA nu este clar definit, fiind deseori nespecific, cu o suprapunere a caracteristicilor clinice ale celor două entități de GCA – autoimună și asociată infecției cu HP. 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, numai că 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 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 gastroesofagian.

Până în prezent nu sunt disponibile criteriile universale 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. 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.

Circa 80-90 % dintre persoanele cu HP rămân asimptomatice de-a lungul vieții. Infecția cronică cu HP contribuie la dezvoltarea GCA, tradițional considerată asimptomatică sau cu simptome nespecifice și diagnosticată incidental, îndeosebi GCA autoimună. Cu toate acestea, ca rezultat al scăderii accentuate a activității funcționale gastrice, în tabloul clinic al pacienților 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 durerii, sindromul distrofic (scăderea în greutate). Manifestările gastrointestinale, asociate cu refluxul nonacid, nu sunt specifice.

Factorii de risc pentru GCA, MIG și CG sunt: infecția cu HP (în special tulpinile virulente CagA), factorii genetici (vârsta, durata infecției cu HP, genul masculin, anamneza erodocolaterală de CG), maladia ulceroasă, refluxul enterogastric, fumatul, dependența de alcool, utilizarea îndelungată a IPP și a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, alimentația (dieta cu conținut redus de fructe, de legume și de vitamina C, consum excesiv de sare și consumul conservațiilor cu sare).

4. ASPECTELE ENDOSCOPICE ALE GASTRITEI CRONICE ATROFICE

Gastrita este termenul folosit pentru a descrie starea inflamatoare a stomacului. Cu toate acestea, aplicarea ambiguă a acestui termen în practica clinică, cum ar fi în diagnosticul endoscopic sau histologic, face diagnosticul și tratamentul acestuia neclar. Inflamația poate fi acută și cronică, iar schimbările din mucoasă complet reversibile și ireversibile. De multe ori, inflamația asociază complicații, cea mai temută fiind cancerogeneza. Gastrita atrofică este cea mai frecventă constatare în screeningul endoscopic, în special la pacienții cu risc crescut de adenocarcinom gastric. Astfel, diagnosticul cert al stării premaligne este important.

Pe parcursul dezvoltării medicinei au fost folosite mai multe sisteme de clasificare și terminologii asociate pentru a defini starea inflamatoare a stomacului. Majoritatea dintre acestea se bazează pe constatări histologice, iar aplicarea lor clinică este limitată în diagnosticul endoscopic. Datorită progresului tehnicilor de imagistică endoscopică, cum ar fi rezoluția înaltă a endoscoapelor, iluminarea îmbunătățită, imagistica în bandă îngustă, magnificația endoscopică, tehnicile avansate de cromoendoscopie, atrofia și metaplazia intestinală pot fi definite mult mai precis (figura 5, color).

În prezent s-au făcut multe încercări de clasificare a stării mucoasei gastrice în baza constatărilor endoscopice, cu accent pe riscul de adenocarcinom gastric și pe prezența HP. Atrofia mucoasei gastrice (AMG) are un rol major în cancerogeneza, iar asocierea metaplaziei intestinale (MI) crește evident riscul oncologic, în funcție de forma MI și de asocierea displaziei. De aici importanța diagnosticării și evaluării dinamicii AMG și MI în stomac. În acest scop poate fi folosită cu succes endoscopia.

Cancerul gastric a devenit al cincilea cel mai frecvent cancer și a treia cauză de deces cauzat de cancer la nivel mondial (figura 6, color). HP este agentul principal care provoacă, agravează progresiv atrofia gastrică și duce succesiv, conform cunoscutei „cascada Correa”, către cancer gastric. Mai mult de 65 % dintre cazurile de cancer gastric sunt diagnosticate în stadiile III și IV în care prognosticul general este agravat: supraviețuirea de 5 ani în medie globală este sub 25 %.

Prin urmare, diagnosticul precoce al gastritei atrofice este important pentru a preveni apariția și dezvoltarea cancerului gastric. Stigmatul endoscopic ale gastritei HP- pozitive, sechelele infecției cu HP pe mucoasa

gastrică după eradicarea bacteriei, prezența focarelor de metaplazie intestinală, SPEM-metaplazie, iar în endoscopie avansată și schimbările displazice pot fi și trebuie recunoscute endoscopic. Rolul decisiv și confirmativ pentru datele endoscopice în cazul gastritei atroifice, metaplaziei intestinale în mucoasa gastrică, schimbărilor displazice și prezenței cancerului precoce rămâne a fi deținut în continuare de analiza histologică.

În endoscopia practică uzuală, acuratețea biopsiei endoscopice depinde de pregătirea și de experiența endoscopiștilor. Decizia pentru biopsie aparține endoscopistului, iar calitatea specimenului biopsiat depinde de profesionalismul și de experiența acestuia, de performanța echipamentului, de corectitudinea determinării locului și metodicii de biopsiere. Astfel, sensibilitatea endoscopiei în diagnosticarea gastritei atroifice este raportată în mediu la 42 %, ceea ce duce la o rată ridicată de nerecunoaștere a gastritei cronice atroifice.

Unul dintre cele mai acceptate ghiduri de specialitate în plan internațional „New Sydney Classification of Chronic Gastrite” recomandă recoltarea în cadrul gastroscopiei pentru analiză histologică a cel puțin cinci biopiate din mucoasa gastrică. Pe lângă faptul că sunt costisitoare și consumatoare de timp, biopsiile multipunct cresc traumatismul gastric, riscul de sângerare și nu pot fi efectuate dacă pacientul administrează anticoagulante.

Recent dezvoltate, tehnicile de cromoendoscopie combinată cu endoscopia de magnificație, microscopia laser confocală endoscopică, endocitosopia devin instrumente importante pentru diagnosticul și diagnosticul diferențial al gastritei cronice, schimbând managementul endoscopic spre noninvazivitate. Odată cu progresul tehnicii de calcul, posibilității de analiză și de comparație cu baze mari de date endoscopice specificate, rețeaua neuronală convoluțională, dezvoltată în cadrul inteligenței artificiale, apare ca un instrument promițător pentru imagistica medicală. Rețelele neuronale convoluționale contemporane permit computerului să utilizeze înregistrările existente clasificate pentru a recunoaște, a segmenta, a extrapola, a analiza și a înțelege imaginii necunoscute, cu rezultate excelente în imagistica medicală. Aprecierile de mai sus doar subliniază importanța temei și accentuează reformarea moda-

lității asistenței medicale pentru bolnavii cu gastrită cronică, reformarea atitudinii, mentalității și perfecționarea specialiștilor endoscopiști și gastroenterologi pentru activitate în corespundere cu posibilitățile tehnicii endoscopice contemporane.

Istoricul și contextul clasificării endoscopice a gastritelor.

Denumirea de gastrită, expusă ca concluzie după endoscopie, se referă la inflamația țesutului mucoasei gastrice și este clasificată în gastrită acută și gastrită cronică. Acest concept propus de Schindler în 1936 împarte gastrita cronică în superficială, atrofică și hipertrofică. Au fost propuse și alte clasificări ale gastritei cronice bazate pe constatările histologice ale specimenelor de mucoasă gastrică recoltate în cadrul gastroscopiei. Activizarea cercetării gastritelor, dezvăluirea asocierii dintre HP și gastrită, apariția, în 1990, a clasificării Sydney a oferit un vocabular comun de termeni ce îmbinau trei aspecte: endoscopic, topografic și morfopatologic. Clasificarea Sydney a gastritelor a fost actualizată și revizuită în 1996 pentru a reflecta mai clar atât constatările patologice, cât și cele endoscopice, menținând corelația cu metodele de clasificare acceptate la moment.

Clasificarea Sydney a gastritelor are însă limitări în exprimarea constatărilor endoscopice și în aplicarea acestora la diagnostic, întrucât rămâne axată pe diagnosticul patologic și nu este utilizată pe scară largă la descrierea constatărilor endoscopice. Cu toate acestea, unii termeni sunt încă folosiți pentru a descrie constatările endoscopice precum: edem al mucoasei, eritem, fragilitate, exsudat, îngroșarea sau atrofia pliurilor mucoasei, caracteristica arhitectonicii vasculare, plăci hemoragice intramurale, granulație și nodozități. Conform acestor constatări, distingem gastrită eritematos/exsudativă, gastrită maculoerozivă, gastrită papuloerozivă, gastrită atrofică, gastrită hemoragică, gastrită hipertrofică și gastrită de reflux. Deși este încă folosită, această clasificare se bazează pe constatările observate, iar semnificația clinică este adesea ambiguă, deci există limitări evidente și nu poate fi utilizată la diagnosticarea și la gestionarea gastritei cu risc sporit de evoluție către cancer gastric.

Constatări în endoscopia avansată și în clasificările gastritei atrofice și a metaplaziei intestinale. În clasificarea Sydney există doar o constatare a gastritei atrofice, dar nu un concept endoscopic despre forma atrofiei (atrofie prin apoptoză sau atrofie prin substituție), prezența metaplaziei intestinale și/sau a displaziei. Acest neajuns este rezultatul prevalenței desconsiderative a constatărilor histopatologice asupra celor endoscopice și neluare în calcul a noilor posibilități diagnostice ale endoscoapelor moderne.

Gastrita atrofică cauzată de infecția cu HP debutează cu gastrită superficială, urmată de atrofie prin distrugerea (apoptoză) glandelor gastrice. În timpul examenului endoscopic, atrofia poate fi identificată prin subțierea și uneori lipsa pliurilor gastrice, accentuarea vaselor sangvine submucoase, vizibile prin mucoasa subțiată și semitransparentă (figura 7A, color). Stigmatele endoscopice tipice pentru atrofie sunt: mucoasa subțiată, semitransparentă, foveole de diferite dimensiuni și arii lipsite de structură foveolară și de glande gastrice, vase submucoase evidențiate, rețea capilară subepitelială (RCSE) dezordonată, vene colectoare (VC) obliterate, deformate (figura 7A, color). Structurile vilozitare și/sau crestate pe fundal de atrofie gastrică marchează prezența metaplaziei intestinale (figura 7B, color).

Endoscopia clasică prezintă doar posibilități orientative pentru diagnosticarea atrofiei mucoasei gastrice. Sensibilitatea diagnosticului bazat pe vizibilitatea arhitectonicii vasculare subepiteliale este de 48 %, iar specificitatea de 87 %. La stabilirea diagnosticului pornind de la lipsa pliurilor gastrice, sensibilitatea acestuia este de 67 %, iar specificitatea de 85 %. Subțierea și semitransparența mucoasei, dispariția pliurilor trebuie asociate cu vase submucoase proeminente, cu foveole de diferite dimensiuni sau absente, cu o rețea capilară subepitelială dezordonată, alternantă cu arii lipsite de structură foveolară și de glande gastrice, vene colectoare obliterate, deformate.

gastrice, vene colectoare obliterate, deformate.

Stabilirea diagnosticului de atrofie pe baza examenului endoscopic nu este atât de simplă cum pare la prima vedere deoarece expresivitatea tabloului endoscopic depinde de stadiul apoptozei (atrofiei). Mai mult de

atât, patomorfologii nu se înțeleg de la caz la caz pentru a stabili diagnosticul de atrofie. În prezent, pentru caracterizarea endoscopică a atrofiei se folosește clasificarea Yao axată pe starea foveolelor și a venelor colectoare. În atrofia mucoasei gastrice, foveolele sunt aplatizate și deformate, iar venele colectoare deformate și/sau obliterate. Practica a arătat că pe o mucoasă pregătită venele colectoare pot fi evaluate și cu un endoscop standard în iluminare cu lumină albă. Parcelele de atrofie gastrică sunt înconjurată de epiteliu hiperformat al mucoasei normale adiacente (figura 8, color), uneori formând structuri vilozitate și crestate, care necesită evaluare calitativă, deseori în dinamică, pentru a fi diferențiate cu metaplazia intestinală. Ariile mari de mucoasă atrofică sunt delimitate clar de mucoasa nonatrofică. Acestea sunt stigmatice permanente ale atrofiei mucoasei gastrice, a căror determinare este foarte utilă pentru a aprecia extinderea și localizarea atrofiei. În asocierea atrofiei cu inflamația acestea apar șterse și neclare, necesitând tratamentul inflamației active a mucoasei gastrice și reevaluarea atrofiei suspectate în dinamică.

În metaplazia intestinală pe fundal de atrofie a mucoasei gastrice se disting structuri vilozitate și/sau crestate, foveole neuniforme. Metaplazia epitelului intestinal va fi confirmată histologic prin prezența celulelor mucinproductivă caliciforme, cu tropism clar pentru histochimie cu AlcianBlue în biopsiile recoltate din zona suspectă a mucoasei gastrice (figura 9, color).

Metaplazia epitelială intestinală, conform morfologiei endoscopice a focarelor din mucoasa gastrică, poate fi clasificată în trei tipuri: plană, protruzivă și subdenivelată. În regiunea antrală a stomacului sunt mai frecvente focarele de metaplazie intestinală cu formă lejer supradenivelată (protruzivă) (figura 10, color). În zona unghiului gastric, focarele de metaplazie mai des sunt plane. În aceste găuri, nivelul suprafeței tapetate cu epiteliu intestinal coincide cu nivelul suprafeței mucoasei adiacente, extinderea fiind caracterizată de delimitație, microstructură cu patern foveolar (*pit pattern*) și arhitectonică microvasculară cu patern vascular (*vascular pattern*), deosebite de modelul foveolar și vascular al mucoasei gastrice adiacente (figura 11, color).

Pentru zona corpului gastric este caracteristică forma subdenivelată (adâncită) a ariilor de metaplazie, dar pot fi văzute și forma plană, și cea supradenivelată. Pe zona subdenivelată pit paternul este caracterizat de microarhitectonică foveolară, iar paternul vascular de rețea capilară fină. Disregularitatea aranjamentului și neuniformitatea elementelor foveolare și a capilarelor este un indiciu pentru displazie (figura 12, color).

Clasificarea formelor morfologice ale focarelor de metaplazie intestinală în mucoasa gastrică nu are relevanță clinică clară, dar este importantă prin faptul că accentuează atenția asupra unor leziuni deosebite de mucoasa gastrică normală, suspecte pentru metaplazie intestinală, ghidând endoscopistul spre locul de biopsiere. Din aceste zone, target-biopsia se va face supraselectiv, implicând metode avansate de ghidare optică: endoscopia în bandă îngustă asociată cu endoscopia de magnificație.

La diagnosticarea metaplaziei epiteliale intestinale în endoscopie cu lumină albă, rata diagnosticului este mai mică decât în endoscopia cu iluminare în bandă îngustă. Cauza rezidă în faptul că metodele de endoscopie avansată asigură o detalizare sporită a paternului foveolar și a paternului vascular (figura 13, color).

Într-un studiu recent și reprezentativ, acuratețea diagnosticului a fost confirmat ca 53 % pentru examenul endoscopic în lumină albă (WLE) și 87 % pentru examenul în bandă îngustă (NBI). În ultimii ani, rata de diagnosticare endoscopică a atrofiei este în creștere grație utilizării endoscoapelor de înaltă rezoluție și a folosirii pe larg a endoscoapelor cu luminozitate sporită, vizualizare în bandă îngustă, cu magnificație (figura 14, color). Un important stigmat distinctiv, extrem de sugestiv pentru constatarea endoscopică a metaplaziei intestinale în mucoasa gastrică este reflectarea de lumină albastră în regim NBI (figura 15, color), definită ca o linie fină de culoare albastru-deschis (blue) pe crestele structurii glandulare epiteliale (LBC-stigmat), prezentând o sensibilitate de 89 % și o specificitate de 93 %, cu o precizie de 91 %, în regim de endoscopie de magnificație asociată cu NBI. În ariile de metaplazie intestinală din stomac a fost confirmat și un alt stigmat distinctiv - WOS (substanță albă opacă), caracteristic schimbărilor displazice și cancerului precoce (figura 16, color).

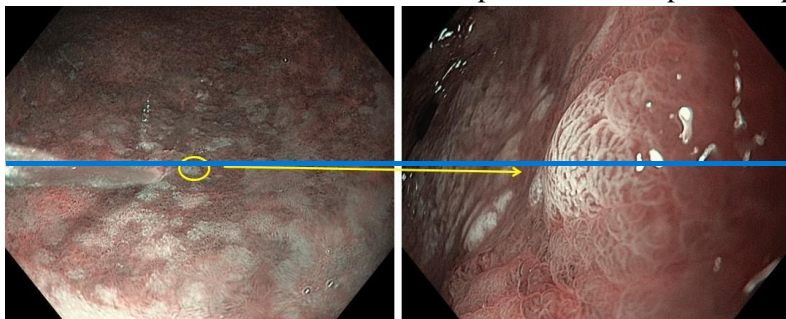
Mai multe studii recente confirmă că rata de diagnosticare a atrofiei și a metaplaziei epiteliale intestinale poate fi crescută prin combinarea endoscopiei cu lumină albă cu metode de endoscopie avansată: endoscopia în bandă îngustă și endoscopia cu magnificație.

În studiul nostru, în regim HD-NBI-NearFocus, sensibilitatea pentru displazie a WOS-stigmatelor pe mucoasa gastrică cu metaplazie intestinală a fost de 94 %, specificitatea – 90 %, precizia – 92 %.

WOS este o acumulare de substanță în partea superficială a epiteliului gastric intestinal metaplaziat, care ascunde arhitectura microvasculară subepitelială. Histologic, WOS reprezintă depuneri de lipide intraepiteliale de-a lungul microvaselor submucoase. Fizic, WOS reprezintă un fenomen optic cauzat de picăturile de lipide acumulate. În stadiul inițial, focarele de metaplazie intestinală sunt dificil de diagnosticat endoscopic, dar pe măsură ce atrofia avansează și substituția metaplazică progresează, petele albe apar sub formă de „piatră de pavaj”, uneori evoluând până la aspect de ciorchini, devenind proeminente pe imaginea endoscopică (figura 16, A și C).

O altă constatare specifică pentru evaluarea endoscopică a metaplaziei intestinale în mucoasa gastrică este banda turbidă marginală (MTB, engl.: *marginal turbid band*). Mucoasa de tip viliform albă, descrisă de către Yamasaki Y. și coaut., de asemenea este un stigmat caracteristic pentru atrofia și metaplazia intestinală în antrul gastric.

În 2002 a fost descrisă SPEM-metaplazia, un nou tip de metaplazie



în mucoasa gastrică, caracterizată de expresia polipeptidei spasmolitice TFF2. Familia de factori trifoizi (TFF) reprezintă un grup din trei peptide

(TFF1, TFF2 și TFF3). TFF2 este un polipeptid spasmolitic exprimat predominant în celulele epiteliale din profunzimea glandelor gastrice de la nivelul corpului și antrului, în celulele secretoare de mucus ale glandelor gastrice și la nivelul glandelor duodenale Brunner. Metaplazia, ce exprimă polipeptidul spasmolitic (SPEM), este o linie fenotipică caracterizată prin prezența de celule pozitive pentru TFF2 la nivelul părții proximale a corpului gastric și în fornix. SPEM de la nivelul corpului și fornixului gastric, apărută pe fundalul apoptozei celulelor parietale gastrice (atrofia celulelor acido-producătoare), prezintă caracteristici similare cu metaplazia pseudopilorică și este puternic asociată cu infecția cronică cu HP și cu adenocarcinomul gastric.

SPEM este frecvent observată și în mucoasa gastrică ce înconjoară cancerul gastric, de aceea este suspectată că favorizează progresia gastritei atroifice către cancer gastric. Conform mai multor studii preliminare, SPEM-metaplazia este o stare precanceroasă, tratată actualmente ca marker de risc avansat pentru dezvoltarea tipului neintestinal de cancer al corpului și al părții proximale a stomacului. Din punct de vedere endoscopic, focarele de SPEM- metaplazie reprezintă o structură pseudopilorică a mucoasei metaplaziate, caracterizate ca leziuni mici, lejer supradenivelate, de diferite dimensiuni și forme, cu contur clar, *pit pattern* pseudopiloric cu aranjament ordonat, patern vascular – rețea vasculară ordonată (figura 17 color).

Biopsierea endoscopică țintită este importantă, iar determinarea expresiei TFF2 în speciunile biopsiate confirmă diagnosticul. Una dintre cele mai recente și promițătoare metode de diagnostic endoscopic a gastritei atroifice și a schimbărilor asociate (metaplazie, displazie, neoplazii precoce) este endomicroscopia confocală laser, aplicată în practica endoscopică din 2004.

Semnalul în endomicroscopia confocală laser se bazează pe fluorescența indusă. După injectarea intravenoasă, substanța de contrast – fluoresceina – este distribuită rapid în țesut. Fluoresceina oferă un contrast bun al arhitecturii vaselor și țesuturilor, iar sistemul de endomicroscopie confocală laser îl recepționează, îl procesează și îl expune imagistic pe

monitor (figura 18, color). Spre deosebire de cromoendoscopie și de endoscopia convențională cu magnificație care încearcă să prezică histologia din modelele mucoasei, endomicroscopia confocală laser permite microscopia intravitală (*in vivo*) a mucoasei gastrointestinale umane și biopsia optică în timp real. Deși are un potențial imagistic avansat, endomicroscopia confocală laser este folosită pentru direcționarea biopsiilor sau intervențiilor endoscopice către regiuni de interes specific (biopsii inteligente). Astfel se exclud biopsiile aleatorii nețintite, ceea ce permite reducerea numărului de biopsii și creșterea randamentului lor diagnostic.

Endomicroscopia confocală laser identifică cu ușurință celulele caliciforme ca o structură cheie în metaplazia intestinală din mucoasa gastrică. Conform unei metaanalize recente, sensibilitatea a ajuns la 92 %, iar specificitatea la 97 % ceea ce face posibilă diagnosticarea fără biopsie a atrofiei mucoasei gastrice și a metaplaziei intestinale. Ca orice tehnică avansată de endoscopie, endomicroscopia confocală laser necesită pregătire și cunoaștere aprofundată a patologiei mucoasei gastrice. Colaborarea strânsă și feedbackul de la un expert patolog gastro-intestinal ajută în cazurile dificile.

Gastrita autoimună, deoarece este mai puțin frecventă, uneori devine subimportantă în cadrul endoscopiei coordonate cu clasificarea Sydney, însă și acest tip de gastrită are stigmat endoscopice specifice și clare (figura 19, color).

Gastrita autoimună este o boală mediată imun a celulelor parietale gastrice care duce la distrugerea mucoasei oxintice. Acum un deceniu, gastrita autoimună era diagnosticată pe baza anemiei pernicioase sau a cancerului gastric, sau a tumorii neuroendocrine ca declanșator. În prezent, gastrita autoimună este depistată grație examenului endoscopic performant. Cea mai tipică caracteristică endoscopică a gastritei autoimune este atrofia avansată a mucoasei, dominantă în segmentele gastrice proximale (*corpus ventriculi* și fornix), model opus gastritei atrofice induse de HP. Alte semne endoscopice ale gastritei autoimune, identificate într-un studiu de registru multicentric japonez, includ: mucoasa oxintică rămasă, mucus dens aderent și lipicios, și proeminente mici albicioase împrăștiate. Mucoasa

oxintică rămasă prezintă uneori leziuni extinse, pe alocuri în focare pseudolipoide și ridicate pe fundal de mucoasă atrofică (figura 20, color). Histologic, aceste specimene constau din mucoasă oxintică care a evitat infiltratele inflamatoare cronice și atrofia. Formele mucoasei oxintice rămase variază și includ pseudopolipi și leziuni plane lejer suprade-nivelate, mai mult sau mai puțin extinse, localizate în corp, subcardial și în fornix, și totdeauna au formă insulară. Acești pseudopolipi prezintă adesea modificări hipertrofice.

Kotera și colab. au raportat rezultatele supravegherii a doi pacienți cu gastrită autoimună la care timp de câțiva ani atrofia corpului gastric a progresat. Cercetătorii au publicat imagini foarte impresionante ale unei suprafețe granulare cu noduli ușor eritematoși care au evoluat în timp în pseudopolipi tipici. Cercetătorii au presupus că acești noduli ar putea fi semne endoscopice ale gastritei autoimune în stadiu incipient. Deși aceste modificări sunt similare cu cele observate în leziunile mucoasei asociate cu administrarea îndelungată a inhibitorilor pompei de protoni, prezența atrofiei corpului gastric este un indiciu pentru a suspecta gastrita cronică autoimună.

Diagnosticarea gastritei autoimune în stadiul incipient este extrem de importantă. Supravegherea acestor pacienți permite de a evita riscul sporit de a dezvolta cancer gastric sau o tumoare neuroendocrină, aplicând și tratament suplimentar pentru deficiența vitaminei B12 sau a fierului și screening pentru complicațiile altor boli autoimune. Deoarece studii prospective a istoriei naturale a gastritei autoimune lipsesc, evoluția detaliată în timp a gastritei autoimune rămâne neclară. Acest gol poate fi completat prin detectarea timpurie a pacienților cu gastrită autoimună și observarea evoluției afecțiunii.

Considerații endoscopice vizavi de clasificarea Kyoto. Cele mai multe dintre metodele de clasificare a gastritelor se bazează pe analiza fenotipului și a cauzei. Cea mai recentă clasificare a gastritelor induse de HP folosește drept criteriu tot cauza, în funcție de care deosebim: gastrită superficială, gastrită hemoragică acută, gastrită cronică atrofică, gastrită metaplazică, gastrită granulomatoasă și gastrită hipertrofică în funcție de constatările endoscopice și patologice. Prin urmare, problema de perspectivă

este dezvoltarea pe baza noilor tehnici și tehnologii endoscopice a unei clasificări generale a gastritelor în funcție de riscul progresării către cancer gastric.

O astfel de clasificare a fost adoptată la Consensul Internațional de la Kyoto. Spre deosebire de clasificările existente, aceasta se axează pe infecția cu HP și pe riscul progresării către cancer gastric, iar gastritele se grupează în funcție de cinci constatări endoscopice: atrofie, metaplazie epitelială intestinală, nodul, hipertrofia pliurilor și eritemul difuz.

Potențialul ca sistem al clasificării Kyoto poate fi întrezărit în exprimarea ca valori numerice obiective a constatărilor endoscopice subiective sunt și deoarece accentul este pus pe infecția cu HP este util și în prevenirea cancerului gastric. Ca dezavantaj poate fi menționat sistemul de punctare cam complicat. Un studiu pe termen lung, care să analizeze utilizarea clasificării Kyoto, încă nu există, de aceea trebuie simplificată evaluarea constatărilor endoscopice și investigată eficacitatea acestuia prin studii pe termen lung a aplicării în practica clinică.

Constatările endoscopice, concordanța diagnosticului patologic și predicția riscului de cancer gastric. Chiar dacă atrofia și metaplazia intestinală sunt diagnosticate prin endoscopie, biopsia propriu-zisă uneori nu confirmă prezența acestor leziuni și invers. Prin urmare, pentru a diagnostica cu exactitate prezența acestor leziuni sunt necesare tehnici endoscopice performante. Endoscoapele contemporane de înaltă rezoluție, tehnicile de endoscopie avansată, posibilitatea de examinare endoscopică *in vivo* a profunzimii subepiteliale (endomicroscopia confocală laser, endocitoscopia), accelerat apropiere aceasta limită de posibilitățile histologiei, iar rezultatele sunt obținute fără invazivitate tisulară.

Ghidarea endoscopică către locul atrofiei și/sau metaplaziei intestinale, neoplaziei precoce, este cheia calității analizei histologice. Rata coincidenței rezultatelor endoscopic și histologic depinde mult de pregătirea mucoasei gastrice pentru examinare, de posibilitățile echipamentului endoscopic și de calificarea specialistului.

Operative Link on Gastric Assessment (OLGA) și *Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment (OLGIM)* sunt folosite pe larg ca metode de evaluare a gradului atrofiei și metaplaziei intestinale prin biopsia de țesut gastric standardizat. În practica clinică uzuală apar dificultăți de

utilizare a clasificărilor OLGA și OLGIM, deoarece trebuie obținut un număr mare de specimene de biopsie, ceea ce sporește gradul de traumatizare a mucoasei gastrice, volumul de lucru pentru serviciile de histopatologie și costurile. În afară de aceasta, locurile biopsierii rămân aleatorii, iar schimbările displazice și neoplaziile precoce totdeauna trebuie depistate ținând cont, caracterizate și biopsiate sub ghidaj de endoscopie avansată.

Cercetările pentru înlocuirea acestor constatări patologice cu metode endoscopice noi și sigure sunt în desfășurare. În mai multe studii recente se analizează diagnosticarea atrofiei gastrice și metaplaziei intestinale prin metode de endoscopie avansată, care au privilegiul neinvazivității cu analiza histologică. Pentru etapa următoare se preconizează examinarea calitativă endoscopică a mucoasei gastrice cu evaluarea atrofiei și metaplaziei intestinale cu tehnici endoscopice avansate, iar biopsierea se va face doar în suspiciunea de leziuni displazice și de neoplazii. Atunci când constatările endoscopice și cele patologice sunt extrem de consistente, riscul de cancer gastric poate fi prezis doar de constatările endoscopice, care pot fi folosite util în practica clinică.

Concomitent cu dezvoltarea echipamentului și a metodologiei endoscopice a avansat diagnosticarea și tratamentul gastritelor și s-a perfecționat clasificarea lor. Astfel, anterior formele de gastrită erau descrise pe baza constatărilor histopatologice și a etiologiei, iar acum reieșind din semnificația clinică, riscul oncologic și asocierea cu cancerul gastric. Se tinde spre diagnosticare și clasificare obiectivă a gastritelor, folosind tehnici neinvazive *in vivo*. De perspectivă sunt metodologiile de endoscopie avansată, aplicabile în investigațiile de primă linie, în special inteligența artificială, rețelele neuronale computerizate, capabile să compare și să analizeze rapid imagini concrete cu bazele mari de date din domeniu.

5. MODIFICĂRILE MOLECULARE ÎN LEZIUNILE GASTRICE PRECANCEROASE

Modificările genomice implicate în procesul multifactorial cu multiple etape de carcinogeneză gastrică sunt rezultatul unor anomalii genetice – mutații ale genelor somatice și modificări epigenetice. Acești

factori includ: 1) susceptibilitatea genetică exprimată într-un polimorfism mononucleotidic (SNP), 2) diverse mutații dobândite: a) instabilitate genomică prin două căi distincte – instabilitate microsatelitară și cromozomială, b) modificări epigenetice; 3) reducerea activității genelor supresoare tumorale și activarea oncogenelor.

Susceptibilitatea genetică – polimorfismele mononucleotidice implicate în răspunsul inflamator. În conformitate cu rezultatele investigațiilor epidemiologice, cel mai acceptat mecanism prin care HP contribuie la carcinogenază este inducerea inflamației cronice la nivelul mucoasei gastrice, mediată de citokine. Infecția cu HP, tipul și cantitatea de citokine produse ca răspuns la infecția cu HP au un impact semnificativ asupra riscului de CG și un rol important în patogeneza acestei afecțiuni.

Implicațiile genelor și a SNP —[nu este descifrat la Abrevieri??](#) în carcinogeneza gastrică și în leziunile precursore sunt studiate pe larg. Studiul variantelor genelor citokinelor proinflamatoare și antiinflamatoare ar putea explica de ce doar o mică parte dintre persoanele infectate cu HP dezvoltă CG. Cele mai bine sunt studiate SNP implicate în răspunsul inflamator la infecția cu HP și la inflamația mucoasei gastrice, care includ polimorfismele genetice ale citokinelor: interleuchinele (IL) IL-1 β , antagonistul receptorului IL-1 (IL-1RN), IL-8, IL-10 și factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α). Aceste SNP sunt asociate cu sensibilitate crescută la afecțiuni gastrice premaligne și la CG.

IL-1 β este o citokină proinflamatoare robustă și un inhibitor puternic al secreției acidului gastric, care inițiază și amplifică răspunsul inflamator la infecția cu HP, fiind implicată și în diverse acțiuni celulare precum proliferarea, diferențierea și apoptoza. Efectele IL-1 β favorizează hipoclorhidria, continuarea colonizării mucoasei gastrice cu HP și creșterea severității gastritei. IL-1 β îi revine un rol crucial în patogeneza CG și a leziunilor precursore, induse de infecția cu HP, iar variațiile genei acesteia mediază efectul.

Gena IL-1RN codifică antagonistul receptorului IL-1 (IL-1ra), o citokină antiinflamatoare care se leagă competitiv cu receptorii IL-1 β și astfel modulează (inhibă) efectele potențial dăunătoare ale IL-1 β . IL-1RN are un

rol decisiv în modularea riscului de hipoclorhidrie, de atrofie a mucoasei gastrice și de CG în prezența infecției cu HP. Alela 2 (IL-1RN*2) este asociată cu reducerea IL-1Ra și creșterea nivelului seric al citokinei IL-1 β .

Familia genei IL-1 conține trei gene interconectate reciproc IL-1A, IL-1B, IL-1RN care codifică citokinele proinflamatoare IL-1 α , IL-1 β și antagonistul receptorului lor IL-1RN. Există trei SNP în gena IL-1B evaluate cel mai frecvent: IL-1B-31, IL-1B-511 și IL-1B+3954. Polimorfismele acestor gene contribuie la dezvoltarea hipoclorhidriei, gastritei cronice atrofice (GCA) și CG ca răspuns la infecția cu HP. Prezența alelelor IL-1B-511T, IL-1B-31C, IL1B+3954T sau IL-1RN*2 are cea mai mare importanță în susceptibilitatea la CG în diverse populații etnice. Aceste genotipuri au fost asociate cu riscul de CG în rândul populației caucaziene, nu și printre irlandezi, suedezi, germani și japonezi. Astfel de rezultate au fost obținute atât la pacienții HP-pozitivi, cât și HP-negativi.

Așadar, multiple studii au raportat consecutiv asocierile genetice ale polimorfismelor IL-1B-31, IL-1B-511, IL-1B+3954 și IL-1RN cu riscul de CG și cu leziuni precanceroase la diferite populații, dar cu rezultate mixte sau chiar contradictorii.

Inițial, El-Omar și coaut. au raportat un risc crescut pentru dezvoltarea CG la persoanele cu genotipurile IL-1B-511T, IL-1B-31C și IL-1RN*2/2. Aceste constatări au fost ulterior confirmate în studii pe populații caucaziene, hispanice și pe unele popoare asiatice. Alte cercetări au fost mai puțin concludente cu privire la relația dintre polimorfismul IL-1B și CG în populațiile asiatice.

Polimorfismele genelor IL-1B-511 CC și CT au fost asociate cu dezvoltarea infecției cu HP, cu gastrita cronică și cu dezvoltarea CG la persoanele infectate cu HP. Polimorfismul IL1B-511C>C a fost dominant în rândul pacienților cu GCA avansată. Alela T a genei IL-1B-511 a fost asociată cu o prevalență crescută a metaplaziei intestinale gastrice (MIG) în populația HP-pozitivă. Un risc crescut de GCA și de CG a fost asociat cu genotipul IL-1B-511C.

Rezultatele unui studiu sugerează o corelație strânsă între prezența gastritei cronice și infecția cu HP, și acțiunea genotipului IL-1B-31TT ca

factor de protecție împotriva infecției cu HP. Genotipul IL-1B-31C este asociat cu un risc global redus de CG în populații asiatice și arabe, și cu un risc crescut de CG în populații africane. Două metaanalize, publicate în 2010 și în 2016, nu au confirmat asocieri între polimorfismul IL-1B-31 (CC plus TT sau C >T) și CG. Polimorfismul IL-1B-31 ar putea conferi susceptibilitate la CG în prezența infecției cu HP, indicând o interacțiune genă-mediul în carcinogeneza gastrică.

Unii autori au constatat că polimorfismele IL-1B+3954GA, IL-1B+3954GA+AA și IL-1B+3954C >T sunt asociate cu un risc redus de CG și ar putea fi factori de protecție împotriva CG.

Polimorfismul IL-1B+3954T a fost mai mare în grupul de pacienți cu GCA, cu MIG, cu displazie a epiteliului gastric (DEG) și cu tipul intestinal de CG (32,1 %), comparativ cu grupul de populație practic sănătoasă (23,0 %). Prin urmare, acest polimorfism crește susceptibilitatea la răspunsul inflamator al mucoasei gastrice la pacienții infectați cu HP, are un rol semnificativ în dezvoltarea leziunilor precanceroase gastrice și inițiază carcinogeneza.

Un studiu, realizat în India, nu a evidențiat nicio asociere între polimorfismele genei citokinei proinflamatoare IL-1 β și severitatea gastritei cronice. Nu au fost observate niveluri ridicate de citokine și modificări histologice mai severe în mucoasa gastrică la indienii colonizați cu HP. Aceasta poate explica „paradoxul indian” al discrepanței dintre gradul ridicat de colonizare cu HP și o incidență scăzută a CG în populația indiană. Diferențele etnice în prevalența infecției cu HP la populațiile indiană și caucaziană sunt determinate de profilul genetic. Lipsa polimorfismelor proinflamatoare la indieni explică gradul înalt de colonizare cu HP, incidența relativ mare a ulcerului duodenal și incidența relativ scăzută a CG.

Astfel, rezultatele contradictorii ale multiplelor studii au impus realizarea mai multor metaanalize în scopul evidențierii surselor variației. Conform unei metaanalize, publicate în 2006, CG este asociat mai puternic cu genotipurile IL-1B-511 CT sau TT și IL1-RN*2/*2, lipsind asocieri cu alelele IL-1B-511T, IL-1B-31C sau IL-1RN*2. Altă metaanaliză, publicată în același an, a remarcat o asociere a polimor-

fismelor IL-1B-511T și IL-1RN*2 cu riscul de CG la caucazieni, nu și la asiatici. În schimb, la subiecții asiatici infectați cu HP, polimorfismul IL-1B-511T a fost asociat cu hipoclorhidrie, cu GCA și cu MIG.

O metaanaliză, publicată în 2010, a identificat că alelele IL-1B-511T și IL-1-RN*2 sunt asociate semnificativ cu un risc crescut de CG în populația generală și la caucazieni, dar nu și printre asiatici sau hispanici. Alela IL-1B-31C sau CC homozigotă plus TT sau alela IL-1B+3954T nu sunt asociate cu risc crescut de CG, dar SNP IL-1B-31 homozigot CC plus TT este asociat cu riscul de CG de tip intestinal.

O metaanaliză din 2016 de asemenea nu a furnizat dovezi ale asocierii între polimorfismul IL-1B-31 (CC plus TT sau C>T) și CG.

În 2017 au fost publicate rezultatele unei metaanalize conform căroră există posibilitatea asocierii polimorfismului IL-1B-31 cu riscul de gastrită, în special în populația caucaziană, în timp ce polimorfismul IL-1B-511 ar putea să nu fie asociat.

Rezultatul unei metaanalize din 2021 indică asocierea SNP IL-1β+3954C >T cu riscul global de cancer (CG, cancer mamar și mielom multiplu). Dintre purtătorii acestui polimorfism, populația asiatică are un risc mai mare comparativ cu alte etnii.

În general, metaanalizele sugerează că rezultatele contradictorii dintre studii pot fi explicate prin variația între grupurile etnice a frecvenței alelelor, a subtipurii histologic și a localizării anatomice a CG, dar și prin calitatea metodologică diferită a studiilor. În plus, există o variabilitate etnică a frecvenței polimorfismelor IL-1B și IL-1RN și a asocierii lor cu CG. Prin urmare, constatările menționate anterior necesită o validare suplimentară în studii bine concepute, cu eșantioane mari de diferite etnii.

Așadar, polimorfismele genei IL-1B, care măresc nivelul seric al citokinei IL-1β cu un răspuns inflamator gastric sever, sunt asociate cu gastrita cronică și cu CG. Acest risc este crescut la indivizii infectați cu HP, fapt care subliniază rolul factorilor genetici în carcinogeneza gastrică asociată infecției cu HP.

Genotipurile proinflamatoare IL-1B-511T, IL-1B-511T/T, IL-1B-31C și IL-1RN2 (homozigoți și heterozigoți) la pacienții HP-pozitivi prezintă un

risc crescut de dezvoltare a GCA și a CG. Infecția cu HP are un rol sinergic cu polimorfismele genei IL-1B în carcinogeneza gastrică prin inducerea sintezei citokinei IL-1 β , hipoclorhidriei și implicarea în leziunile gastrice precanceroase. Expresia IL-1 β scade după eradicarea eficientă a infecției cu HP și creșterea acidității gastrice, iar genotipul IL-1B-31CT este asociat cu eradicarea cu succes a infecției cu HP.

IL-10, citokină antiinflamatoare cu efecte biologice multiple, controlează echilibrul răspunsurilor dintre imunitatea celulară și cea umorală, în principal prin inhibarea răspunsurilor mediate celular cu reducerea producției de mediatori proinflamatori. Această citokină are capacitatea de a suprima sau de a stimula proprietățile anticancerigene ale celulelor sistemului imunitar, de a inhiba producerea citokinelor proinflamatoare (interferon γ – IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, TNF- α și a factorului de stimulare a coloniilor de granulocite și de macrofage), de a induce proliferarea și diferențierea limfocitelor B. În plus, IL-10 este o citokină imunosupresoare, implicată în inițierea și în progresarea cancerogenezei.

Creșterea cu 60 % a riscului de MIG și de DEG a fost constatată printre purtătorii alelei IL10-1082A cu activitate joasă. Acest risc a fost mai pronunțat pentru DEG, comparativ cu MIG.

SNP a genei IL-10 la pozițiile -819 și -592 sunt corelate cu diferite niveluri serice de IL-10 *in vivo*. Alela C de la pozițiile -819 și -592 a fost asociată cu o producție ridicată de IL-10, iar alela T de la poziția -819 și alela A de la poziția -592 cu o producție scăzută de IL-10. Nivelul redus de IL-10 la pacienții infectați cu HP are ca rezultat intensificarea inflamației gastrice și a hipoclorhidriei, creșterea riscului de GCA și de CG.

Dovezile recente sugerează că polimorfismul -592 în gena IL-10 poate influența riscul de CG. Cu toate acestea, studiile realizate au oferit rezultate contradictorii și inconsecvente. O meta-analiză, publicată în 2012, și unele studii transversale au relevat că genotipul IL-10-592 (AA și CA) și genotipul IL-10-819TT sunt asociate cu susceptibilitate globală redusă la CG la persoanele HP-pozitive, comparativ cu persoanele HP-negative din lotul martor. Prin urmare, aceste genotipuri ar putea fi protectoare pentru susceptibilitatea generală la CG în populații infectate cu HP.

Un studiu recent a constatat că polimorfismul genei IL10-819C/T a fost asociat cu riscul de GCA și de CG la o populație chineză și cu un risc mai mic pentru CG la o populație mexicană. Altă metaanaliză, din 2014, nu a semnalat o asociere semnificativă între polimorfismul IL-10-592C>A și riscul de CG în populația generală și la asiatici, dar nu și la caucazieni. Metaanaliza din 2018 nu a relevat nicio asociere între polimorfismul IL-10-592A/C și susceptibilitatea la cancer al tractului gastrointestinal.

Cea mai amplă și mai precisă metaanaliză a asocierii polimorfismelor IL-10-592A>C și IL-10-819T>C cu riscul de CG, publicată în 2019, a constatat rezultate neconcordante cu unele meta-analize anterioare. Autorii au determinat o asociere semnificativă între polimorfismul IL-10-592A>C și susceptibilitatea la CG în populația generală și printre asiatici, iar polimorfismul IL-10-819T>C nu a fost asociat cu o creștere a riscului de CG.

IL-8 este o citokină proinflamatoare cu un rol important în patogeneza afecțiunilor induse de HP. Aceasta este un mediator important al răspunsului inflamator și intensifică leziunile mucoasei gastrice la pacienții infectați cu HP prin activarea neutrofilelor și inducerea citokinelor proinflamatoare: TNF- α , IFN- γ și IL-1 β . Gena IL-8 conține un SNP în poziția -251.

Progresarea atrofiei mucoasei gastrice la pacienții infectați cu HP și un risc crescut de GCA severă au fost constatate la subiecții cu genotipul IL-8-251AA sau la purtătorii alelei A (AA+AT) a genei IL-8-251. Un risc crescut de MIG a fost determinat la subiecții cu genotipul IL-8-251AT sau la purtătorii alelei A (AA+AT) a genei IL-8-251. Riscul GCA severe și a MIG a fost mai evident la subiecții HP-pozitivi și la purtătorii alelei IL-8-251A. Astfel, polimorfismul genei IL-8-251 este asociat semnificativ cu riscul de GCA severă și de MIG într-o populație cu risc sporit de CG. Genotipul IL-8-251AA sau alela A (AA+AT) a genei IL-8-251 cresc semnificativ și riscul CG la pacienții infectați cu HP.

Rezultatele unui studiu sugerează o corelație puternică între prezența gastritei cronice și infecția cu HP, iar genotipul IL-8-251TT acționează ca

factor de protecție împotriva infecției cu HP. Genotipurile IL-8-251A și IL-8-251TA sunt factori de risc și pentru infectarea cu HP.

IL-6 este o citokină proinflamatoare care funcționează ca un mesager între răspunsul imun înnăscut și adaptiv, iar prezența infecției cu HP promovează o creștere a sintezei sale, contribuind la inflamație și la dezvoltarea gastritei. Gena IL-6 poate regla creșterea tumorii și promova indirect creșterea celulelor tumorale prin inducerea apoptozei în leucocite. O asociere semnificativă a fost observată între expresia ridicată a genei receptorului membranal IL-6 (IL-6R) și invaziile tumorale și metastazele.

Deși sunt controversate, neconcludente și inconsecvente, datele din literatura de specialitate sugerează că polimorfismele genei IL-6 nu influențează expresia acesteia, dar expresia IL-6 și a receptorului său membranal IL-6R cresc în prezența infecției cu HP.

TNF- α este o citokină proinflamatoare, un imunomodulator puternic și un inhibitor al secreției acidului gastric, care mediază răspunsurile inflamatoare și este implicată în creșterea, în diferențierea și în supraviețuirea multor celule. Polimorfismele genei TNF- α , de asemenea bine studiate, apar ca determinanți-cheie în maladiile gastrice și au un rol important în patogeniza CG.

Un risc crescut pentru GCA și MIG a fost constatat la subiecții HP-negativi cu genotipul TNF- α -308 (AA și GA). Un risc crescut de infectare cu HP și de GCA a fost relevat la subiecții HP-pozitivi cu genotipul TNF- α -308GA. Alela TNF- α -308A este responsabilă pentru creșterea riscului de CG. Conform rezultatelor a două metaanalize recente, publicate în 2017 și în 2020, genotipurile TNF- α -308GA și TNF- α -308A sunt asociate semnificativ cu riscul de CG, spre deosebire de genotipul homozigot TNF- α -308AA. Prezența la pacienții HP-pozitivi a alelei A a genei TNF- α -308 prezintă un risc crescut de dezvoltare a GCA și a CG.

Conform rezultatelor unei metaanalize din 2016, polimorfismele TNF- α -308G>A și TNF- α -1031T>C sunt factori de protecție împotriva infecției cu HP.

O metaanaliză, publicată în 2014, evaluând polimorfismele genei TNF- α -238 și TNF- α -308 (genotipurile G/G, G/A, A/A) în carcinogeneza

gastrică, a determinat un risc statistic semnificativ crescut de CG asociat cu genotipurile TNF- α -308 G/G și A/A. Analiza subgrupurilor a evidențiat însă rezultate semnificative pentru genotipul G/G doar la asiatici, nu și la caucazieni și hispanici.

Asocierea SNP TNF- α -238G/A cu riscul de CG este cea mai studiată. Cu toate acestea, asocierea este inconsecventă în diferite populații. Două metaanalize recente și actualizate, publicate în 2017 și în 2018, nu au constatat nicio asociere semnificativă între polimorfismul TNF- α -238G/A și riscul de CG în populația generală. În analiza pe subgrupuri, polimorfismul TNF- α -238G/A fost asociat semnificativ cu risc crescut de CG în rândul asiaticilor, în special la chinezi, dar nu și la caucazieni.

Așadar, dovezile recente sugerează că polimorfismele genelor IL-10, IL-8, IL-6 și TNF- α prezintă diferite niveluri de asociere și pot influența riscul de CG. Rezultatele contradictorii, neconcludente și inconsecvente ale studiilor realizate pot fi explicate prin variația în grupurile etnice a frecvenței alelelor, subtipului histologic și localizării anatomice a CG, dar și prin calitatea metodologică diferită a studiilor. Aceste constatări necesită o validare suplimentară prin studii pe eșantioane mari, bine concepute și care implică diferite etnii.

Diverse mutații dobândite. Răspunsul inflamator dezechilibrat la infecția cronică cu HP contribuie la creșterea proliferării și transformării celulare, la deteriorarea ADN-ului și la afectarea sistemelor de reparare a ADN-ului.

Există două căi distincte de instabilitate genomică – microsatelitară și cromozomială. Instabilitatea microsatelitară este definită ca prezența unor deleții mici sau expansiuni în ADN-ul celulei unei tumori în secvențe scurte, repetate în tandem (regiuni de microsateliți), care nu se potrivesc cu ADN-ul normal. Aceasta este cauzată, în principal, de modificările epigenetice ale genelor de reparare a nepotrivirii ADN-ului care duc la mutații multiple în genele de reglare a creșterii celulare, în genele de apoptoză și în genele de reparare a ADN-ului.

Instabilitatea microsatelitară, considerată printre primele evenimente moleculare în carcinogeneza gastrică, a fost detectată în stadii incipi-

ente de carcinogeneză, inclusiv în GCA, în MIG, în DEG, în adenom și în 15-49 % din CG sporadice. Rezultatele unui studiu amplu de caz-control nu indică la asocieri ale SNP și ale căilor de reparare a ADN-ului cu riscul de GCA.

Rolurile SNP ale genelor căii de reparare a exciziei de nucleotide au fost investigate în diferite stadii ale carcinogenezei gastrice, precum și interacțiunile genă-genă și genă-mediul pentru a stabili dacă ar putea fi utilizate în prognozarea riscului de CG. Polimorfismele căii de reparare a exciziei de nucleotide DDB2 rs830083 și XPC rs2607775 au fost semnificativ asociate cu riscul de CG și au avut interacțiuni cu factorii de mediu. Depistarea combinată a acestor două polimorfisme a demonstrat un risc mai mare de CG. Astfel, rezultatele descrise anterior ar putea fi aplicate în predicția riscului și în prevenirea personalizată a CG.

Instabilitatea cromozomială este modificarea numărului de cromozomi, în plus sau în minus (aneuploidie), și diferite modificări ale regiunilor cromozomilor (translocarea, amplificarea, deleția unei secvențe de cromozom sau pierderea unei alele dintr-o pereche de cromozomi). Instabilitatea cromozomială are ca rezultat pierderea sau dobândirea funcției unor gene, inclusiv oncogene și gene supresoare de tumori, și reprezintă un eveniment precoce în carcinogeneza gastrică.

Modificările epigenetice au efecte similare cu modificările genetice, pot declanșa carcinogeneza prin inducerea protooncogenelor sau prin suprimarea genelor supresoare tumorale. Alterările epigenetice sunt responsabile pentru diversitatea expresiei unei gene și nu sunt cauzate de modificări ale secvențelor de ADN, dar de modificări în afara ADN-ului: evenimentele de metilare ale ADN-ului, în primul rând metilarea insulei CpG, modificarea histonelor, remodelarea cromatinei sau modificările ARN-urilor necodificatoare (miARN).

Modificările epigenetice, spre deosebire de cele genetice, sunt reversibile în carcinogeneză. În viitor, tratamentul epigenetic poate fi utilizat pentru tratamentul cancerului sau pentru prevenirea dezvoltării leziunilor precanceroase gastrice.

Metilarea promotorilor de expresie genică duce la tăcerea genelor. O frecvență în creșterea metilării promotorului, care implică mai multe

gene, favorizează apariția leziunilor preneoplazice și progresarea de la gastrita cronică la CG. Modificările histonei și metilarea ADN-ului pot promova tăcerea miARN. Metilarea insulelor CpG în regiunile promo-toare ale genelor supresoare tumorale și de reglementare a unor onco-miARN sunt componente noi și extrem de relevante în contextul înțelegerii carcinogenezei gastrice induse de infecția cu HP.

Există trei clase principale de proteine de joncțiune epitelială dere-glate în CG: 1) E (epitelial)-caderina – un supresor tumoral; 2) proteinele de joncțiune strânsă, inclusiv familia de proteine ale claudinei și 3) proteinele de joncțiune interzisă, inclusiv conexinele.

Modificările epigenetice (metilarea) în pS2 (considerat un supresor tumoral implicat în mod specific în carcinogeneza gastrică) dau naștere la o expresie mai limitată a proteinei corespunzătoare. Expresia pS2 este redusă în MIG și lipsește complet în leziunile displazice gastrice.

Remodelarea cromatinei este unul dintre mecanismele epigenetice implicate în carcinogeneza gastrică. Rezultatele unui studiu recent oferă o dovadă a modificărilor epigenetice în GCA. Supraexprimarea genelor EED (dezvoltarea ectodermului embrionar), CBX3 (proteina cromobox 3) și MTA1 (proteina 1 asociată metastazelor), și subexprimarea genelor ARID1A (proteina 1A cu conținut de domeniu interactiv bogat în AT), ING5 (inhibitorul creșterii) și CBX7 (proteina cromobox 7) au fost legate de progresarea GCA către CG. Astfel, expresiile genelor de remodelare a cromatinei EED, CBX3, MTA1, ARID1A, ING5 și CBX7 pot fi considerate markeri promițători pentru screeningul CG la pacienții cu GCA.

Reducerea activității genelor supresoare tumorale și activarea oncogenelor

Genele supresoare tumorale. Gena supresoare tumorală TP53 este un factor de transcripție nucleară implicată în reglarea ciclului celular și una dintre cele mai frecvente ținte pentru modificări genetice în multe cancere umane. Mutațiile genei TP53 au fost găsite în majoritatea leziunilor histologice implicate în procesul de oncogeneză gastrică, însă cu o frecvență mai mare în țesuturile noncanceroase, cu inflamație cronică înainte de dezvoltarea cancerului. Mutații ale genei TP53 au fost

constatate în cel puțin 30 % dintre zonele cu MIG și în 33-58 % dintre zonele cu DEG și cu adenoame, ceea ce indică că TP53 este un eveniment precoce în carcinogeneza gastrică. Imunoreactivitatea nucleară a TP53 este observată în aproximativ 1/3 dintre cazurile de DEG și de adenom, predominant în zonele cu DEG de grad înalt. Inactivarea genei TP53 prin pierderea heterozigotității sau mutației a fost constatată în circa 40 % dintre cazurile de CG de tip intestinal, comparativ cu 0-21 % în CG difuz.

Celula prezentatoare de antigen (APC) este o genă crucială în medierea răspunsului imun adaptiv, o genă supresoare tumorală ce reprezintă un factor de susceptibilitate pentru polipoza adenomatoasă familială, cu rol crucial în cancerul colorectal sporadic. Mutațiile somatice în gena APC, prezente în 6 % dintre cazurile de MIG și în 20-42 % dintre adenoamele gastrice, sunt considerate un eveniment precoce în carcinogeneza gastrică. Acestea au fost documentate în 76 % dintre cazurile de DEG neasociată cu adenocarcinom și în 3 % dintre cazurile de DEG asociată cu adenocarcinom. Circa 20-40 % dintre CG de tip intestinal poartă mutații APC, dar mai puțin de 2 % dintre CG difuze.

Oncogenele, în cazul unor mutații sau al prezenței în cantități mari, contribuie la transformarea unei celule normale într-o celulă tumorală. Familia de receptori ai factorului uman de creștere epidermală (HER) este legată de activitatea tirozinchinazei. Acești receptori joacă un rol central în controlul proceselor celulare precum proliferarea, migrarea, metabolismul, diferențierea și supraviețuirea, și participă la reglarea comunicării intercelulare în timpul proceselor cu rol important în dezvoltarea cancerului.

Printre oncogenele cu mutații sau amplificate în CG, HER2 și receptorul factorului de creștere epidermală (EGFR), membri ai receptorilor tirozinchinazei umane, au fost evaluate ca posibili candidați pentru terapii țintite. Amplificarea și supraexpresia HER2 este detectată în 7-34 % dintre adenocarcinoamele gastrice și are cea mai mare prevalență în tipul intestinal de CG. Supraexpresia HER2 poate fi un eveniment precoce în carcinogeneza gastrică, deoarece expresia HER2 crește semnificativ de la DEG de grad ușor la DEG de grad înalt și la adenocarcinom.

EGFR, alt membru al receptorilor tirozinchinazei umane, este supraexprimat în 13-27 % dintre carcinoamele gastrice. EGFR activează o cascadă de semnalizare prin mai multe căi, inclusiv proteinkinaza activată de proteinele RAS. Activarea mutațiilor KRAS au ca rezultat proteine RAS active din punct de vedere constitutiv. Aceste mutații au fost detectate în 1-28 % dintre carcinoamele intestinale, nu și în cele difuze.

Aceste observații oferă dovezi convingătoare a rolului geneticii gazdelor în determinarea progresării către CG și în consolidarea conexiunii dintre răspunsul inflamator și dezvoltarea atrofiei mucoasei gastrice. Predispoziția genetică este crucială pentru dezvoltarea diferitor cancere gastrointestinale, iar polimorfismele combinate, comparativ cu SNP cu penetrare scăzută în susceptibilitate, pot duce la risc ridicat pentru populații specifice.

6. MANAGEMENTUL MODERN AL PACIENȚILOR CU GASTRITĂ CRONICĂ ATROFICĂ

Infecția cronică cu HP provoacă CG prin progresarea GCA. Prin urmare, repararea AMG ar putea fi o strategie utilă în prevenirea carcinogenezei gastrice asociate infecției cu HP.

În ultimele trei decenii s-a modificat paradigma de prevenire a CG. Numărul mare de decese prin CG și legătura clară dintre CG și infecția cu HP au dus la identificarea mai multor căi pentru prevenirea acestei afecțiuni printre care: posibilitatea de a inversa patogeneza leziunilor premaligne prin întinerirea țesuturilor gastrice în GCA, eradicarea totală a colonizării cu HP, reducerea inflamației și stresului oxidativ mutagene și modificarea răspunsului imun mucozal prin ingineria microbiotei sau o combinație a acestor intervenții.

Managementul pacienților cu gastrită cronică atrofică include:

1. Testarea și tratamentul infecției cu HP. Mucoasa gastrică se poate restabili și progresarea metaplaziei intestinale gastrice (MIG) poate fi prevenită la pacienții cu GCA de toate vârstele după eradicarea cu succes. Însă acești pacienții pot trece de „punctul de ireversibilitate”, în care deteriorarea mucoasei gastrice nu mai poate fi inversată, în pofida eradicării eficiente a infecției cu HP. Chiar și în cazul persistenței și

progresării GCA, eradicarea infecției cu HP reduce riscul de CG. Studiile recente au demonstrat că strategia „testare și tratament” pentru HP la pacienții tineri (<50 ani) cu dispepsie inexplicabilă, fără simptome de avertizare (anemie, pierdere în greutate, disfagie, masă palpabilă, malabsorbție etc.) și neinvestigați este sigură și reduce necesitatea examenului endoscopic. Pacienților cu vârsta de 60 de ani și peste cu dispepsie, fără simptome precoce de avertizare, se recomandă testele nonendoscopice de depistare a HP, iar persoanelor cu rezultate pozitive li se administrează tratament de eradicare a acestei infecții.

2. Alte terapii a GCA includ administrarea zilnică, în doze mici, a aspirinei pentru prevenirea diferitor tipuri de cancer, inclusiv și a CG.

3. Supravegherea endoscopică a GCA după eradicarea infecției cu HP.

Eradicarea infecției cu HP este o condiție de bază pentru modificarea progresării leziunilor premaligne. Obiectivele tratamentului sunt: (1) vindecarea infecției, rezolvarea inflamației și normalizarea funcțiilor gastrice (secreția acidă); (2) posibila inversare a modificărilor atrofice și metaplastice ale mucoasei gastrice, prevenirea leziunilor care ajung la „punctul de ireversibilitate”, dincolo de care regresivitatea histologică a modificărilor nu mai este posibilă; (3) prevenirea sau reducerea riscului de CG și a mortalității asociate.

Eradicarea infecției cu HP este benefică prin ameliorarea inflamației gastrice, ameliorarea semnificativă a simptomelor sindromului dispeptic și a scorurilor gastritei, modificarea cursului natural al atrofiei mucoasei gastrice – stoparea progresării și chiar dispariția atrofiei, îmbunătățirea funcției gastrice și secreției de acid gastric, restabilirea microbiotei spre normal, creșterea indicelui de masă corporală, ameliorarea calității vieții pacienților, prevenirea deteriorării ADN-ului și, ca rezultat, reducerea riscului de CG.

În practica clinică sunt identificate persoane cu GCA, negative pentru infecția activă cu HP și fără antecedente de eradicare a HP. Prin excluderea cazurilor de gastrită fals-negativă și autoimună, se consideră că majoritatea acestor pacienți au suferit eradicarea neintenționată a infecției cu HP după un tratament cu antibiotice pentru alte maladii infecțioase, eradicarea cu succes neraportată (uitată) sau dispariția

spontană a HP ca urmare a atrofiei severe. Prin urmare, acești pacienți au fost infectați cu HP în antecedente, fapt care a indus GCA.

Testarea și diagnosticul infecției cu HP este utilă pentru monitorizarea eficienței tratamentului antimicrobian. La pacienții cu GCA, doar examenul serologic al anticorpilor HP IgG (HP-IgG) poate să nu fie suficient pentru evaluarea eficacității tratamentului de eradicare. În majoritatea cazurilor, HP-IgG pot persista mult timp după eradicare, iar scăderea titrului de HP-IgG și ameliorarea inflamației gastrice nu apar neapărat simultan. Antigenul HP din materiale fecale și testul respirator cu uree sunt utile atât pentru diagnostic, cât și pentru monitorizarea eficacității tratamentului de eradicare. Testul respirator cu uree este cea mai bună opțiune pentru confirmarea eradicării infecției cu HP, iar antigenul HP din materii fecale este o alternativă. Testarea pentru a confirma eradicarea trebuie efectuată la cel puțin patru săptămâni după

finalizarea terapiei de eradicare a HP, iar administrarea IPP trebuie întreruptă pentru cel puțin două săptămâni până la testare.

Așadar, toate persoanele infectate cu HP, inclusiv persoanele asimptomatice, necesită tratament de eradicare. Există dovezi certe că eradicarea HP este extrem de benefică la pacienții cu gastrită cronică nonatrofică și cu GCA, atât din punct de vedere histologic, cât și a reducerii riscului de CG. În stadiile ulterioare ale GCA (stabilirea MIG), conform datelor existente, eradicarea HP are efecte histologice benefice (reduce inflamația și atrofia), însă fără efect concludent de reducere a riscului de CG, cel puțin pe termen scurt. Astfel, reducerea riscului de dezvoltare a CG este determinat de tabloul histologic gastric până la eradicarea HP.

Infecția cu HP este considerată o maladie infecțioasă, eradicarea acesteia fiind recomandată în majoritatea cazurilor, indiferent de prezența stărilor precanceroase. Unii savanți consideră ca indicații incontestabile pentru eradicarea HP GCA cu orice tip de MIG și tratamentul curativ anterior al CG precoce de tip intestinal. În toate celelalte cazuri, terapia de eradicare a infecției cu HP trebuie administrată strict pe criterii individuale.

Scheme de tratament ale infecției cu HP. În pofida faptului că bacteria HP este cunoscută de peste 30 de ani, iar infecția netratată este asociată cu

complicații grave, selectarea unei strategii terapeutice eficiente de eradicare rămâne o provocare. Pentru a reduce morbiditatea ridicată asociată acestei infecții, o importanță primordială are utilizarea celui mai eficient și mai puternic regim de eradicare. Ghidurile internaționale recomandă următoarele metode de tratament a infecției cu HP:

1. Tratamentul personalizat, ghidat de sensibilitatea la medicamente, ameliorează semnificativ ratele de eradicare și previne utilizarea incorectă a antibioticelor în scopul evitării creșterii în continuare a rezistenței la aceste remedii. Terapia personalizată, inclusiv și ca tratament de primă linie, este o opțiune utilă pentru a obține o rată mai mare de eradicare, o reducere a perioadei de tratament, a frecvenței reacțiilor adverse medicamentoase și a costurilor medicale, comparativ cu terapia empirică.

2. Tratamentul empiric. Pentru terapia empirică de primă linie, ghidurile internaționale recomandă în unanimitate terapia cvadruplă care conține bismut (TCCB), terapia concomitentă putând fi utilizată în zonele în care bismutul nu este disponibil sau în regiunile cu rezistență crescută la claritromicină.

Având în vedere costul, dificultatea și disponibilitatea testelor de sensibilitate la medicamente, tratamentul personalizat este dificil de implementat, astfel încât în practica medicală tratamentul de primă linie este cel empiric.

Tratamentul empiric al infecției cu HP include următoarele scheme de tratament:

1. Terapia triplă – utilizarea unui IPP și a două antibiotice (amoxicilină, claritromicină, metronidazol sau levofloxacină) timp de 7-14 zile. În ultimele câteva decenii, terapia triplă care conține claritromicină, cel mai puternic și eficient antibiotic împotriva tulpinilor de HP, a fost regimul principal în tratamentul de primă linie al acestei infecții.

În ultimii ani, ratele de rezistență la claritromicină, metronidazol și levofloxacină, pe de o parte, și ratele de complianță redusă cauzată de numeroase evenimente adverse ale medicamentelor administrate, pe de altă parte, cresc la nivel global ceea ce reduce eficiența terapiei triple standarde în tratamentul de primă linie a infecției cu HP.

2. Terapia cvadruplă nonbismut, care include administrarea unui IPP și a trei antibiotice (claritromicină, amoxicilină și un nitroimidazol – tinidazol sau metronidazol) timp de 10-14 zile, a fost concepută pentru a soluționa problema rezistenței la medicamente. Există trei tipuri de terapie cvadruplă nonbismut (secvențială, concomitentă și hibridă).

Tratamentul secvențial include o perioadă de 5-7 zile cu IPP și amoxicilină, urmată de o perioadă de 5-7 zile cu IPP, claritromicină și un nitroimidazol în doze standard. Această terapie se bazează pe conceptul că amoxicilina poate inițial slăbi structura peretelui celular bacterian pentru a permite ulterior metronidazolului și claritromicinei să acționeze direct asupra bacteriilor. Deși acest lucru pare să aibă sens, terapia secvențială inversă (inițial IPP, claritromicină și metronidazol și ulterior IPP și amoxicilină) s-a dovedit a avea rate similare de eradicare.

Terapia concomitentă, utilizată în zonele cu rezistență la claritromicină >20 % și cu indisponibilitatea TCCB, presupune administrarea concomitentă a trei antibiotice (amoxicilină, claritromicină, tinidazol sau metronidazol) și a unui IPP timp de 10-14 zile. Originalitatea metodei constă în creșterea ratei de eradicare în cazul adăugării unui antibiotic, comparativ cu terapia triplă standard.

Tratamentul hibrid combină avantajele terapiei secvențiale și ale celei concomitente, și constă din două etape: IPP și amoxicilină administrate timp de 14 zile cu claritromicină și un nitroimidazol (tinidazol sau metronidazol) adăugate în ultimele 7 zile.

3. TCCB, care include un IPP, sare de bismut și două antibiotice (tradițional, tetraciclină și metronidazol), este administrată timp de 10-14 zile în zonele cu rezistență ridicată la claritromicină și metronidazol. Pentru a soluționa complexitatea și complianța slabă a pacienților, au fost propuse capsule trei-în-unu care conțin bismut, metronidazol și tetraciclină, și mai multe modificări ale acestei terapii.

4. Terapia dublă cu doze mari de IPP și de amoxicilină crește rata de eradicare a infecției cu HP, însă nu este recunoscută până în prezent de ghidurile internaționale ca terapie de primă linie, fiind recomandată ca regim de salvare.

O metaanaliză, publicată în 2021, care a evaluat 68 de studii clinice randomizate cu un total de 22 975 de pacienți, a comparat ratele de eradicare a opt regimuri de tratament empiric de primă linie (TCCB, terapia concomitentă, terapia secvențială, terapia hibridă inversă, terapia duală, terapia triplă standard, terapia triplă cu levofloxacină și terapia triplă cu vonoprazan). În baza performanțelor de eradicare, autorii au propus utilizarea terapiei triple pe bază de vonoprazan ca tratament de primă linie în regiunile în care acesta este disponibil. În țările unde vonoprazanul nu este disponibil, terapia cvadruplă nonbismut, inclusiv terapia concomitentă sau terapia hibridă inversă, este recomandată ca tratament de primă linie.

O metaanaliză, publicată în 2021, și un studiu clinic randomizat din 2016 au constatat că tratamentele cu TCCB de 10 sau de 14 zile, terapia secvențială de 10 zile sau terapia concomitentă de 10 zile sunt extrem de eficiente pentru eradicarea infecției cu HP ca terapii empirice de primă linie în regiunile cu rezistență ridicată la claritromicină. Ratele de eradicare au constituit, respectiv, 94,2 %, 95 % și 95,8 %. Autorii au concluzionat că TCCB poate fi tratament de primă linie pentru eradicarea HP la pacienții cu alergii la penicilină, cu HP rezistent la claritromicină, cu antecedente de utilizare anterioară a macrolidelor, cu imposibilitatea administrării altor opțiuni de tratament de primă linie, inclusiv terapia secvențială și terapia concomitentă, din cauza ratelor ridicate de evenimente adverse sau potențialului de utilizare a acestora ca tratamente de salvare.

Un studiu clinic randomizat a comparat terapia concomitentă cu terapia hibridă, administrate timp de 14 zile la 140 de pacienți HP-pozitivi dintr-o zonă cu rezistență ridicată la claritromicină (>20 %). Studiul a constatat rate similare de eradicare, însă terapia hibridă avea o frecvență mai mică a efectelor adverse.

Conform rezultatelor unui studiu clinic controlat, randomizat, prospectiv și multicentric recent, regimul cu dublă terapie cu doze mari poate fi recomandat ca regim de tratament empiric de primă linie pentru eradicarea HP. Această terapie are eficacitate similară sau chiar mai mare, comparativ cu TCCB, complianță bună, rată mai mică de reacții adverse și siguranță sporită.

O metaanaliză, publicată în 2019, a comparat efectele diferitor regimuri de eradicare a infecției persistente cu HP de linia a doua după tratamentul inițial. Analiza a inclus 26 de studii clinice randomizate cu 3 268 de pacienți care au administrat terapie triplă de șapte zile, terapie triplă de 10 zile sau mai mult, terapie cvadruplă nonquinolonă de șapte zile, terapia cvadruplă non-quinolonă de 10 zile sau mai mult, terapie cvadruplă pe bază de quinolonă de 10 zile sau mai mult, terapie secvențială și terapie concomitentă. Terapia cvadruplă nonquinolonă cu bismut de 10 zile a prezentat o eficiență semnificativ superioară și este un regim optim de tratament a infecției cu HP de linia a doua. În general, schemele cu o durată mai lungă de tratament au demonstrat rate superioare de eradicare, dar și rate mai mari de evenimente adverse.

Deși în ultimele decenii dispunem de cunoștințe noi despre rolul HP în diferite condiții clinice, tratamentul infecției cu HP a devenit mai dificil – ratele de eradicare scad, în timp ce rezistența HP la antibiotice este înaltă și în creștere.

În urma analizei multiplelor studii clinice randomizate, metaanalizelor și consensului de la Toronto, ghidurile internaționale recomandă ca tratament inițial al infecției cu HP la adulți terapia triplă (IPP, claritromicină și amoxicilină sau metronidazol timp de 14 zile) în regiuni cu rezistență scăzută la claritromicină (<15 %). În aceste regiuni, terapia hibrid de 14 zile (sau terapia hibrid inversă), terapia secvențială de 10-14 zile, terapia concomitentă de 10-14 zile și TCCB de 10-14 zile pot atinge o rată ridicată de eradicare în tratamentul de primă linie a infecției cu HP. În regiuni cu rezistență ridicată la claritromicină (>15 %), terapia triplă standard trebuie abandonată din cauza eficacității scăzute a eradicării, iar TCCB sau terapia concomitentă sunt regimuri eficiente recomandate, cu o eficiență confirmată în studii bine concepute ≥ 90 %.

În zone cu rezistență ridicată duală, la claritromicină și la metronidazol, TCCB este tratamentul recomandat de primă linie. Deși terapia triplă este regimul standard pentru eradicarea HP, în cazul eșecului acestui tratament, se administrează TCCB sau terapia triplă cu levofloxacină (înlocuirea claritromicinei cu levofloxacină în terapia triplă clasică) în

cazul utilizării terapiei triple ca tratament inițial și terapia triplă cu claritromicină sau levofloxacină în cazul utilizării TCCB ca tratament inițial. Dacă și această medicație nu reușește eradicarea HP, tratamentul suplimentar ar trebui să se bazeze pe testarea sensibilității la antibiotice. Prin urmare, selectarea celui mai bun regim de tratament al infecției cu HP de primă linie trebuie efectuată pe baza rezultatelor sensibilității la antibiotice, iar în cazurile în care acesta nu poate fi efectuat sau nu este disponibil – pe baza datelor locale despre rezistența antimicrobiană, ratele de eradicare și expunerea anterioară a pacientului la antibiotice. Ghidurile internaționale recomandă o durată a tratamentului de eradicare a HP de 14 zile.

Tratamentul de linia a doua a infecției cu HP trebuie stabilit în raport cu eșecul terapiei de primă linie. În acest scop sunt recomandate următoarele regimuri: TCCB de 14 zile, terapia triplă cu IPP de generație nouă (esomeprazol) și levofloxacină (moxifloxacină) de 14 zile, terapia concomitentă de 10-14 zile, terapia triplă cu rifabutină (IPP, amoxicilină și rifabutină) de 10 zile, terapia dublă cu doze mari de IPP și amoxicilină de 14 zile. Terapia triplă cu claritromicină și terapia secvențială trebuie evitate ca regim de salvare.

După două eșecuri ale tratamentului infecției cu HP, ghidurile internaționale recomandă metoda de cultivare a bacteriei și testarea sensibilității antimicrobiene pentru a permite selectarea tratamentului de salvare bazat pe rezistența antimicrobiană a tulpinii de HP.

Conform unei revizuirii sistematice a literaturii publicată în 2022 și pe baza ghidurilor internaționale și metaanalizelor recente, terapiile cvadruple nonbismut de 10-14 zile și terapia triplă pe bază de vonoprazan (vonoprazan, amoxicilină și claritromicină/metronidazol) de 7 zile sunt regimuri de tratament a infecției cu HP recomandate în prezent. Aceste scheme au rate de eradicare de aproximativ 90 % chiar și în zonele în care tulpinile rezistente la antimicrobiene sunt foarte răspândite. Dezavantajele inerente pot promova creșteri suplimentare ale rezistenței antimicrobiene și induc disbioza microbiotei intestinale ca urmare a utilizării empirice a multor antibiotice.

În prezent există mai multe scheme de tratament a infecției cu HP, implementate pentru a depăși rezistența la antibiotice: combinație de antibiotice, includerea unui antibiotic nou din aceeași clasă sau a unui antibiotic din altă clasă, creșterea dozei, frecvenței și duratei tratamentului, adăugarea bismutului pentru a reduce încărcătura bacteriană, adăugarea unui IPP pentru a crește pH-ul și utilizarea unei singure capsule trei-în-unu, care conține bismut, metronidazol și tetraciclină, pentru a crește confortul pacientului și a spori eficiența antimicrobiană.

Utilizarea terapiei triple pe bază de IPP este strict restricționată și poate fi aplicată numai în zonele cu rezistență scăzută la medicamente. Terapia empirică, concepută corespunzător și bazată pe istoricul medicației, este o alternativă acceptabilă tratamentului ghidat de sensibilitatea la antibiotice pentru eradicarea infecției cu HP, după luarea în considerare a accesibilității, costului și doleanțelor pacientului. Regimul de tratament empiric este considerat eficient dacă rata de eradicare a infecției atinge 90 %, de preferință 95 %.

Pentru a îmbunătăți eficacitatea tratamentului, siguranța și complianța pacientului, multe studii clinice au propus regimuri modificate utile care includ, în principal, regimul cvadruplu modificat nonbismut, terapia dublă cu doze mari și regimuri care conțin vonoprazan. Aceste scheme au rate acceptabile de eradicare (89-93 %), sunt sigure și pot deveni tratamente empirice de primă linie. Deși nu există un consens cu privire la utilizarea tratamentelor infecției cu HP de primă linie și nu a fost definit un tratament empiric optim pentru eradicarea inițială eficientă a acestei infecții, unii savanți consideră că în prezent terapia concomitentă este cea mai bună opțiune dintre terapiile cvadrupe cu claritromicină atât pentru tratamentul de primă linie, cât și pentru tratamentul de salvare. Pentru a preveni creșterea rezistenței antimicrobiene și a reduce efectul asupra microbiotei intestinale, concomitent reducând consumul de antibiotice și menținând efectul de eradicare, terapia duală cu vonoprazan și amoxicilină poate fi regimul ideal pentru viitor.

În concluzie, gastrita cronică indusă de HP fiind o maladie infecțioasă foarte răspândită, terapia de eradicare trebuie oferită tuturor persoanelor infectate. Regulile generale pentru optimizarea managementului infecției cu

HP includ: (1) evaluarea susceptibilității locale a bacteriei la diferite antibiotice; (2) analiza sensibilității la penicilină și a expunerii anterioare a pacientului la antibiotice; (3) folosirea dozelor mari de IPP pentru inhibarea secreției de acid gastric și creșterea pH-ului, și (4) evitarea repetării unui regim de tratament cu cazuri anterioare de eșec.

TCCB și terapia concomitentă sunt cele mai bune tratamente empirice de primă linie în zonele cu rezistență ridicată la claritromicină și la persoanele care au utilizat anterior macrolide. În zonele cu rezistență dublă la claritromicină și la metronidazol, TCCB este regimul recomandat. Terapia triplă cu claritromicină, administrată 14 zile, este încă recomandată în zonele cu prevalență scăzută a rezistenței la claritromicină (<15 %) și la pacienții fără expunere anterioară la macrolide.

După eșecul tratamentului empiric de primă linie, este recomandată terapia triplă cu levofloxacină sau TCCB. După eșecul tratamentului de linia a doua, regimul pentru linia a treia trebuie să se bazeze pe metoda de cultură cu testarea sensibilității sau determinarea moleculară a rezistenței genotipului tulpinii de HP. Întrucât testarea sensibilității nu este disponibilă pe scară largă, ghidurile internaționale recomandă un tratament empiric de linia a treia – un regim de eradicare dintre terapiile care conțin claritromicină, neutilizat în prima și a doua linie, terapia triplă cu levofloxacină și TCCB. TCCB cu levofloxacină și terapia triplă cu rifabutină pot fi o alternativă valabilă pentru tratamentele de linia a treia sau a patra. Actualmente, terapia secvențială nu este un tratament sugerat de ghidurile internaționale.

Tratamentul adjuvant cu probiotice. În ultimii ani există un interes sporit pentru administrarea probioticelor ca terapie adjuvantă în tratamentul infecției cu HP. Probioticele sunt definite ca „microorganisme vii care, atunci când sunt administrate în cantități adecvate, conferă un plus de sănătate organismului”. Probioticele inhibă HP prin eliberarea produselor antimicrobiene sau prin concurența pentru colonizare și supraviețuire.

Mai multe metaanalize ale studiilor clinice randomizate au evaluat eficiența suplimentării cu probiotice (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccaromyces boulardii*, *Bacillus clausii*) a tratamentului de eradicare a HP

și în reducerea efectelor secundare asociate acestei terapii. Conform rezultatelor obținute, după un tratament cu probiotice de peste două săptămâni crește eficiența terapiilor de eradicare a HP, scade riscul și rata efectelor adverse legate de tratamentul de eradicare a infecției cu HP.

Rămân încă multe probleme nesoluționate în legătură cu folosirea probioticelor, inclusiv eficacitatea specifică a tulpinilor de probiotice, dozele optime, timpul administrării (înainte, în timpul sau după terapia de eradicare) și durata de administrare a terapiei adjuvante cu probiotice.

Supravegherea endoscopică a GCA după eradicarea infecției cu HP la intervale regulate este justificată de asocierea constantă și puternică între GCA severă, diagnosticată atât pe baza biopsiei (stadiul OLGA/OLGIM III/IV), cât și a rezultatelor endoscopice (scorul A2 în clasificarea Kyoto, atrofia de tip deschis O1-O3 în clasificarea Kimura-Takemoto), și un risc crescut de adenocarcinom gastric primar. Supravegherea endoscopică crește probabilitatea de detectare a CG într-un stadiu incipient, când rezecția cu intenție curativă este posibilă și eficientă. Astfel, stratificarea riscului de CG după eradicarea infecției cu HP este o problemă clinică importantă pentru supravegherea eficientă a populațiilor cu risc sporit.

Concluzii

1. Managementul pacienților cu gastrită cronică atrofică include: testarea și tratamentul infecției cu *Helicobacter pylori* pentru a restabili mucoasa gastrică și a preveni progresarea către cancerul gastric; administrarea zilnică, în doze mici, a aspirinei pentru prevenirea cancerului gastric; supravegherea endoscopică după eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* pentru depistarea cancerului gastric într-un stadiu incipient.

2. Toate persoanele infectate cu *Helicobacter pylori*, inclusiv persoanele asimptomatice, necesită tratament de eradicare. Eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* este extrem de benefică la pacienții cu gastrită cronică atrofică, atât din punct de vedere histologic, cât și a reducerii riscului de cancer gastric.

3. Pentru terapia empirică de primă linie, ghidurile internaționale recomandă în unanimitate terapia cvadruplă cu bismut și terapia

concomitentă, ultima fiind utilă în zonele în care bismutul nu este disponibil.

4. Supravegherea endoscopică la intervale regulate a gastritei cronice atrofice după eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* este justificată de asocierea constantă și puternică între gastrita cronică atrofică severă și riscul crescut de adenocarcinom gastric primar. Supravegherea endoscopică crește probabilitatea de detectare a cancerului gastric într-un stadiu incipient, când rezecția cu intenție curativă este posibilă și eficientă.

PARTEA SPECIALĂ

Prezenta lucrare reprezintă un studiu clinic transversal de cohortă, bazat pe estimarea comparativă a modificărilor endoscopice, a particularităților clinice, serologice și morfologice ale mucoasei gastrice la pacienții cu GCA în funcție de tipul morfologic al leziunii în vederea elaborării algoritmului de diagnostic precoce al pacienților cu GCA în scopul prevenirii CG.

Eșantionul cercetat a inclus 142 de pacienți cu GCA în vârstă de 22-80 de ani, selectați consecutiv în secția Boli Interne a IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății pe baza unui chestionar clinic structurat, special elaborat. Lotul general de studiu a fost divizat în trei subploturi în funcție de tipul morfologic al leziunii: 51 de pacienți cu GCA, fără MIG și DEG (subplotul 1 de studiu), 51 de pacienți cu GCA și cu MIG (subplotul 2 de studiu) și 40 de pacienți cu GCA și cu DEG (subplotul 3 de studiu). Toți pacienții au fost supravegheați și tratați similar, la aceleași intervale de timp, până la încheierea studiului. Criteriile de evaluare nu au fost modificate pe parcursul cercetării.

Cercetările au fost realizate în secția Boli Interne și Laboratorul Instituției Medico-Sanitare Publice Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății. Pentru confirmarea diagnosticului s-au folosit metode clinice (anamneza, chestionarea, examenul obiectiv), de laborator (hemoleucograma, analiza generală a urinei, creatinina, bilirubina, aspartataminotransferaza, alaninaminotransferaza, gama-glutamyltranspeptidaza, glucoza, colesterolul total, vitamina B12), endoscopice, morfopatologice, coordonare cu specialiștii din Departamentul Medicină Internă (Disciplina de Geriatrie și Medicina Muncii) al IP USMF „Nicolae Testemițanu” și, la necesitate, a altor specialiști. Analizele clinico-biochimice generale au fost efectuate la analizatorul biochimic automat Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter Inc., Brea, CA) în Laboratorul IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății și Laboratorul Eurolab, conform metodelor aplicate sau elaborate.

Biomarkerii GastroPanel (PG-I, PG-II, G-17 și HP-IgG) au fost determinați cu imunoteste enzimatiche comerciale GastroPanel® (Analyzer: Seac-Radim, Alisei Q.S., Italy) la Centrul Medical și în

Laboratorul Eurolab în conformitate cu instrucțiunile producătorului, iar PGR a fost calculat automat de mașina de laborator.

Pentru nivelul normal al valorilor testelor serologice specifice s-au utilizat următoarele valori: PG-I - 70-165 $\mu\text{g/l}$, PG-II - 3-15 $\mu\text{g/l}$, PGR - > 3 , G-17 - 1-10 $\mu\text{g/l}$, nivelul redus (PG-I - $\leq 70 \mu\text{g/l}$, PG-II - $< 3 \mu\text{g/l}$, PGR - ≤ 3 , G-17 - $< 1 \mu\text{g/l}$) și nivelul crescut (PG-I - $> 165 \mu\text{g/l}$, PG-II - $> 15 \mu\text{g/l}$, G-17 - $> 10 \mu\text{g/l}$).

PG serici au fost determinați pentru diagnosticarea GCA. AMG s-a considerat „absentă” (PG-I $> 70 \mu\text{g/l}$ sau PG-I/II > 3), „ușoară” (PG-I ≤ 70 și $> 50 \mu\text{g/l}$ și PG-I/II ≤ 3), „moderată” (PG-I ≤ 50 și $> 30 \mu\text{g/l}$ și PG-I/II ≤ 3) și „severă” (PG-I $\leq 30 \mu\text{g/l}$ și PG-I/II ≤ 2).

Infecția cu HP a fost definită noninvazivă (serologic - detectarea HP-IgG prin analiza imunoenzimatică ELISA și prin imunoblotare) și invazivă (examenul histologic al biopstatelor gastrice prelevate endoscopic și testul ureazic rapid). Când HP a fost suspectat în GCA și/sau MIG, dar nu a fost găsit în eprubetele gastrice, prezența HP a fost confirmată de testul pentru antigenul HP din masele fecale. Eradicarea HP a fost confirmată prin testul respirator cu uree negativ sau cu testul la antigenul fecal negativ la 30-40 de zile după încheierea tratamentului.

Statutul de „infectat HP” a fost stabilit prin următoarele două metode: (1) dovezi histologice ale infecției cu HP prin colorarea Giemsa și (2) testul ureazic. 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. Infecția cu HP a fost considerată „pozitivă” atunci când ambele probe (testul ureazic și examenul histologic) au fost pozitive și „negativă” dacă ambele probe au fost negative și lipsa istoricului tratamentului de eradicare al HP. Alte variante au fost considerate nedeterminate.

Endoscopia digestivă superioară avansată cu testul ureazic și prelevarea biopsiei a fost realizată în Laboratorul de endoscopie digestivă avansată (LEDA) al Centrului Medical „Excellence”. 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 (Atropină, 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 *per os* cu 100 mg (2,5 ml) Espumizan L 40 mg/ml, 400 mg N-acetilcisteină (ACC ®extra 600 mg – 1 comprimat efervescent sau Acetilcisteină praf – 2 pliculețe câte 200 mg) la 100 ml apă plată. EDS a fost efectuată cu respectarea celor trei principii de bază: (1) intragastric, la necesitate, lavajul mucoasei cu Simeticonă, (2) distensiunea 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+.

Examenul histomorfologic al specimenelor de biopsie a fost efectuat la ICS Laboratorul Medical Synevo SRL. 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 cinci zone diferite ale stomacului: două bioptate din antrum (un fragment de pe mica curbură și unul de pe marea curbură, ambele la 2-3 cm de la nivelul pilorului), un bioptat din zona de tranziție corp-antru, din zona unghiului gastric, două bioptate din corpul gastric (un fragment de pe mica curbură, la 4 cm proximal de unghiul gastric, și unul de pe porțiunea medie a curburii mari, la aproximativ 8 cm de la cardia). 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. Bioptatele din fiecare zonă au fost plasate în recipiente separate notate.

Țesuturile prelevate au fost introduse timp de 24-48 de ore în formalină neutră tamponată de 10 %, apoi în ceară de parafină. Secțiunile histologice, cu o grosime de 3 μm, au fost colorate cu metode uzuale de colorare (hematoxilină și eozină după Carazzi, picrofuxină după metoda

van Gieson). Histologic au fost evaluate inflamația mucoasei gastrice (infiltrare cu celule mononucleare), activitatea (infiltrare cu celule polimorfonucleare), AMG și MIG. Pentru caracterizarea MIG 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.

Evaluarea histologică a mucoasei gastrice a fost realizată în conformitate cu stadiile OLGA și OLGIM la microscopia convențională cu utilizarea microscopului Micros LILY MCX500. Stadiile OLGA/-OLGIM 0, I și II au fost considerate cu risc scăzut de CG, iar stadiile III și IV cu risc crescut de CG.

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.

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 computerul 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 (trei sau mai multe) s-a utilizat analiza de varianță (One-Way ANOVA) cu aplicarea testelor post-hoc sau non-parametric Kruskal-Wallis cu aplicarea corecției Bonferroni. Gradul de intensitate a legăturilor statistice a fost apreciat cu ajutorul procedurii corelației. Datele tabelor de contingență au fost analizate prin metoda statisticii variaționale (χ^2). Statistic semnificative am fost considerate diferențele cu valoarea bilaterală $p < 0,05$.

7. MANIFESTĂRILE CLINICO-PARACLINICE ÎNREGISTRATE LA PACIENȚII CU GASTRITĂ CRONICĂ ATROFICĂ ÎN FUNCȚIE DE TIPUL MORFOLOGIC AL LEZIUNII

7.1. Particularitățile clinice, serologice și morfologice la pacienții cu gastrită cronică atrofică, fără metaplazie intestinală gastrică 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 (sublotul 1) au fost incluși 51 de pacienți cu vârstă de la 22 până la 80 de ani: 11 (21,6 %) bărbați și 40 (78,4 %) de femei. În funcție de categoria de vârstă, 10 (19,6 %) pacienți aparțineau grupului de vârstă 22-44 de ani, 28 (54,9 %) – grupului de vârstă 45-64 de ani și 13 (25,5 %) – grupului de vârstă 65-80 de ani (figura 21). Vârsta medie în acest sublot de studiu a fost de $54,94 \pm 1,9$ ani.

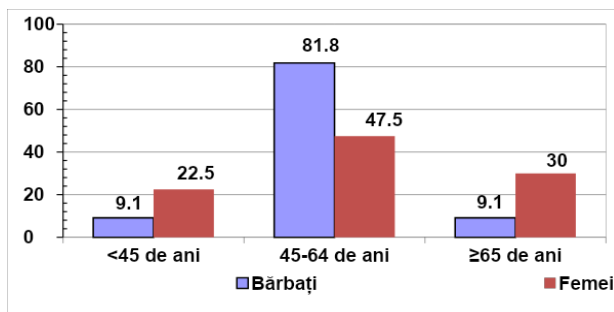


Figura 21. Repartizarea pacienților (%) din sublotul 1 de studiu în funcție de gen și de vârstă

În acest sublot, în funcție de statutul rezidențial, 32 (62,7 %) de pacienți proveneau din mediul urban și 19 (37,3 %) din mediul rural. În raport cu starea civilă: 38 (74,5 %) de pacienți erau căsătoriți, 5 (9,8 %) – necăsătoriți, 3 (5,9 %) – văduvi și 5 (9,8 %) – divorțați, iar cu nivelul de instruire: 9 (17,6 %) pacienți aveau studii primare, 21 (41,2 %) – studii medii și 21 (41,2 %) – studii superioare. În funcție de încadrarea în câmpul muncii, 34 (66,7 %) de pacienți erau angajați în câmpul muncii, 3 (5,9 %) – șomeri, 3 (5,9 %) – invalizi și 11 (21,6 %) – pensionari. La

analiza caracterului activității s-a constatat că 14 (27,5 %) îndeplineau un lucru fizic greu, iar 22 (43,1 %) – 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) – 12 (23,5 %) cazuri, consum prioritar de alimente fierbinți – 13 (25,5 %) cazuri, pierdere ponderală (>5 kg în ultimele 6 luni) – 19 (37,3 %) cazuri, tabagism – 15 (29,4 %) cazuri, inclusiv fumători activi 10 (19,6 %) pacienți și fumători în trecut 5 (9,8 %), consum de alcool în toate 51 (100,0 %) de cazuri, inclusiv 41 (80,4 %) consumau alcool ocazional (<1 unitate pe zi) și 10 (19,6 %) moderat (1-2 unități pe zi) (figura 22).

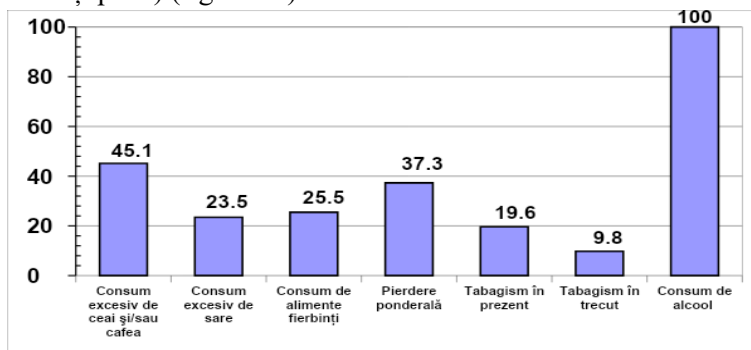


Figura 22. Frecvența factorilor de risc (%) la pacienții din sublotul 1 de studiu

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

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 %), inclusiv 16 (31,4 %) în prezent și 35 (68,6 %) în antecedente, 45 (88,2 %) de pacienți au administrat anterior tratament pentru eradicarea infecției cu HP.

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

Acuzele pacienților în ultima lună. Dureri epigastrice au menționat 49 (96,1 %) de pacienți, inclusiv rar (odată pe săptămână) – 7 (13,7 %), des (≥ 2 ori pe săptămână) – 33 (64,7 %) și permanent (zilnic) – 9 (17,6 %). Valoarea medie a severității durerii a fost de $6,96 \pm 0,3$ puncte (de la 0 puncte până la 9 puncte) (figura 23).

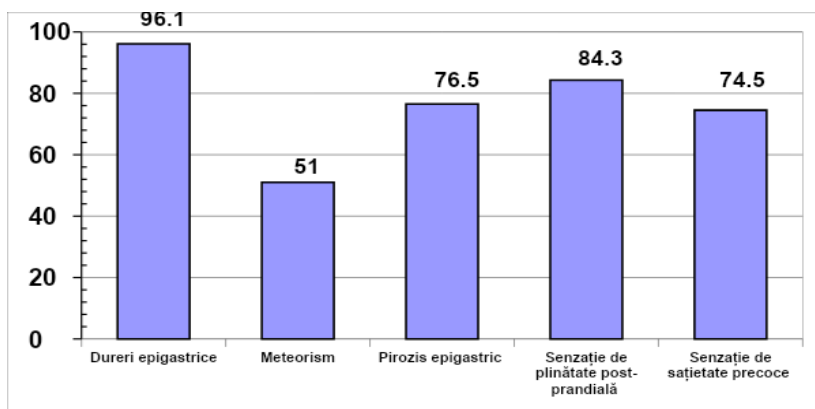


Figura 23. Frecvența acuzelor în ultima lună (%) la pacienții din sublotul 1 de studiu

Meteorism au remarcat 26 (51,0 %) de pacienți, inclusiv rar (odată pe săptămână) – 18 (35,3 %) și des (≥ 2 ori pe săptămână) – 8 (15,7 %). 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 (odată pe săptămână) – 19 (37,3 %) pacienți, des (≥ 2 ori pe săptămână) – 18 (35,3 %) și permanent (zilnic) – 2 (3,9 %) pacienți. Valoarea medie a severității pirozisului a constituit $4,88 \pm 0,4$ puncte (de la 0 puncte până la 9 puncte).

Senzație de plinătate postprandială au relatat 43 (84,3 %) de pacienți, inclusiv rar (odată pe săptămână) – 27 (52,9 %), des (≥ 2 ori pe săptămână) – 15 (29,4 %) și permanent (zilnic) – 1 (2,0 %). Valoarea medie a severității senzației de plinătate postprandială a fost de $5,06 \pm 0,4$ puncte (de la 0 puncte până la 8 puncte).

Senzație de sațietate precoce au semnalat 38 (74,5 %) de pacienți, inclusiv rar (odată pe săptămână) – 27 (52,9 %) și des (≥ 2 ori pe săptămână) – 11 (21,6 %). 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 subplot de studiu pacienții au menționat diferite asociații simptomatice: 1 (2,0 %) pacient – 1 simptom, 3 (5,9 %) – 2 simptome, 15 (29,4 %) – 3 simptome, 17 (33,3 %) – 4 simptome și 15 (29,4 %) – 5 simptome. Astfel, marea majoritate a pacienților cu gastrită cronică atrofică, fără metaplazie intestinală gastrică și fără displazia epiteliului mucoasei gastrice (47-92,1 %) au prezentat un tablou polisimpomatic (3-5 simptome), reflectat în figura 24.

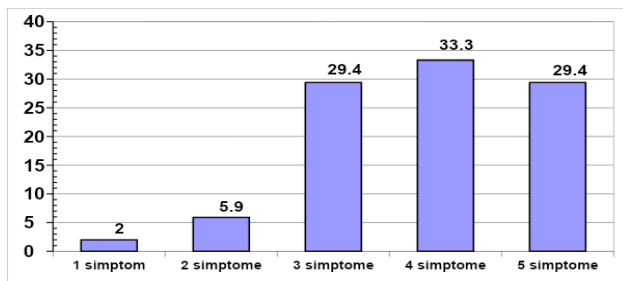


Figura 24. Distribuția asocierilor simptomatice (%) la pacienții din subplotul 1 de studiu

Tratamentul precedent. Medicamente pentru ameliorarea acuzelor sus-numite au administrat 47 (92,2 %) de pacienți, inclusiv 33 (70,2 %) – inhibitori ai pompei de protoni (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol), 2 (4,3 %) – H_2 -blocanți (Ranitidină, Famotidină) și 12 (25,5 %) – preparate din ambele grupe.

Printre pacienții care s-au tratat anterior, 23 (48,9 %) au administrat

preparatul de 3 ori pe săptămână, 10 (21,3 %) – odată pe săptămână, 7 (14,9 %) – de 2 ori pe săptămână și 7 (14,9 %) – de 4 sau mai multe ori pe săptămână. Până la 1 lună au administrat preparatul 20 (42,6 %) de pacienți, de la 1 lună până la 6 luni – 25 (53,2 %) și mai mult de 6 luni – 2 (4,3 %).

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

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 %) și atrofie severă a mucoasei gastrice (O2-O3) – la 6 (11,8 %) (figura 25).

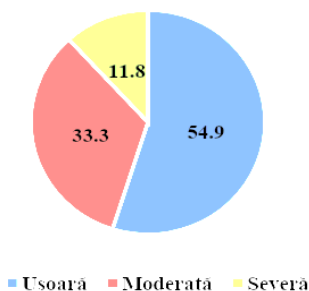


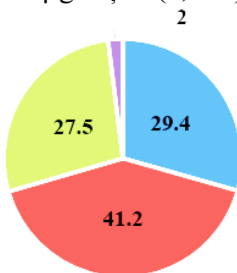
Figura 25. Rata formelor de atrofie a mucoasei gastrice (%), conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, la pacienții din subplotul 1 de studiu

În funcție de sistemul de stadializare a atrofiei mucoasei gastrice OLGA, 15 (29,4 %) pacienți prezentau stadiul I, 21 (41,2 %) – stadiul II, 14 (27,5 %) – stadiul III și 1 (2,0 %) – stadiul IV (figura 26). La pacienții (n=51 (100,0 %)) din subplotul 1 de studiu nu a fost depistat nici un caz de MIG și de DEG.

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

GastroPanel. În subplotul 1 de studiu, valoarea medie a PG-I a fost 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 %) – în limitele 50,1-70 $\mu\text{g/L}$, 5 (9,8 %) – în limitele 30,1-50 $\mu\text{g/L}$ și 4 (7,8 %) – $\leq 30 \mu\text{g/L}$.



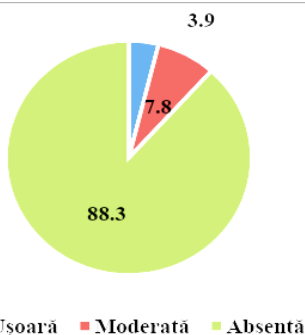
■ Stadiul I ■ Stadiul II ■ Stadiul III ■ Stadiul IV

Figura 26. Rata stadiilor de atrofie a mucoasei gastrice (%), conform sistemului OLGA, la pacienții din subplotul 1 de studiu

Valoarea medie a PG-II a fost de $14,06 \pm 0,9 \mu\text{g/L}$ (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%) 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 %) 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 %) – un nivel în limitele 1,0-10,0 $\mu\text{g/L}$ și 7 (13,7 %) – un nivel $>10,0 \mu\text{g/L}$.



■ Ușoară ■ Moderată ■ Absentă

Figura 27. Frecvența formelor de atrofie a mucoasei gastrice (%), conform rezultatelor serologice, la pacienții din subplotul 1 de studiu

La evaluarea gradului de AMG, în conformitate cu rezultatele testelor serologice, s-a constatat absența AMG la 45 (88,3 %) de pacienți și prezența la 6 (11,7 %), inclusiv AMG ușoară la 2 (3,9 %) pacienți și moderată – la 4 (7,8 %) (figura 27).

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 în sucii gastrici – $29,38 \pm 1,1$ $\mu\text{M/g.prot}$ (de la $14,51$ $\mu\text{M/g.prot}$ până la $55,33$ $\mu\text{M/g.prot}$).

La analiza caracteristicilor socio-demografice și a rezultatelor testelor serologice în funcție de formele AMG, determinate conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, de stadiile sistemului OLGa, de statutul HP și de statutul anticorpilor HP_IgG s-au obținut rezultatele prezentate în continuare.

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 ($80,32 \pm 3,5$ $\mu\text{g/L}$ și $59,29 \pm 6,3$ $\mu\text{g/L}$, respectiv; $p < 0,05$); valoarea medie a PG-II a fost semnificativ statistic mai mică la pacienții cu forma ușoară de AMG ($13,40 \pm 0,6$ $\mu\text{g/L}$ și $20,55 \pm 5,4$, respectiv; $p < 0,05$) și la pacienții cu forma moderată de AMG ($12,88 \pm 1,5$ $\mu\text{g/L}$ și $20,55 \pm 5,4$, respectiv; $p < 0,05$), comparativ cu forma severă de AMG.

Valorile medii ale PGR ($6,32 \pm 0,4$ la pacienții cu GCA ușoară, $5,54 \pm 0,8$ la pacienții cu GCA moderată și $4,10 \pm 0,8$ la pacienții cu GCA severă); ale G-17 ($5,44 \pm 0,8$ $\mu\text{g/L}$ la pacienții cu GCA ușoară, $7,51 \pm 1,3$ $\mu\text{g/L}$ la pacienții cu GCA moderată și $3,82 \pm 1,3$ $\mu\text{g/L}$ la pacienții cu GCA severă); ale NO în serul sangvin ($58,57 \pm 1,1$ $\mu\text{M/L}$ la pacienții cu GCA ușoară, $59,82 \pm 1,4$ $\mu\text{M/L}$ la pacienții cu GCA moderată și $60,69 \pm 1,9$ $\mu\text{M/L}$ la pacienții cu GCA severă) și în sucii gastrici ($29,48 \pm 1,6$ $\mu\text{M/g.prot}$ la pacienții cu GCA ușoară, $29,33 \pm 2,0$ $\mu\text{M/g.prot}$ la pacienții cu GCA moderată și $29,10 \pm 1,2$ $\mu\text{M/g.prot}$ la pacienții cu GCA severă) erau similare ($p > 0,05$) în toate grupele din sublotul 1 de studiu (tabelul 4).

Tabelul 4.

Rezultatele testelor serologice în funcție de formele de atrofie a mucoasei gastrice, conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, la pacienții din sublotul 1 de studiu

Parametru	1 - Ușoară	2 - Moderată	3 - Severă	p
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 semnificative statistic ($p > 0,05$) 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); frecvența grupelor 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); raportul de gen: 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); consumul de tutun: 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±2,5 ani și 52,42±2,4 ani; $p < 0,05$) la pacienții cu risc crescut de cancer gastric (stadiile III-IV ale sistemului OLGA), iar valoarea medie a PG-I a fost semnificativ statistic mai mare (80,11±3,1 μg/L și 54,68±7,5 μg/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±0,7 μg/L la pacienții

cu stadii OLGA cu risc scăzut de CG și 14,71±2,7 μg/L la pacienții cu stadii OLGA cu risc crescut de CG), PGR (6,18±0,3 și 4,87±1,0, respectiv), G-17 (6,21±0,8 μg/L și 5,31±1,2 μg/L, respectiv), NO în serul sangvin (58,77±0,9 μM/L și 60,36±1,3 μM/L, respectiv) și în suc gastric (29,22±1,3 μM/g.prot și 29,77±1,8 μM/g.prot, respectiv) erau similare (p>0,05) în toate grupele din subplotul 1 de studiu (tabelul 5).

Tabelul 5.

Corelația stadiilor OLGA cu rezultatele testelor serologice și cu aspectele socio-demografice la pacienții 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 (μg/L)	80,11±3,1	54,68±7,5	<0,001
PG-II (μg/L)	13,79±0,7	14,71±2,7	NS
PGR	6,18±0,3	4,87±1,0	NS
G-17 (μg/L)	6,21±0,8	5,31±1,2	NS
NO în serul sangvin (μM/L)	58,77±0,9	60,36±1,3	NS
NO în suc gastric (μM/g.prot)	29,22±1,3	29,77±1,8	NS

Nu au fost constatate diferențe semnificative statistic (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 ≥ 65 de ani (8-22,2 % și 5-33,3 %, respectiv); raportul de gen: 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); consumul de tutun: 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).

Diferențe semnificative statistic între caracteristicile socio-demografice și rezultatele testelor serologice, în funcție de statutul *Helicobacter pylori* și de statutul anticorpilor HP IgG, la pacienții din subplotul 1 de studiu nu au fost constatate.

Valorile medii ale vârstei (53,34±2,5 ani la pacienții cu HP negativ

și 58,44±2,2 ani la pacienții cu HP pozitiv); ale PG-I (74,50±4,1 μg/L și 68,53±6,5 μg/L, respectiv); ale PG-II (14,56±1,2 μg/L și 12,99±1,3 μg/L, respectiv); ale PGR (5,85±0,5 și 5,69±0,5, respectiv), G-17 (5,85±0,8 μg/L și 6,15±1,1 μg/L, respectiv); ale NO în serul sangvin (59,57±0,9 μM/L și 58,51±1,6 μM/L, respectiv) și în sucii gastrici (30,76±1,4 μM/g.prot și 26,36±1,3 μM/g.prot, respectiv); frecvența 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 ≥65 de ani (8 – 22,9 % și 5 – 31,3 %, respectiv); raportul de gen: bărbați (8 – 22,9 % și 3 – 18,8 %, respectiv) și femei (27-77,1 % și 13-81,3 %, respectiv); mediul de trai: urban (22-62,9 % și 10-62,5 %, respectiv) și rural (13-37,1 % și 6-37,5 %, respectiv); consumul de tutun: 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 %, respectiv) și 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 grupele din sublotul 1 de studiu.

Valorile medii ale vârstei (54,11±2,5 ani la pacienții cu HP-IgG negativ și 56,75±2,4 ani la pacienții cu HP-IgG pozitiv); ale PG-I (75,82±3,8 μg/L și 65,64±7,1 μg/L, respectiv); ale PG-II (15,08±1,1 și 11,84±1,3 μg/L, respectiv); ale PGR (5,78±0,5 și 5,83±0,5, respectiv); ale G-17 (5,85±0,8 μg/L și 6,15±1,1 μg/L, respectiv); ale NO în serul sangvin (59,67±0,9 μM/L și 58,29±1,6 μM/L, respectiv) și în sucii gastrici (30,65±1,4 μM/g.prot și 26,62±1,3 μM/g.prot, respectiv); frecvența 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 ≥ 65 de ani (9 – 25,7 % și 4 – 25,0 %, respectiv); raportul de gen: bărbați (8 – 22,9 % și 3 – 18,8 %, respectiv) și femei (27 – 77,1 % și 13 – 81,3 %, respectiv); mediul de trai: urban (22 – 62,9 % și 10 – 62,5 %, respectiv) și rural (13 – 37,1 % și 6 – 37,5 %, respectiv); consumul de tutun: 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) și 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 grupele din sublotul 1 de studiu.

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

Date socio-demografice. În sublotul 2 de studiu au fost incluși 51 de pacienți cu gastrită cronică atrofică și cu metaplazie intestinală gastrică cu vârsta de la 32 până la 82 de ani, 26 (51,0 %) bărbați și 25 (49,0 %) femei. În funcție de categoria de vârstă, 4 (7,8 %), pacienți aparțineau grupei de vârstă 32-44 de ani, 35 (68,6 %) – 45-64 de ani și 12 (23,5%) – 65-82 de ani (figura 28). Vârsta medie a pacienților din sublotul 2 de studiu a fost de $57,39 \pm 1,4$ ani.

În acest sublot, în funcție de statutul rezidențial, 34 (66,7 %) de pacienți proveneau din mediul urban, iar 17 (33,3 %) din mediul rural; 40 (78,4 %) erau căsătoriți, 3 (5,9 %) – necăsătoriți, 3 (5,9 %) – văduvi și 5 (9,8 %) – divorțați; 6 (11,8 %) pacienți aveau studii primare, 29 (56,9 %) – studii medii și 16 (31,4 %) – studii superioare; 34 (66,7 %) de pacienți erau angajați în câmpul muncii, 1 (2,0 %) avea grad de invaliditate, iar 16 (31,4 %) erau pensionari; 21 (41,2 %) de pacienți îndeplineau lucru fizic greu și 13 (25,5 %) – lucru intelectual.

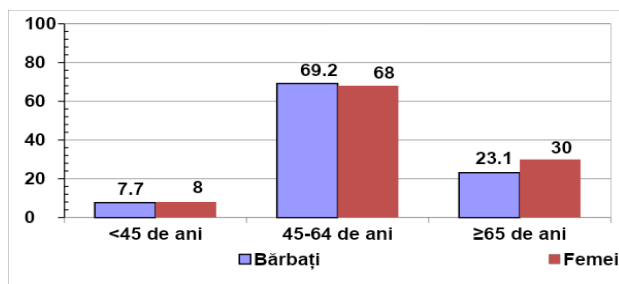


Figura 28. Repartizarea pacienților (%) din sublotul 2 de studiu în funcție de gen și de vârstă

Factorii de risc. La analiza factorilor de risc pentru GCA s-au constatat următoarele: consum excesiv de cafea (>4 căni pe zi) – 23 (45,1 %) de cazuri; consum excesiv de sare (>5 grame zilnic) – 19 (37,3 %) cazuri; consum prioritar de alimente fierbinți – 11 (21,6 %) cazuri; pierdere ponderală (>5 kg în ultimele 6 luni) – 21 (41,2 %) de cazuri; tabagism – 28 (54,9 %) de cazuri, inclusiv fumători activi – 16 (31,4 %) cazuri, fumători în trecut –

12 (23,5 %) cazuri; consum de alcool – în toate 51 (100,0 %) de cazuri, inclusiv consum ocazional (<1 unitate pe zi) – 34 (66,7 %) de cazuri și consum moderat (1-2 unități pe zi) – 17 (33,3 %) cazuri (figura 29).

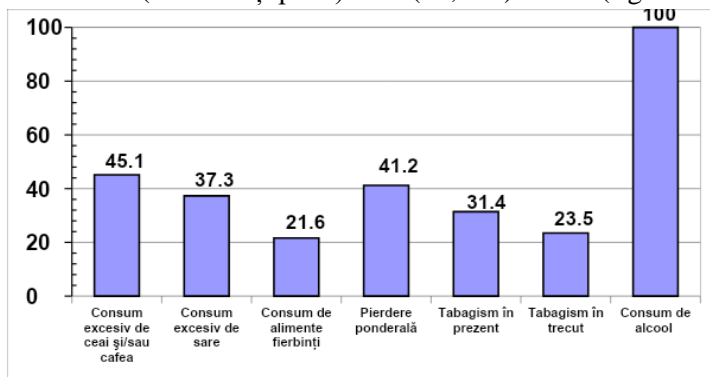


Figura 29. Frecvența factorilor de risc (%) la pacienții din sublotul 2 de studiu

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

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

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

Acuzele pacienților în ultima lună. Dureri epigastrice au menționat 48 (94,1 %) de pacienți, inclusiv foarte rar (1-3 ori pe lună) – 3 (5,9 %), rar (odată pe săptămână) – 12 (23,5 %), des (2 sau mai multe ori pe săptămână) – 27 (52,9 %) și permanent (zilnic) – 6 (11,8 %). Valoarea medie a severității durerii a alcătuit $6,35 \pm 0,3$ puncte (figura 30).

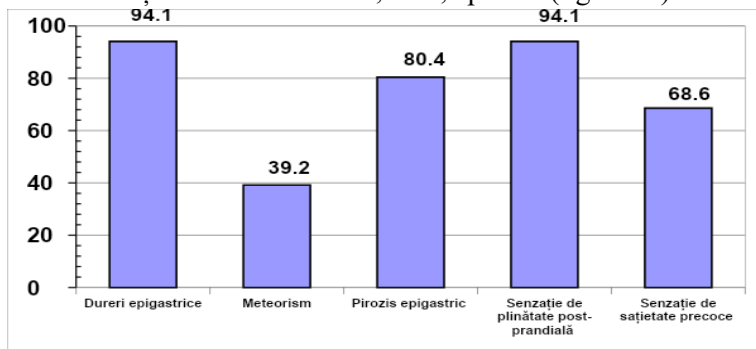


Figura 30. Frecvența acuzelor în ultima lună (%) la pacienții din sublotul 2 de studiu

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

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

Senzație de plinătate postprandială au relatat 48 (94,1 %) de pacienți, inclusiv rar (odată pe săptămână) – 35 (68,6 %), des (≥ 2 ori pe săptămână) – 13 (25,5 %). Valoarea medie a severității senzației de plinătate postprandială a alcătuit $5,41 \pm 0,3$ puncte.

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

În acest sublot de studiu s-au înregistrat următoarele 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 cu metaplazie intestinală gastrică (n=46 (90,2 %)) au prezentat un tablou polisimptomatic (3-5 simptome), reflectat în figura 31.

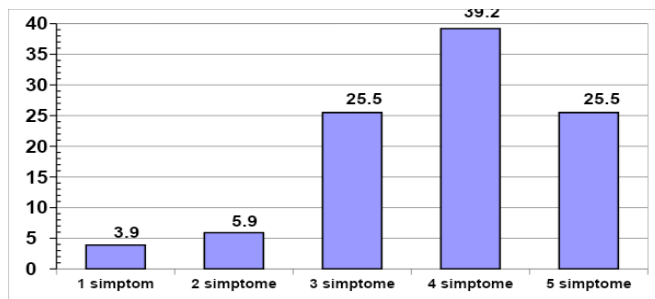


Figura 31. Distribuția asocierilor simptomatice la pacienții din sublotul 2 de studiu

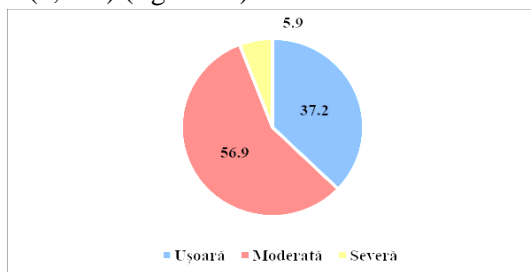
Tratamentul precedent. Tratament medicamentos au primit 41 (80,4 %) de pacienți, inclusiv 34 (82,9 %) – inhibitori ai pompei de protoni (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol) și 7 (17,1 %) – inhibitori ai pompei de protoni (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol) și H₂-blocanți (Ranitidină, Famotidină).

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

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

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

pacienți, atrofie moderată (C3-O1) – la 29 (56,9 %) și atrofie severă (O2-O3) – la 3 (5,9 %) (figura 32).



32. Rata formelor de atrofie a mucoasei gastrice (%), conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, la pacienții din subplotul 2 de studiu

În funcție de sistemul de stadializare a atrofiei mucoasei gastrice OLGGA, 7 (13,7 %) pacienți prezentau stadiul I, 30 (58,8 %) – stadiul II și 14 (27,5%) – stadiul III (figura 33).

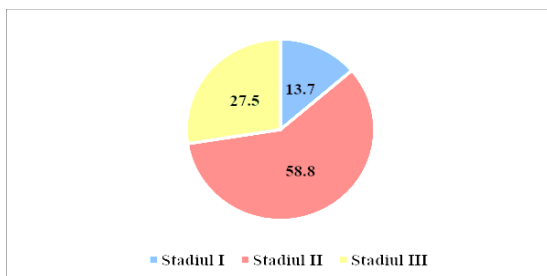


Figura 33. Rata relativă a stadiilor de atrofie a mucoasei gastrice (%), conform sistemului OLGGA, la pacienții din subplotul 2 de studiu

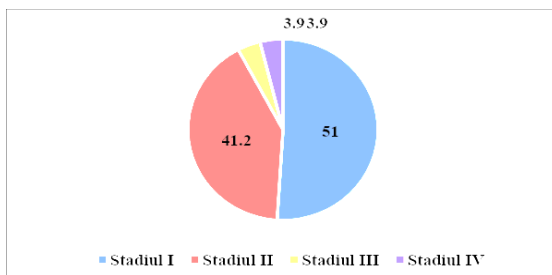


Figura 34. Rata relativă a stadiilor de metaplazie a mucoasei gastrice (%), conform sistemului OLGIM, la pacienții din subplotul 2 de studiu

La toți pacienții din acest lot de studiu ($n=51$ (100,0 %)) a fost depistată MIG. În funcție de sistemul OLGIM de stadializare a MIG, 26 (51,0 %) de pacienți prezentau stadiul I, 21 (41,2 %) – stadiul II, 2 (3,9 %) – stadiul III și 2 (3,9 %) – stadiul IV (figura 34). DEG a fost absentă la toți pacienții din acest sublot de studiu.

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

GastroPanel. În sublotul 2 de studiu, 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 %) – în limitele 50,1-70 $\mu\text{g/L}$, 18 (35,3 %) – în limitele 30,1-50 $\mu\text{g/L}$ și 2 (3,9 %) – ≤ 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 $\mu\text{g/L}$, iar 14 (27,5) – >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 %) – în limitele 2,1-3,0 și 1 (2,0 %) – $\leq 2,0$.

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 %) – în limitele 1,0-10,0 $\mu\text{g/L}$ și 14 (27,5 %) – $>10,0$ $\mu\text{g/L}$.

La evaluarea gradului de atrofie a mucoasei gastrice în conformitate cu rezultatele testelor serologice s-a constatat absența AMG la 29 (56,9 %) de pacienți, atrofie ușoară – la 5 (9,8 %) și atrofie moderată – la 17 (33,3 %), sumar 22 (43,1 %) de pacienți (figura 35).

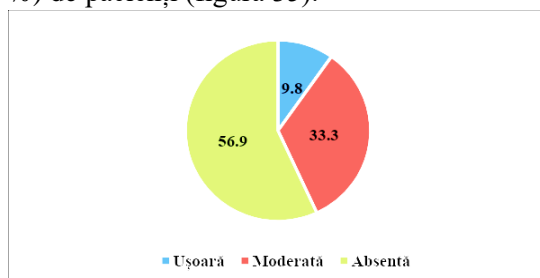


Figura 35. Rata relativă a formelor de atrofie a mucoasei gastrice (%), conform rezultatelor serologice, la pacienții din sublotul 2 de studiu

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 în sucii gastric – $37,38 \pm 1,0 \mu\text{M/g.prot}$ (de la $24,52 \mu\text{M/g.prot}$ până la $55,39 \mu\text{M/g.prot}$).

În urma analizei caracteristicilor socio-demografice și a rezultatelor testelor serologice în funcție de formele AMG, determinate conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, de stadiile sistemului OLGa, de stadiile sistemului OLGIM, de statutul *Helicobacter pylori* și de statutul anticorpilor *Helicobacter pylori* IgG s-au obținut rezultate prezentate în continuare.

La pacienții cu GCA ușoară, moderată și severă (conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto) nu au fost constatate diferențe semnificative statistice ($p > 0,05$) în valorile medii ale vârstei ($53,95 \pm 2,5$ ani, $58,83 \pm 1,4$ ani și $65,33 \pm 0,5$ ani, respectiv); ale 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); ale 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); ale PGR ($4,96 \pm 0,5$, $3,85 \pm 0,4$ și $4,37 \pm 0,9$, respectiv); ale 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); ale 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) și în sucii 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 6); în frecvența 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 ≥ 65 de ani (3 – 15,8 %, 7 – 24,1 % și 2 – 66,7 %, respectiv); în raportul de gen: 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); în 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); în consumul de tutun: 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); în consumul de alcool: ocazional (15 – 78,9 %, 17 – 58,6 % și 2 – 66,7 %, respectiv) și moderat (4 – 21,1 %, 12 – 41,4 % și 1 – 33,3 %, respectiv) erau similare ($p > 0,05$) în toate grupele din sublotul 2 de studiu.

Tabelul 6.

Rezultatele testelor serologice în funcție de formele de atrofie a mucoasei gastrice, conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, la pacienții din sublotul 2 de studiu

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

Valoarea medie a PG-I era semnificativ statistic mai mare (66,08 \pm 3,9 $\mu\text{g/L}$ și 46,85 \pm 4,6 $\mu\text{g/L}$; $p < 0,001$) 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 7).

Tabelul 7.

Rezultatele testelor serologice, în funcție de stadiile sistemului OLGA, la pacienții din sublotul 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 ($\mu\text{g/L}$)	66,08 \pm 3,9	46,85 \pm 4,6	<0,001
PG-II ($\mu\text{g/L}$)	15,32 \pm 0,7	14,46 \pm 1,2	NS
PGR	4,64 \pm 0,4	3,39 \pm 0,3	NS
G-17 ($\mu\text{g/L}$)	8,02 \pm 0,9	7,53 \pm 1,6	NS
NO în serul sangvin ($\mu\text{M/L}$)	68,40 \pm 0,9	66,31 \pm 1,1	NS
NO în sucul gastric ($\mu\text{M/g.prot}$)	37,23 \pm 1,3	37,79 \pm 1,9	NS

Valorile medii ale vârstei (56,70 \pm 1,7 ani și 59,21 \pm 2,3 ani; respectiv); ale PG-II (15,32 \pm 0,7 $\mu\text{g/L}$ și 14,46 \pm 1,2 $\mu\text{g/L}$, respectiv); ale PGR (4,64 \pm 0,4 și 3,39 \pm 0,3, respectiv); ale G-17 (8,02 \pm 0,9 $\mu\text{g/L}$ și 7,53 \pm 1,6 $\mu\text{g/L}$, respectiv); ale NO în serul sangvin (68,40 \pm 0,9 $\mu\text{M/L}$ și 66,31 \pm 1,1 $\mu\text{M/L}$, respectiv) și în sucul gastric (37,23 \pm 1,3 $\mu\text{M/g.prot}$ și 37,79 \pm 1,9 $\mu\text{M/g.prot}$, respectiv); frecvența 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); raportul de gen: bărbați

(18 – 48,6 % și 8 – 57,1 %, respectiv) și femei (19 – 51,4 % și 6 – 42,9 %, respectiv); mediul de trai: urban (25 – 67,6 % și 9 – 64,3 %, respectiv) și rural (12 – 32,4 % și 5 – 35,7 %, respectiv); consumul de tutun: 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 – 2,4 %, respectiv); consumul 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 grupe ale subplotului 2 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 8).

Valorile medii ale vârstei ($57,04 \pm 1,5$ ani și $61,5 \pm 4,0$ ani; respectiv); ale PG-I ($62,55 \pm 3,5$ $\mu\text{g/L}$ și $40,25 \pm 4,1$ $\mu\text{g/L}$, respectiv); ale PG-II ($15,11 \pm 0,7$ $\mu\text{g/L}$ și $14,80 \pm 0,8$ $\mu\text{g/L}$, respectiv), ale G-17 ($7,99 \pm 0,8$ $\mu\text{g/L}$ și $6,65 \pm 0,8$ $\mu\text{g/L}$, respectiv); ale NO în serul sangvin ($67,76 \pm 0,7$ $\mu\text{M/L}$ și $68,58 \pm 1,6$ $\mu\text{M/L}$, respectiv) și în sucii gastrici ($37,35 \pm 1,1$ $\mu\text{M/g.prot}$ și $37,79 \pm 3,4$ $\mu\text{M/g.prot}$, respectiv); frecvența 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 ≥ 65 de ani (11 – 23,4 % și 1 – 25,0 %, respectiv); raportul de gen: bărbați (23 – 48,9 % și 3 – 75,0 %, respectiv) și femei (24 – 51,1 % și 1 – 25,0 %, respectiv); mediul de trai: urban (31 – 66,0 % și 3 – 75,0 %, respectiv) și rural (16 – 34,0 % și 1 – 25,0 %, respectiv); consumul de tutun: 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); consumul 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 grupe din subplotul 2 de studiu.

Tabelul 8.

Caracteristicile socio-demografice și rezultatele testelor serologice, conform stadiilor sistemului OLGIM, la pacienții din subplotul 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±3,5	40,25±4,1	NS
PG-II ($\mu\text{g/L}$)	15,11±0,7	14,80±0,8	NS

PGR	4,43±0,3	2,70±0,2	<0,001
G-17 (µg/L)	7,99±0,8	6,65±0,8	NS
NO în serul sangvin (µM/L)	67,76±0,7	68,58±1,6	NS
NO în sucul gastric (µM/g.prot)	37,35±1,1	37,79±3,4	NS

La analiza comparativă a stadiilor OLGA și OLGIM s-a constatat că 97,3 % dintre cazurile cu risc scăzut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGA (stadiile OLGA I-II) coincideau cazurilor cu risc scăzut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGIM (stadiile OLGIM I-II) (tabelul 9). Doar 2,7 % dintre cazurile cu risc scăzut de dezvoltare a cancerului gastric uniform sistemului OLGA (OLGA I-II) au fost clasificate drept cazuri cu risc crescut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGIM (stadiile OLGIM III-IV).

Tabelul 9.

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

Dimpotrivă, doar 21,4 % dintre cazurile cu risc crescut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGA (stadiile III-IV) coincideau cu cazurile cu risc crescut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGIM (stadiile III-IV), iar 78,6 % dintre cazurile cu risc crescut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGA (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±1,7 ani la pacienții cu HP negativ și 57,14±2,2 ani la pacienții cu HP pozitiv); ale PG-I (61,19±3,3 µg/L și 59,77±8,7 µg/L, respectiv); ale PG-II (15,51±0,7 µg/L și 13,97±1,1 µg/L, respectiv); ale PGR (4,26±0,4 și 4,39±0,5, respectiv); ale G-17 (8,12±0,9 µg/L

și $7,28 \pm 1,4$ $\mu\text{g/L}$, respectiv); ale 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 în sucii gastrici ($37,20 \pm 1,3$ $\mu\text{M/g.prot}$ și $37,86 \pm 1,9$ $\mu\text{M/g.prot}$, respectiv); frecvența 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 ≥ 65 de ani (9 – 24,3 % și 3 – 21,4 %, respectiv); raportul de gen: bărbați (20 – 54,1 % și 6 – 42,9 %, respectiv) și femei (17 – 45,9 % și 8 – 57,1 %, respectiv); mediul de trai: urban (22 – 59,5 % și 12 – 85,7 %, respectiv) și rural (15 – 40,5 % și 2 – 14,3 %, respectiv); consumul de tutun: 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); consumul 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 grupele sublotului 2 de studiu.

Pacienții din sublotul 2 de studiu 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 10).

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); ale PG-I ($60,95 \pm 3,4$ $\mu\text{g/L}$ și $60,48 \pm 7,8$ $\mu\text{g/L}$, respectiv); ale PG-II ($15,76 \pm 0,8$ $\mu\text{g/L}$ și $13,60 \pm 1,0$ $\mu\text{g/L}$, respectiv); ale G-17 ($4,08 \pm 0,3$ $\mu\text{g/L}$ și $4,76 \pm 0,7$ $\mu\text{g/L}$, respectiv); ale NO în serul sangvin ($66,86 \pm 0,8$ $\mu\text{M/L}$ și $69,95 \pm 1,3$ $\mu\text{M/L}$, respectiv) și în sucii gastrici ($37,36 \pm 1,3$ $\mu\text{M/g.prot}$ și $37,44 \pm 1,7$ $\mu\text{M/g.prot}$, respectiv) erau similare ($p > 0,05$) în toate grupele sublotului 2 de studiu.

Tabelul 10.

**Rezultatele testelor serologice, 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 ($\mu\text{g/L}$)	$60,95 \pm 3,4$	$60,48 \pm 7,8$	NS
PG-II ($\mu\text{g/L}$)	$15,76 \pm 0,8$	$13,60 \pm 1,0$	NS
PGR	$4,08 \pm 0,3$	$4,76 \pm 0,7$	NS
G-17 ($\mu\text{g/L}$)	$8,34 \pm 0,9$	$6,89 \pm 1,3$	NS
NO în serul sangvin ($\mu\text{M/L}$)	$66,86 \pm 0,8$	$69,95 \pm 1,3$	$< 0,05$
NO în sucii gastrici ($\mu\text{M/g.prot}$)	$37,36 \pm 1,3$	$37,44 \pm 1,7$	NS

și $13,60 \pm 1,0 \mu\text{g/L}$, respectiv); ale PGR ($4,08 \pm 0,3$ și $4,76 \pm 0,7$, respectiv); ale G-17 ($8,34 \pm 0,9 \mu\text{g/L}$ și $6,89 \pm 1,3 \mu\text{g/L}$, respectiv) și ale NO în sucul gastric ($37,36 \pm 1,3 \mu\text{M/g.prot}$ și $37,44 \pm 1,7 \mu\text{M/g.prot}$, respectiv); frecvența 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); raportul de gen: bărbați (18-1,4 % și 8 – 50,0 %, respectiv) și femei (17-48,6 % și 8 -50,0 %, respectiv); mediul de trai: urban (20 – 57,1 % și 14 – 87,5 %, respectiv) și rural (15 – 42,9 % și 2-12,5 %, respectiv); consumul de tutun: 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); consumul 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 grupele subplotului 2 de studiu.

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

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

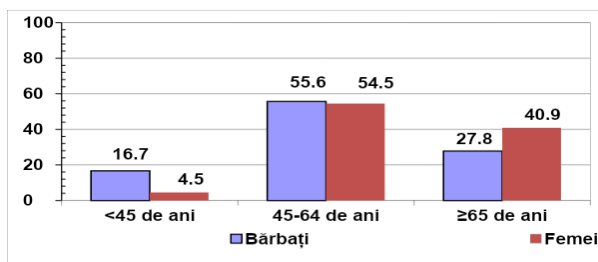


Figura 36. Repartizarea pacienților (%) din subplotul 3 de studiu în funcție de gen și de vârstă

În acest sublot, 24 (60,0 %) de pacienți proveneau din mediul urban și 16 (40,0 %) din mediul rural; 23 (57,5 %) erau căsătoriți, 3 (7,5 %) – celibatari, 10 (25,0 %) – văduvi și 4 (10,0 %) – divorțați; 6 (15,0 %) pacienți aveau studii primare, 18 (45,0 %) – studii medii și 16 (40,0 %) – studii superioare; 22 (55,0 %) de pacienți erau angajați în câmpul muncii, 2 (5,0 %) – șomeri, 1 (2,5 %) – invalid și 15 (37,5 %) – pensionari; 9 (22,5 %) pacienți îndeplineau un lucru fizic greu, iar 14 (35,0 %) – lucru intelectual.

Factorii de risc. La analiza factorilor de risc pentru GCA în sublotul 3 de studiu s-au obținut următoarele date: consum excesiv de cafea (> 4 căni pe zi) – 14 (35,0 %) cazuri; consum excesiv de sare (> 5 grame zilnic) – 16 (40,0 %) cazuri; consum prioritar de alimente fierbinți – 10 (25,0 %) cazuri; pierdere ponderală (> 5 kg în 6 luni) – 17 (42,5 %) cazuri; tabagism – 18 (45,0 %) cazuri, inclusiv fumători activi – 10 (25,0 %) și fumători în trecut – 8 (20,0 %); consum de alcool în toate 40 (100,0 %) de cazuri, inclusiv 26 (65,0 %) consumau alcool ocazional (<1 unitate pe zi), iar 14 (35,0 %) moderat (1-2 unități pe zi) (figura 37).

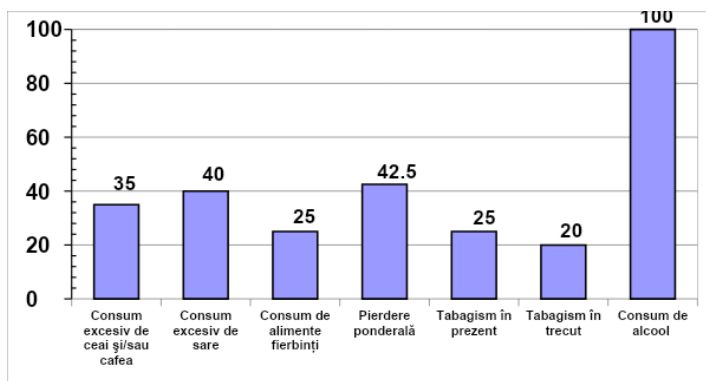


Figura 37. Frecvența factorilor de risc (%) la pacienții din sublotul 3 de studiu

Consum rar (≤ 2 ori pe săptămână) de carne procesată au indicat 6 (15,0 %) pacienți, consum moderat (3-4 ori pe săptămână) – 24 (60,0 %) și consum frecvent (6-7 ori pe săptămână) – 10 (25,0 %). Consum rar (≤ 2 ori pe săptămână) de vegetale au menționat 12 (30,0 %) pacienți, consum

moderat (3-4 ori pe săptămână) – 19 (47,5 %) și consum frecvent (6-7 ori pe săptămână) – 9 (22,5 %). Administrarea rară (1-2 ori pe săptămână) de preparate antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv aspirină în doză antiagregantă, au raportat 15 (37,5 %) pacienți, administrare moderată (3-4 ori pe săptămână) – 1 (2,5 %) și administrare frecventă (6-7 ori pe săptămână) – 24 (60,0 %).

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

În funcție de indicele de masă corporală, 11 (27,5 %) pacienți erau subponderali (IMC $\leq 18,49$), 13 (32,5 %) – normoponderali (IMC 18,50-24,99) și 16 (40,0 %) – 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 (odată pe săptămână) – 5 (12,5 %), des (≤ 2 ori pe săptămână) – 21 (52,5 %) și permanent (zilnic) – 6 (15,0 %). Valoarea medie a severității durerii a fost de $6,58 \pm 0,2$ puncte (de la 4 puncte până la 9 puncte) (figura 38).

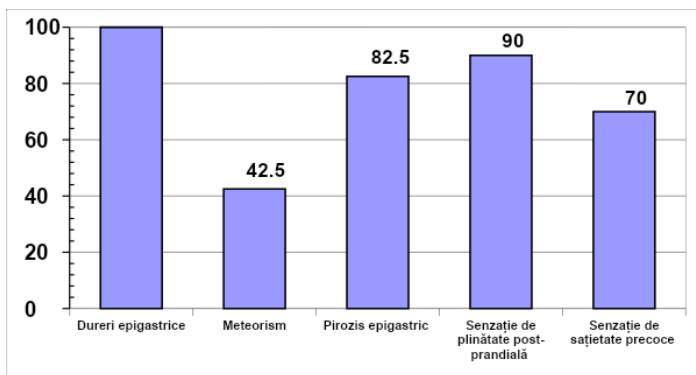


Figura 38. Frecvența acuzelor în ultima lună (%) la pacienții din sublotul 3 de studiu

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

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

Senzație de plinătate postprandială au relatat 36 (90,0 %) de pacienți, inclusiv rar (odată pe săptămână) – 23 (57,5 %), des (≥ 2 ori pe săptămână) – 12 (30,0 %) și permanent (zilnic) – 1 (2,5 %). Valoarea medie a severității senzației de plinătate postprandială 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 (odată pe săptămână) – 17 (42,5 %), des (≥ 2 ori pe săptămână) – 10 (25,0%) și permanent (zilnic) – 1 (2,5 %). 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 cu displazia epiteliului gastric (40 - 100,0 %) prezentau un tablou polisimpomatic (3-5 simptome), reflectat în figura 39.

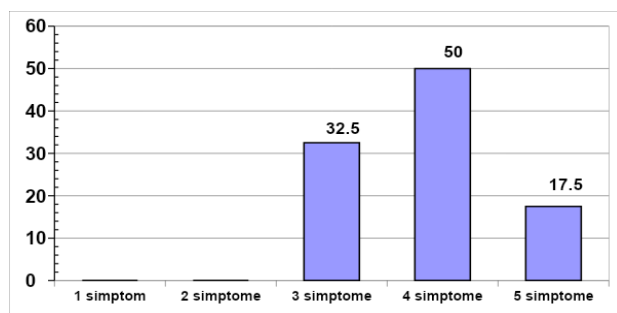


Figura 39. Distribuția asocierilor simptomatice (%) la pacienții din sublotul 3 de studiu

Tratamentul precedent. Medicamente pentru ameliorarea acuzelor sus-numite au administrat 34 (85,0 %) de pacienți, inclusiv 26 (76,5 %) – inhibitori ai pompei de protoni (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol) și 8 (23,5 %) – inhibitori ai pompei de protoni și H₂-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 %) și peste 6 luni – 1 (2,9 %).

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 cu displazia epitelului mucoasei gastrice, conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, atrofie ușoară a mucoasei gastrice (C1-C2) a fost constatată la 1 (2,5 %) pacient, atrofie moderată (C3-O1) – la 33 (82,5 %) și atrofie severă (O2-O3) – la 6 (15,0 %) (figura 40).

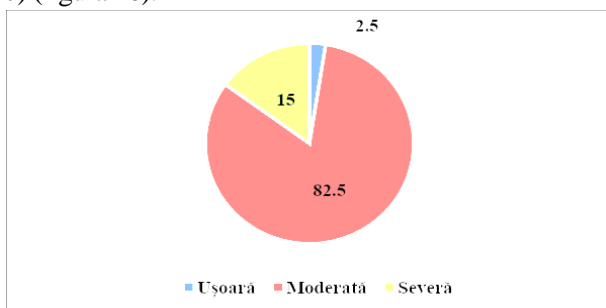


Figura 40. Rata formelor de atrofie a mucoasei gastrice (%), în conformitate cu clasificarea endoscopică Kimura-Takemoto, la pacienții din sublotul 3 de studiu

În funcție de sistemul de stadializare a atrofiei mucoasei gastrice OLGA, stadiul I a fost semnalat la 1 (2,5 %) pacient, stadiul II – la 3 (7,5 %), stadiul III – la 28 (70,0 %) și stadiul IV – la 8 (20,0 %) (figura 41). La 39 (97,5 %) dintre pacienți din acest sublot de studiu a fost depistată MIG.

Conform sistemului OLGIM de stadializare a MIG, 1 (2,5 %) pacient prezenta stadiul 0, 4 (10,0 %) – stadiul I, 27 (67,5 %) – stadiul II, 7 (17,5 %) – stadiul III și 1 (2,5 %) – stadiul IV (figura 42). DEG a fost prezentă la toți pacienții din acest sublot de studiu, inclusiv la 39 (97,5 %) de grad ușor (LGD) și la 1 (2,5 %) de grad sever (HGD).

Prezența HP, determinat prin testul ureazic pe biopsatul mucoasei gastrice, și a HP-IgG a fost confirmată prin metoda morfologică la 7 (17,5 %) pacienți.

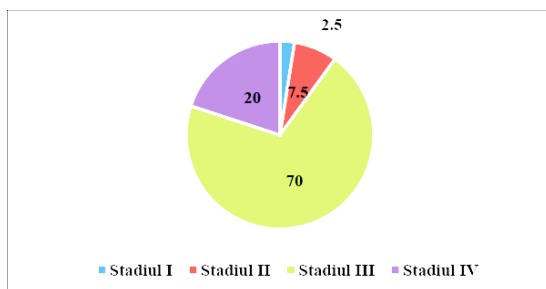


Figura 41. Rata stadiilor de atrofie a mucoasei gastrice (%), în conformitate cu sistemul OLGA, la pacienții din sublotul 3 de studiu

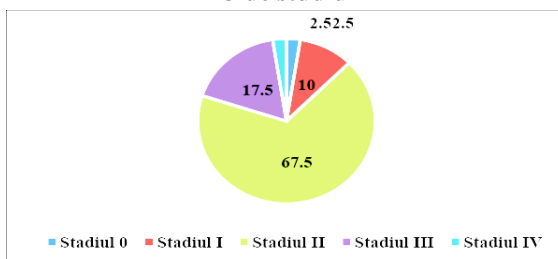


Figura 42. Rata stadiilor de metaplazie a mucoasei gastrice (%), în conformitate cu sistemul OLGIM, la pacienții din sublotul 3 de studiu

GastroPanel. În sublotul 3 de studiu, 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 ≤ 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 $\mu\text{g/L}$.

La evaluarea gradului de atrofie a mucoasei gastrice în conformitate cu rezultatele testelor serologice a fost constatată absența AMG la 6 (15,0 %) pacienți, atrofie 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 43).

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

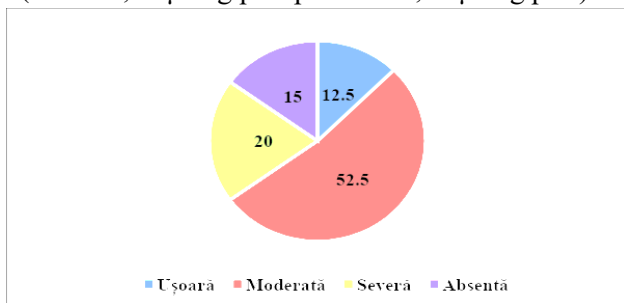


Figura 43. Rata formelor de atrofie a mucoasei gastrice (%), în conformitate cu rezultatele testelor serologice, la pacienții din subplotul 3 de studiu

Diferențe veridice ale caracteristicilor socio-demografice și ale rezultatelor testelor serologice în funcție de formele AMG, 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, conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, a fost constatată la 1 pacient, diferențe statistice au fost înregistrate doar între pacienții cu atrofie moderată și cu atrofie severă a mucoasei gastrice.

La pacienții din subplotul 3 de studiu cu GCA ușoară, moderată și 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); ale 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); ale 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); ale PGR ($4,30 \pm 0,0$, $2,63 \pm 0,1$ și $2,53 \pm 0,2$, respectiv); ale 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); ale 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) și 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 11); frecvența grupelor de vârstă: sub 45 de ani (0 %, 4-12,1 % și 0 %, respectiv), 45-64 de ani (0 %, 18-54,5 % și 4-66,7 %, respectiv) și ≥ 65 de ani (1-100,0 %, 11-33,4 % și 2-33,3 %, respectiv); raportul de gen: bărbați (1-100,0 %, 15-45,5 % și 2-33,3 %, respectiv) și femei (0 %, 18-54,5 % și 4-66,7 %, respectiv); mediul de trai: urban (1-100,0 %, 19-57,6 % și 4-66,7 %, respectiv) și rural (0 %, 14-2,4 % și 2-33,3 %, respectiv); consumul de tutun: nefumători (0 %, 19-57,6 % și 3-50 %, respectiv), fumători în prezent (0 %, 8-24,2 % și 2-33,3 %, respectiv) și fumători în trecut (1-100,0 %, 6-18,2 % și 1-16,7 %, respectiv).

Tabelul 11.

Corelația formelor de atrofie a mucoasei gastrice, conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, cu rezultatele testelor serologice la pacienții din subplotul 3 de studiu

Parametru	1 - Ușoară	2 - Moderată	3 - Severă	p
Vârsta - $\bar{X} \pm \text{ES}$ (ani)	$67,00 \pm 0,0$	$58,55 \pm 1,8$	$63,17 \pm 5,2$	NS
PG-I ($\mu\text{g/L}$)	$75,10 \pm 0,0$	$39,57 \pm 2,3$	$40,95 \pm 6,5$	NS
PG-II ($\mu\text{g/L}$)	$17,50 \pm 0,0$	$14,78 \pm 0,4$	$15,65 \pm 1,7$	NS
PGR	$4,30 \pm 0,0$	$2,63 \pm 0,1$	$2,53 \pm 0,2$	NS
G-17 ($\mu\text{g/L}$)	$1,10 \pm 0,0$	$5,15 \pm 0,5$	$4,48 \pm 0,6$	NS
NO în serul sangvin ($\mu\text{M/L}$)	$70,53 \pm 0,0$	$84,93 \pm 1,4$	$84,16 \pm 4,2$	NS
NO în suc gastric ($\mu\text{M/g.prot}$)	$40,28 \pm 0,0$	$43,97 \pm 0,9$	$42,07 \pm 4,6$	NS

respectiv); consumul 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 grupe din subplotul 3 de studiu.

Valorile medii ale vârstei ($65,00 \pm 2,1$ ani la pacienții cu stadii cu risc scăzut de CG și $58,83 \pm 1,8$ ani la pacienții cu stadii cu risc crescut de CG); ale PG-I ($47,23 \pm 9,6$ $\mu\text{g/L}$ și $39,94 \pm 2,4$ $\mu\text{g/L}$, respectiv), PG-II ($15,15 \pm 0,8$ $\mu\text{g/L}$ și $14,96 \pm 0,5$ $\mu\text{g/L}$, respectiv); ale PGR ($3,08 \pm 0,5$ și $2,61 \pm 0,1$, respectiv); ale G-17 ($4,88 \pm 1,3$ $\mu\text{g/L}$ și $4,95 \pm 0,4$ $\mu\text{g/L}$, respectiv); ale NO în serul sangvin ($87,53 \pm 5,9$ $\mu\text{M/L}$ și $84,11 \pm 1,4$ $\mu\text{M/L}$, respectiv) și în sucii gastrici ($43,17 \pm 1,6$ $\mu\text{M/g.prot}$ și $43,64 \pm 1,1$ $\mu\text{M/g.prot}$, respectiv); frecvența grupelor de vârstă: sub 45 de ani (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); raportul de gen: bărbați (1-25,0 % și 17-47,2 %, respectiv) și femei (3-75,0 % și 19-52,8 %, respectiv); mediul de trai: urban (2-50,0 % și 22-61,1 %, respectiv) și rural (2-50,0 % și 14-38,9 %, respectiv); consumul de tutun: nefumători (3-75,0 % și 19-52,8 %, respectiv), fumători în prezent (0 % și 10-27,8 %, respectiv) și fumători în trecut (1-25,0 % și 7-19,4 %, respectiv); consumul 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 grupe din subplotul 3 de studiu.

Valorile medii ale vârstei ($59,18 \pm 1,7$ → ani la pacienții cu DEG de grad ușor și $59,18 \pm 1,7$ ani la pacienții cu DEG de grad sever); ale PG-I ($41,01 \pm 2,3$ $\mu\text{g/L}$ și $27,40 \pm 0,0$ $\mu\text{g/L}$, respectiv); ale PG-II ($15,01 \pm 0,4$ $\mu\text{g/L}$ și $13,60 \pm 0,0$ $\mu\text{g/L}$, respectiv); ale PGR ($2,67 \pm 0,1$ și $2,00 \pm 0,0$, respectiv); ale G-17 ($4,94 \pm 0,4$ $\mu\text{g/L}$ și $5,30 \pm 0,0$ $\mu\text{g/L}$, respectiv); ale NO în serul sangvin ($84,20 \pm 1,3$ $\mu\text{M/L}$ și $94,13 \pm 0,0$ $\mu\text{M/L}$, respectiv) și în sucii gastrici ($43,43 \pm 1,0$ $\mu\text{M/g.prot}$ și $49,92 \pm 0,0$ $\mu\text{M/g.prot}$, respectiv); frecvența grupelor de vârstă: sub 45 de ani (4-10,3 % și 0 %, respectiv), 45-64 de ani (22-56,4 % și 0 %, respectiv) și ≥ 65 de ani (13-33,3 % și 1-100,0 %, respectiv); raportul de gen: bărbați (17-43,6 % și 1-100,0 %, respectiv) și femei (22-56,4 % și 0 %, respectiv); mediul de trai: urban (23-

59,0 % și 1-100,0 %, respectiv) și rural (16-41,0 % și 0 %, respectiv); consumul de tutun: nefumători (22 – 56,4 % și 0 %, respectiv), fumători în prezent (10-25,6 % și 0 %, respectiv) și fumători în trecut (7-17,9 % și 1-100,0 %, respectiv); consumul de alcool: ocazional (26-66,7 % și 0 %, respectiv) și moderat (13-33,3 % și 1-100,0 %, respectiv) erau similare ($p>0,05$) în ambele grupe din sublotul 3 de studiu.

Valorile medii ale vârstei (59,33±1,9 ani la pacienții cu HP negativ și 60,00±3,5 ani la pacienții cu HP pozitiv); ale PG-I (40,52±2,6 μg/L și 41,37±4,7 μg/L, respectiv); ale PG-II (14,94±0,4 μg/L și 15,16±1,3 μg/L, respectiv); ale PGR (2,64±0,1 și 2,70±0,1, respectiv); ale G-17 (5,16±0,5 μg/L și 3,93±0,6 μg/L, respectiv); ale NO în serul sangvin (84,43±1,5 μM/L și 84,58±2,5 μM/L, respectiv) și în sucii gastrici (43,53±1,1 μM/g.prot și 43,87±1,5 μM/g.prot, respectiv); frecvența 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 ≥ 65 de ani (8-22,9 % și 5 – 31,2 %, respectiv); raportul de gen: (14 – 42,4 % și 4 – 57,1%, respectiv) și femei (19 – 57,6 % și 3 – 42,9 %, respectiv); mediul de trai: urban (21 -63,6 % și 3-42,9 %, respectiv) și rural (12-36,4 % și 4-57,1 %, respectiv); consumul de tutun: (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); consumul 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 grupe din sublotul 3 de studiu.

Valorile medii ale vârstei (59,33±1,9 ani la pacienții cu HP-IgG negativ și 60,00±3,5 ani la pacienții cu HP-IgG pozitiv); ale PG-I (40,52±2,6 μg/L și 41,37±4,7 μg/L, respectiv), PG-II (14,94±0,4 μg/L și 15,16±1,3 μg/L, respectiv); ale PGR (2,64±0,1 și 2,70±0,1, respectiv); ale G-17 (5,16±0,5 μg/L și 3,93±0,6 μg/L, respectiv); ale NO în serul sangvin (84,43±1,5 μM/L și 84,58±2,5 μM/L, respectiv) și în sucii gastrici (43,53±1,1 μM/g.prot și 43,87±1,5 μM/g.prot, respectiv); frecvența grupelor de vârstă: sub 45 de ani (4 – 12,1 % și 0 %, respectiv), 45-64 de ani (17 – 51,5 % și 5 – 71,4 %, respectiv) și ≥ 65 de ani (12 – 36,4 % și 2 – 28,6 %, respectiv); raportul de gen: bărbați (14-42,4 % și

4-57,3 %, respectiv) și femei (19 – 57,6 % și 3 – 42,9 %, respectiv); mediul de trai: urban (21 – 63,6 % și 3 – 42,9 %, respectiv) și rural (12 – 36,4 % și 4 – 57,1 %, respectiv); consumul de tutun: 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); consumul 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 grupe subplotul 3 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 12).

Valorile medii ale vârstei ($59,94 \pm 1,7$ ani și $57,50 \pm 5,4$ ani, respectiv), ale G-17 ($4,98 \pm 0,5 \mu\text{g/L}$ și $4,79 \pm 0,9 \mu\text{g/L}$, respectiv) și ale NO în sucii gastric ($43,02 \pm 1,2 \mu\text{M/g.prot}$ și $45,89 \pm 1,4 \mu\text{M/g.prot}$, respectiv); frecvența 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 ≥ 65 de ani (10-31,3 % și 4-50,0 %, respectiv); raportul de gen: bărbați (13-40,6 % și 5-62,5 %, respectiv) și femei (19 – 59,4 % și 3 – 37,5 %, respectiv); mediul de trai: urban (20 – 62,5 % și 4-50,0 %, respectiv) și rural (12-37,5 % și 4-50,0 %, respectiv); consumul de tutun: 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); consumul 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 grupe din subplotul 3 de studiu.

Tabelul 12.

Corelația stadiilor sistemului OLGIM cu rezultatele testelor serologice 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±ES (ani)	59,94±1,7	57,50±5,4	NS
PG-I (μg/L)	43,02±2,7	31,25±1,1	<0,001
PG-II (μg/L)	15,28±0,5	13,75±0,2	<0,01
PGR	2,75±0,1	2,25±0,1	<0,05
G-17 (μg/L)	4,98±0,5	4,79±0,9	NS
NO în serul sangvin (μM/L)	83,17±1,6	89,59±1,5	<0,01
NO în sucul gastric (μM/g.prot)	43,02±1,2	45,89±1,4	NS

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

Tabelul 13.

Corelația stadiilor clasificării OLGA cu stadiile clasificării OLGIM la pacienții din sublotul 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

dezvoltare a CG conform clasificării OLGA (stadiile III-IV) au fost clasificate drept cazuri cu risc scăzut de dezvoltare a cancerului gastric conform clasificării OLGIM (stadiile I-II) (*tabelul 13*).

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

7.4. Analiza comparativă a particularităților clinice și serologice ale gastritei cronice atrofice în funcție de tipul morfologic

Sublotul 1 a inclus cazurile de GCA fără MIG și fără DEG, sublotul 2 – cazurile de GCA și de MIG, iar sublotul 3 – cazurile de GCA și de DEG. Analiza comparativă a caracteristicilor socio-demografice la pacienții cu tip morfologic diferit al GCA a arătat că în sublotul 1 de studiu, comparativ cu sublotul 2 de studiu, erau 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; $p < 0,01$) (tabelul 14).

Toate trei subloturi de studiu au fost similare după caracteristicile de vârstă, mediul și condițiile de trai, starea civilă, studiile, grupul social, caracterul activității, pierderile ponderale și istoricul familiar de CG. S-a constatat o tendință de creștere a valorii medii a vârstei concomitent cu agravarea morfologică a GCA: 54,94±1,9 ani la pacienții din sublotul 1 de studiu, 57,39±1,4 ani la pacienții din sublotul 2 de studiu și 59,45±1,7 ani la pacienții din sublotul 3 de studiu.

La evaluarea factorilor de risc ai GCA, în sublotul 3 de studiu, comparativ cu sublotul 2 de studiu, erau semnificativ statistic mai mulți pacienți 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 antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv aspirină în doză antiagregantă (60,0 % și 27,5 %, respectiv; $p < 0,01$); în sublotul 1 de studiu erau semnificativ statistic mai mulți pacienți 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 cele trei subloturi de studiu au menționat prezența infecției cu HP sau suportarea acesteia în trecut, 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 trei subploturi de studiu (figura 44).

Diferențe semnificative statistic privind acuzele pacienților din subploturile de studiu nu au fost constatate. Durere epigastrică au menționat 49 (96,1 %) de pacienți din subplotul 1 de studiu, 48 (94,1 %) – din subplotul 2 și 40 (100,0 %) – din subplotul 3. Meteorism au relatat 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 plinătate postprandială – 43 (84,3 %),

Tabelul 14.

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

Parametru	GCA fără MIG și fără DEG	GCA cu MIG	GCA cu DEG	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
Genul – 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 fierbinti – 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 antiinflamatoare nesteroidiene, 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**
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
Indicele de masă corporală(kg/m ²) – 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 ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$*

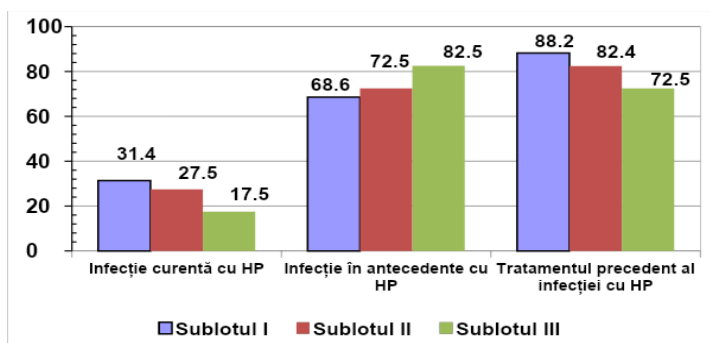


Figura 44. Frecvența (%) infectării cu HP și a tratamentului infecției cu HP în antecedente în subloturile de studiu

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 de asemenea erau similare la pacienții din toate cele trei subloturi de studiu (tabelul 15, figura 45, 46). Totuși, în sublotul 3 de studiu, comparativ cu celelalte două subloturi, niciunul dintre pacienți nu a menționat prezența unuia sau a două simptome.

Tabelul 15.

Frecvența și periodicitatea acuzelor în ultima lună la pacienții cu tip morfologic diferit al gastritei cronice atroifice

Parametru	GCA fără MIG și fără DEG (1)		GCA cu MIG (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 (odată 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 (odată 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 (odată 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 plinătate post-prandială:	43	84,3	48	94,1	36	90,0	NS
- rar (odată 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 sașietate precoce:	38	74,5	35	68,6	28	70,0	NS
- rar (odată 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

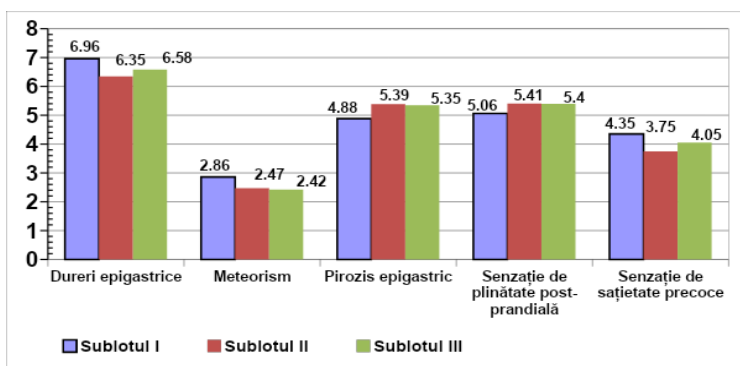


Figura 45. Severitatea acuzelor (valoarea medie) la pacienții cu tip morfologic diferit al gastritei cronice atroifice

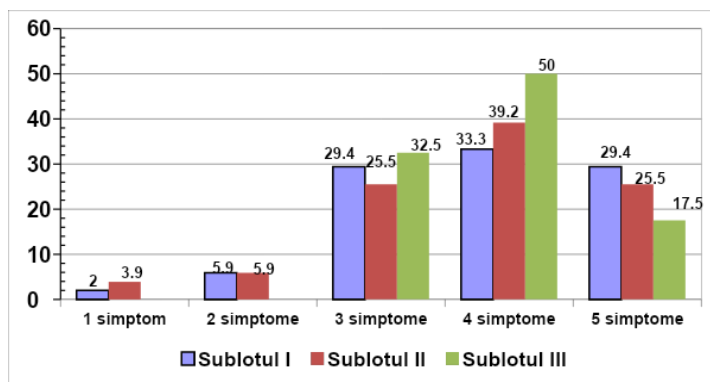


Figura 46. Frecvența numărului de simptome (%) la pacienții din subploturile de studiu

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

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

Pentru o perioadă de până la 30 de zile au administrat preparatul 20 (42,6 %) de pacienți din sublotul 1 de studiu, 23 (56,1 %) – din sublotul 2 de studiu și 15 (44,1 %) – din sublotul 3 de studiu; pentru o perioadă de 1-6 luni – 25 (53,2 %), 16 (39,0 %) și 18 (52,9 %) pacienți, iar 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 %) pacienți din sublotul 1 de studiu, la 11 (26,8 %) – din sublotul 2 de studiu și la 8 (23,5 %) – din sublotul 3 de studiu; parțial eficient – la 32 (68,1 %), 29 (70,7 %) și 17 (50,0 %) pacienți, ineficient – la 7 (14,9 %), 1 (2,4 %) și 9 (26,5 %) pacienți, respectiv.

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

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

La evaluarea particularităților clinice la persoanele cu GCA, prezența simptomelor principale a fost atestată la toți pacienții din toate cele trei subloturi de studiu. Periodicitatea, severitatea și numărul de simptome menționate de asemenea au fost similare la pacienții din toate subloturile de studiu. Majoritatea pacienților din sublotul 1 de studiu (92,1 %) și din sublotul 2 de studiu (90,2 %), și toți pacienții din sublotul 3 de studiu (100,0 %) prezentau câte 3-5 simptome gastrointestinale. O stare de gravitate severă a pacienților din lotul 3 de studiu, comparativ cu pacienții din celelalte 2 subloturi de studiu, este sugerată de următoarele date: tabloul clinic sever, frecvență mare a ineficienței tratamentului administrat, asocieri clare cu factorii de risc.

La analiza comparativă a prevalenței formelor AMG, conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, s-a constatat că forma ușoară a AMG a fost cu o frecvență semnificativ statistic mai înaltă în sublotul 1 de studiu (54,9 % și 2,5 %, respectiv; $p < 0,001$) și în sublotul 2 de studiu (37,3 % și 2,5 %, respectiv; $p < 0,001$), comparativ cu sublotul 3 de studiu. Forma moderată a AMG a fost cu o frecvență semnificativ statistic 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 fiind similară în toate trei subloturi de studiu (tabelul 16).

Tabelul 16

**Frecvența formelor de GCA după Kimura-Takemoto
în subloturile de studiu**

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

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

La evaluarea preponderenței stadiilor sistemului OLGA la pacienții din subploturile de studiu s-a constatat că stadiul I OLGA a fost cu o frecvență semnificativ statistic mai înaltă 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 cu o frecvență semnificativ statistic mai înaltă 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; $p < 0,01$) (tabelul 17).

Tabelul 17.

Frecvența stadiilor OLGA ale GCA în subploturile de studiu

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

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

La analiza repartizării stadiilor sistemului OLGIM la pacienții din subploturile de studiu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic în două cazuri: stadiul 0 OLGIM a fost semnalat cu o frecvență semnificativ statistic 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 18).

Tabelul 18.

Frecvența stadiilor OLGIM ale GCA în subloturile de studiu

Stadiul OLGIM	GCA fără MIG și fără DEG		GCA cu MIG		GCA cu DEG		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 *** - $p < 0,001$*

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

La analiza comparativă a stadiilor OLGA cu stadiile OLGIM în lotul general de studiu s-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 19).

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

Tabelul 19.

Corelația stadiilor GCA conform sistemelor OLGA și 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 un criteriu caracteristic pentru pacienții din sublotul 3 de studiu, fiind prezent la 39 (97,5 %) dintre pacienții cu forma ușoară (LGD) și la 1 (2,5 %) pacient cu forma severă (HGD).

La analiza corelației dintre severitatea afectării mucoasei gastrice, conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, și stadiile AMG și a MIG, stabilite pe baza sistemelor de stadializare OLGA și OLGIM, s-a constatat că la creșterea severității GCA crește și severitatea stadiilor OLGA (tabelul 20) și OLGIM (tabelul 21). Există o asociere directă (pozitivă), de intensitate medie și semnificativă statistic, între formele GCA și stadiile OLGA ($\rho=0,62$, $p<0,001$) și o asociere directă, de intensitate medie și semnificativă statistic, între formele GCA și stadiile OLGIM ($\rho=0,33$, $p<0,001$).

Tabelul 20.

Corelația dintre sistemul OLGA și clasificarea Kimura-Takemoto a 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

Deși diferențe semnificative în depistarea HP prin metoda morfologică și prin testul ureazic, și în depistarea HP-IgG nu au fost constatate nici într-un sublot de studiu, a fost relevată tendința de reducere a prezenței HP, determinat prin metodele sus-numite, direct proporțională cu agravarea morfologică a GCA (figura 47).

**Corelația dintre sistemul OLGIM și clasificarea
Kimura-Takemoto a 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

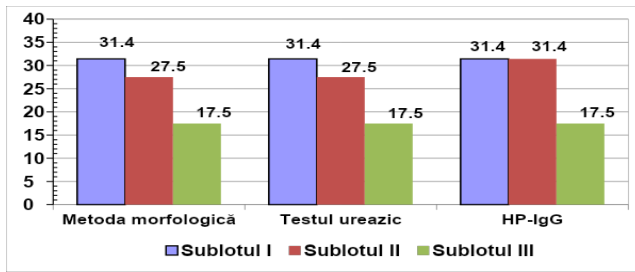


Figura 47. Depistarea HP și a HP-IgG prin metoda morfologică și prin testul ureazic (%) la pacienții din subloturile de studiu

Așadar, forma ușoară a AMG, conform clasificării Kimura-Takemoto, a fost cu o frecvență semnificativă statistic mai înaltă în sublotul 1 de studiu, comparativ cu celelalte două subloturi de studiu, forma moderată – în sublotul 3 de studiu, comparativ cu celelalte două subloturi de studiu, iar forma severă era similară în toate trei subloturi de studiu. Analiza corelației dintre severitatea afectării mucoasei gastrice în GCA, conform clasificării Kimura-Takemoto, și stadiile AMG și MIG, conform sistemelor de stadializare OLGA și OLGIM, a scos în evidență faptul că concomitent cu creșterea severității GCA conform clasificării Kimura-Takemoto crește și severitatea stadiilor sistemelor OLGA și OLGIM. Există o asociere directă, de intensitate medie și semnificativă statistic, între formele GCA și stadiile OLGA ($\rho=0,62$, $p<0,001$), și o asociere directă, de intensitate medie și semnificativă statistic, între formele GCA și stadiile OLGIM ($\rho=0,33$, $p<0,001$). Frecvența determinării infecției cu HP se reduce la agravarea morfologică a GCA.

Conform rezultatelor înregistrate, în lotul general al pacienților cu GCA, valorile PG-I ($59,38 \pm 2,1 \mu\text{g/L}$), ale PG-II ($14,69 \pm 0,4 \mu\text{g/L}$), ale PGR ($4,37 \pm 0,2$) și ale G-17 ($6,36 \pm 0,4 \mu\text{g/L}$) erau în limitele normei. La analiza datelor în funcție de gen s-a constatat că: valorile medii ale PG-I ($53,39 \pm 2,8 \mu\text{g/L}$ și $63,16 \pm 2,9 \mu\text{g/L}$, respectiv; $p < 0,05$); ale NO în suc gastric ($38,18 \pm 1,1 \mu\text{M/g.prot}$ și $35,05 \pm 1,0 \mu\text{M/g.prot}$, respectiv; $p < 0,05$) și în serul sangvin erau 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; $p > 0,05$), ale PGR ($4,09 \pm 0,2$ și $4,55 \pm 0,2$, respectiv; $p > 0,05$) și ale 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 genuri (tabelul 22).

Tabelul 22.

Rezultatele testelor serologice (valori medii) în funcție de gen 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 suc 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*

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

Concomitent cu agravarea morfologică a GCA, s-a conturat și un trend descrescător semnificativ al valorilor PG-I ($p<0,001$) și ale PGR ($p<0,001$), un trend progresiv semnificativ al valorilor NO în serul sangvin ($p<0,001$) și în sucul gastric ($p<0,001$). Comparând aceste divergențe în funcție de subplotul de studiu s-a 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; $p<0,001$), iar 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 23).

PG-I >70 $\mu\text{g/L}$ a fost determinat cu o frecvență semnificativ statistic mai înaltă la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 2 de studiu ($58,8\%$ și $31,4\%$, respectiv; $p<0,01$) și cu pacienții din subplotul 3 de studiu ($58,8\%$ și $5,0\%$, respectiv; $p<0,001$), la pacienții din subplotul 2 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 3 de studiu ($31,4\%$ și $5,0\%$, respectiv; $p<0,001$).

Tabelul 23.

Rezultatele testelor serologice (valori medii) în subploturile de studiu

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

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

PG-I, în limitele 31-50 $\mu\text{g/L}$, a fost constatat cu o frecvență semnificativă statistic 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; $p < 0,001$). $\text{PG-I} \leq 30 \mu\text{g/L}$ a fost identificat cu frecvență semnificativă statistic 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 24).

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 ($5,80 \pm 0,4$ 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; $p < 0,001$), iar 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; $p < 0,001$).

$\text{PGR} > 3$ a fost determinat cu o frecvență semnificativă statistic 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; $p < 0,001$), iar 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 cu o frecvență semnificativă statistic redusă la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 2 de studiu (13,7% și 41,2%, respectiv; $p < 0,01$) și

Tabelul 24.

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

Parametru	GCA fără MIG și fără DEG (1)		GCA cu MIG (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***,

- 51-70 µg/ - 31-50 µg/L - ≤ 30 µg/L	12 5 4	23,5 9,8 7,8	15 18 2	29,4 35,3 3,9	8 20 10	20,0 50,0 25,0	1-3***, 2-3*** NS 1-2**, 1-3*** 2-3**
Pepsinogen II -3-15 µg/L - >15 µg/L	39 12	76,5 23,5	37 14	72,5 27,5	31 9	77,5 22,5	NS NS
PGR - >3 - 2,1-3 - ≤ 2	44 7 0	86,3 13,7 0	29 21 1	56,9 41,2 2,0	6 26 8	15,0 65,0 20,0	1-2***, 1-3***, 2-3*** 1-2**, 1-3***, 2-3*** 1-3**, 2-3**
Gastrina 17 - <1 µg/L - 1-10 µg/L - >10 µg/L	7 37 7	13,7 72,6 13,7	5 32 14	9,8 62,7 27,5	1 39 0	2,5 97,5 0	NS 1-3***, 2-3*** 1-3**, 2-3***

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

cu pacienții din sublotul 3 de studiu (13,7 % și 65,0 %, respectiv; $p < 0,001$), iar la pacienții din sublotul 2 de studiu comparativ cu pacienții din sublotul 3 de studiu (41,2 % și 65,0 %, respectiv; $p < 0,001$).

PGR ≤ 2 a fost identificat cu o frecvență semnificativă statistic mai înaltă la pacienții din sublotul 3 de studiu, comparativ cu pacienții din sublotul 1 de studiu (20,0 % și 0 %, respectiv; $p < 0,01$) și cu pacienții din sublotul 2 de studiu (20,0 % și 2,0 %, respectiv; $p < 0,01$).

Valorile medii ale PG-II și ale G-17 au variat în funcție de sublotul de studiu, însă diferențele nu au înregistrat certitudine statistică. Cu toate acestea, G-17 în limitele 1-10 µg/L a fost determinată cu o frecvență semnificativă statistic redusă la pacienții din sublotul 1 de studiu,

comparativ cu pacienții din sublotul 3 de studiu (72,6 % și 97,5 %, respectiv; $p < 0,001$). iar G-17 $> 10 \mu\text{g/L}$ – cu o frecvență semnificativă statistic mai înaltă la pacienții din sublotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din sublotul 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 sublotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din sublotul 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 sublotul 3 de studiu ($59,24 \pm 0,8 \mu\text{M/L}$ și $84,45 \pm 1,3 \mu\text{M/L}$, respectiv; $p < 0,001$), iar la pacienții din sublotul 2 de studiu comparativ cu pacienții din sublotul 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 sucii gastrici a fost semnificativ statistic mai mică la pacienții din sublotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din sublotul 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 sublotul 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; $p < 0,001$), iar la pacienții din sublotul 2 de studiu, comparativ cu pacienții din sublotul 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; $p < 0,001$).

La analiza corelației dintre severitatea afectării mucoasei gastrice în GCA, determinată endoscopic sau histologic, și rezultatele testelor serologice s-a constatat că la creșterea severității GCA valorile PG-I și PGR se reduc, iar valorile NO în serul sangvin și în sucii gastrici cresc. O asocieră inversă, de intensitate medie și semnificativă statistic, a fost identificată 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 semnificativă statistic, între formele GCA și valorile PGR ($\rho = -0,48$, $p < 0,001$); o corelație directă, de intensitate medie și semnificativă statistic, între formele GCA și valorile NO seric ($\rho = 0,32$, $p < 0,001$); o corelație directă, de intensitate slabă și semnificativă statistic, între formele GCA și valorile NO în sucii gastrici ($\rho = 0,19$, $p < 0,05$).

A fost relevată o asocieră între severitatea AMG conform clasificării Kimura-Takemoto de la C1 la O3 și valorile PG-I (corelație inversă, de intensitate medie și semnificativă statistic, $\rho = -0,34$, $p < 0,001$), PGR (corelație inversă, de intensitate medie și semnificativă statistic, $\rho = -0,33$,

$p < 0,001$), NO în serul sangvin (corelație directă, de intensitate slabă și semnificativă statistic, $\rho = 0,23$, $p < 0,001$) și în sucii gastrici (corelație directă, de intensitate slabă și semnificativă statistic, $\rho = 0,13$, $p < 0,05$).

Nivelul seric al 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 al PGR ($4,61 \pm 0,2$ și $3,75 \pm 0,4$, respectiv; $p < 0,01$) a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu GCA de tip închis, comparativ cu pacienții cu GCA de tip deschis, iar diferența nivelului seric al 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.

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

Așadar, studierea relației dintre starea morfologică și activitatea funcțională a mucoasei gastrice prin determinarea concentrației markerilor serologici a pus în evidență o reducere semnificativă statistic a valorilor medii ale PG-I și ale PGR și o creștere semnificativă statistic a valorilor medii ale NO în serul sangvin și în sucii gastrici concomitent cu agravarea GCA, determinate endoscopic și morfologic.

În lotul pacienților cu GCA, fără MIG și fără DEG, AMG, determinată în baza parametrilor serologici, lipsa în 45 (88,2 %) de cazuri, atrofie ușoară a mucoasei gastrice (PG-I ≤ 70 $\mu\text{g/L}$ și PG-I/II ≤ 3) a fost constatată în 2 (3,9 %) cazuri, atrofie moderată (PG-I ≤ 50 $\mu\text{g/L}$ și PG-I/II ≤ 3) – în 4 (7,8 %) cazuri, iar atrofie severă (PG-I ≤ 30 $\mu\text{g/L}$ și PG-I/II ≤ 2) nu a fost depistată (figura 48).

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

în 5 (12,5 %) cazuri, atrofie moderată – în 21 (52,5 %) de cazuri și atrofie severă – în 8 (20,0 %) cazuri.

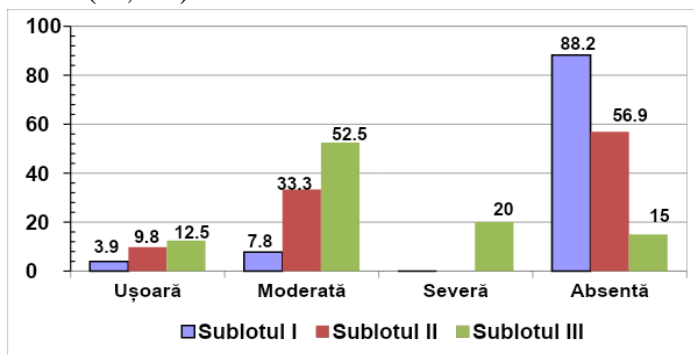


Figura 48. Gradul de atrofie a mucoasei gastrice, determinat în baza parametrilor serologici (%), la pacienții din subloturile de studiu

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

Lipsa AMG a fost constatată cu o frecvență semnificativ statistic mai înaltă la pacienții din sublotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din sublotul 2 de studiu (88,2 % și 56,9 %, respectiv; $p < 0,001$) și cu pacienții din sublotul 3 de studiu (88,2 % și 15,0 %, respectiv; $p < 0,001$), iar la pacienții din sublotul 2 de studiu, comparativ cu pacienții din sublotul 3 de studiu (56,9 % și 15,0 %, respectiv; $p < 0,001$).

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 în suc gastric ($p < 0,01$). La analiza în dinamică a valorilor

parametrilor serologici în lotul general de studiu conform stadiilor sistemului OLGA s-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 a 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 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 25).

Tabelul 25.

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 * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

În urma analizei dinamicii valorilor markerilor serologici în lotul general de studiu în funcție de stadiile sistemului OLGIM a ieșit în evidență o reducere consecutivă și semnificativă statistic a PG-I (de la

72,54±3,4 µg/L în stadiul I până la 38,60±3,4 µg/L în stadiul IV) și a PGR (de la 5,74±0,4 în stadiul I până la 2,73±0,2 în stadiul IV); o creștere consecutivă și semnificativă statistic a NO în serul sangvin (de la 59,53±0,8 µM/L în stadiul I până la 73,68±6,8 µM/L în stadiul IV) și în sucii gastric (de la 29,80±1,1 µM/g.prot în stadiul I până la 38,65±4,9 µM/g.prot în stadiul IV) (tabelul 26).

Tabelul 26.

Valorile medii ale markerilor serologici corelate cu stadiile sistemului OLGIM

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

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

La analiza corelației dintre severitatea afectării mucoasei gastrice în GCA, determinată conform stadiilor OLGA/OLGIM, și rezultatele testelor serologice s-a constatat că la creșterea severității GCA valorile PG-I și PGR se reduc, iar valorile NO în serul sangvin și în sucii gastric cresc. O asocieră invers proporțională, de intensitate medie și semnificativă statistic, a fost constatăată între stadiile OLGA și valorile PG-I ($\rho = -0,59$, $p < 0,001$); o

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

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

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

Prezentăm trei cazuri clinice tipice care pot contribui la implementarea proiectului de cercetare a manifestărilor clinice, serologice și morfologice la pacienții cu GCA în scopul prevenirii CG. Primul caz demonstrează importanța diagnosticului precoce al GCA, printr-un algoritm coordonat, iar celelalte două rolul tratamentului corespunzător și a respectării unui sistem strict de supraveghere clinică și instrumentală a pacienților cu GCA.

Caz clinic nr. 1. Pacientul D., de gen masculin, în vârstă de 60 de ani, internat în Secția de Boli Interne a IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale cu următoarele acuze: dureri moderate în epigastru, sindrom dispeptic (sașietate precoce, pirozis, meteorism), fatigabilitate, sindrom astenovegetativ (iritabilitate, labilitate emoțională, apatie), tulburări de somn cu caracter polimorf, cefalee.

Istoricul bolii: simptomatologia a debutat acum 20 de zile. Tratamentul în condiții de ambulatoriu nu a fost eficient. Pacientul, diagnosticat cu ulcer gastric acum cinci ani, este HP pozitiv, tratat medicamentos.

Antecedente personale patologice: de trei ani este diagnosticat cu hipertensiune arterială și administrează regulat tratament antihipertensiv cu diuretice și cu inhibitori ai enzimei de conversie. Intervenții chirurgicale nu a suportat.

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 în hipocondrul stâng.

Examenul paraclinic de laborator și instrumental a evidențiat următoarele:

- Analiza generală a sângelui: indicii biochimici ai sângelui și analiza generală a urinei fără particularități.
- GastroPanel: 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 ale mucoasei esofagului. Malpoziție a joncțiunii esofagogastrice. Incompetența complexului joncțional antireflux gastroesofagian grad III Hill. Reflux gastroesofagian la efort. Gastrită cronică atrofică, extinsă pe regiunea antrală, pe partea distală a corpului gastric și pe curbura mică până la unghiul gastric (C2 după clasificarea Kimura-Takemoto). Testul ureazic rapid – HP negativ (figura 49, 50 color).*
- Biopsia a fost prelevată conform sistemelor de stadializare OLGA și OLGIM. Concluzia histopatologică: gastrită cronică antrală cu

atrofie glandulară moderată, fără metaplazie intestinală sau displazie și *Helicobacter pylori*. Stadiul II OLGA, stadiul 0 OLGIM (figura 23 color).

Diagnosticul stabilit: gastrită cronică atrofică, grad C2 (Kimura-Takemoto), stadiul II OLGA, stadiul 0 OLGIM.

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

Istoricul bolii: simptomele, apărute acum o lună, evoluează lent, cu acutizări rare (cel mult de două ori pe săptămână). Întrucât tratamentul prescris de medicul de familie nu a fost eficient, pacienta s-a adresat la gastroenterolog. Acuză încordare psihoemoțională zilnică.

Antecedente personale patologice: pielonefrită cronică, litiază renală cu acutizări rare, administrări frecvente de antibiotice și de antiinflamatoare nesteroidiene. Fumătoare înrăită 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 în hipocondrul drept.

Examenul paraclinic de laborator și instrumental:

- Analiza generală a sângelui 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 (++)
- GastroPanel: PG-I – 50,6 μg/l, PG-II – 27,6 μg/l, PGR – 1,8, G-17 – 2,9 μg/l, HP-IgG – 24,1 unități imunofermenative.
- 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, în partea distală a corpului gastric și pe curbura mică până la zona subcardială (C3 după clasificarea Kimura-Takemoto). Focare de metaplazie intestinală. Testul ureazic rapid – HP pozitiv (figura 24 color).*
- Biopsia a fost prelevată conform sistemelor de stadializare OLGA și OLGIM. Concluzia histopatologică: gastrită cronică antrală și corporeală cu atrofie și cu metaplazie intestinală pronunțată asociată cu *Helicobacter pylori*. Stadiul III OLGA, stadiul III OLGIM (figura 25, 26, 27 color).

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

Caz clinic nr. 3. Pacientul C., de gen masculin, în vârstă de 70 de ani, 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 și 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 a debutat în urmă cu 30-40 de zile. Întrucât tratamentul în condiții de ambulatoriu nu a ameliorat simptomele, a fost internat. Pacientul este cunoscut cu patologia digestivă de 8-10 ani, acum 7 ani fiind diagnosticat cu gastrită cronică erozivă, reflux gastroesofagian, fără esofagită, HP pozitiv și tratat medicamentos pentru reinfectarea cu HP.

Antecedente personale patologice: acum 9 ani a fost diagnosticat cu hipertensiune arterială și administrează regulat tratament antihipertensiv cu diuretice, cu inhibitori ai canalelor de calciu și cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Intervenții chirurgicale în anamneză – cu 12 ani în urmă a fost operat pentru hernie de disc lombară L3-L4.,

Antecedente heredocolaterale: anamneză agravată pentru hipertensiune arterială și maladie ulceroasă.

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

Examenul paraclinic de laborator și instrumental a 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-glutamiltanspeptidaza - 120 U/l).
- Analiza generală a urinei fără modificări.
- GastroPanel: 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 esofagogastrice de grad II Hill. Reflux gastroesofagian. Esofagită eritematoasă, stadiul M Los-Angeles (revăzut). Gastrită 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, în partea distală a corpului gastric și pe 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 28, color).*
- 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 cu metaplazie intestinală pronunțată, *Helicobacter pylori* absent. Stadiul IV OLGa, stadiul III OLGIM. Cod ICD-O/WHO 8148/2 (figura 29, color).

Diagnosticul stabil: 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).

8. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

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

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, și creșterea prevalenței precursorilor CG și incidența anuală înaltă a CG la acești pacienți – GCA (0,1-0,25 %), MIG (0,25-0,34 %), DEG ușor-moderată (0,6 %) și DEG severă (6 %) în termen de 5 ani după diagnostic, 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 atrofiat.

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. Mai mult de atât, modificările pre-maligne ale mucoasei gastrice sunt frecvent ignorate în practica clinică sau rezultă într-o frecvență variabilă de supraveghere sau de tratament. Cu toate acestea, diagnosticul precoce al CG are un prognostic favorabil

după rezecția mucozală endoscopică sau după disecția endoscopică submucozală, ratele de supraviețuire de 5 ani atingând 90-95 %.

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

Cu scopul elucidării manifestărilor clinico-paraclinice și elaborării unui algoritm de diagnostic al pacienților cu GCA s-a efectuat un studiu clinic transversal de cohortă pe un lot general din 142 de pacienți cu GCA (38,7 % bărbați și 61,3 % femei), cu vârsta medie de $57,09 \pm 1,0$ 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) sau mai mare, atât la pacienții cu GCA – 62 de ani (de la 39 de ani până la 78 de ani), cât și la cei cu MIG sau DEG – 61 de ani.

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 MIG și fără DEG, cu vârsta medie de $54,94 \pm 1,9$ ani (sublotul 1 de studiu), 51 de pacienți cu GCA și cu MIG, cu vârsta medie de $57,39 \pm 1,4$ ani (sublotul 2 de studiu) și 40 de pacienți cu GCA și cu DEG, cu vârsta medie de $59,45 \pm 1,7$ 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 $50,6 \pm 9,1$ ani la pacienții cu atrofie ușoară, până la $53,7 \pm 8,7$ ani la pacienții cu atrofie moderată și până la $57,0 \pm 8,5$ ani la pacienții cu atrofie severă.

Istoricul familial de CG la rude de gradul întâi, infecția cu HP și durata ei, genul masculin, utilizarea IPP sau a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, 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, MIG și apariția CG la pacienții infectați cu HP.

Toate trei 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 familial de CG. A fost constatăată o tendință de creștere a valorii medii a vârstei concomitent cu agravarea morfologică a GCA. În subplotul 1 de studiu, comparativ cu subplotul 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 subplotul 3 de studiu, comparativ cu subplotul 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 antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv aspirină în doză antiagregantă (60,0 % și 27,5 %, respectiv; $p < 0,01$); în subplotul 1 de studiu au fost semnificativ statistic 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 prezent, prevenirea primară și eradicarea infecției cu HP în timp util (până la dezvoltarea modificărilor atrofice ample) sunt considerate cele mai eficiente metode de management a GCA și a MIG, și de prevenire a CG.

Deși toți pacienții incluși în studiu au menționat prezența infecției cu HP (curentă sau în trecut), a fost constatăată o prevalență nesemnificativă statistic de reducere a frecvenței infecției curente cu HP și o prevalență nesemnificativă statistic de creștere a frecvenței infecției cu HP în antecedente concomitent cu agravarea morfologică a GCA. Rezultatele fals-negative ale testelor pentru detectarea HP la pacienții cu GCA se explică prin 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.

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.

Deși tradițional GCA este considerată asimptomatică și modul de diagnosticare este incidental, a fost constatat și un spectru larg de simptome gastrointestinale, de la simptome dispeptice la sațietate precoce, plinătate postprandială, dureri epigastrice și simptome de reflux gastro-esofagian. 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.

Ca urmare a scăderii accentuate a activității funcționale gastrice, în tabloul clinic predomină sindromul dispeptic (anorexie, eructație, greață, senzație de plinătate 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).

La pacienții din subploturile de studiu nu au fost constatate diferențe semnificative statistic privind acuzele. Dureri epigastrice au menționat 49 (96,1 %) de pacienți din subplotul 1 de studiu, 48 (94,1 %) – din subplotul 2 de studiu și 40 (100,0 %) – 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 plinătate 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 ale 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 % din subplotul 1 de studiu ($p < 0,05$) și cu 90,2 % 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 doli epigastric (dureri epigastrice și/sau pirozis epigastric) și sindromul de detresă postprandială (senzație de plinătate postprandială și/sau senzație de sațietate precoce) au fost prezente la 10,5 % dintre pacienții cu gastrite neatrofice sau cu GCA ușoară, la 19,8 % dintre pacienții cu GCA preponderent antrală și la 16,2 % dintre pacienții cu GCA preponderent în corpul gastric.

Cel puțin un simptom tipic de reflux gastroesofagian a fost raportat de 24,1 % dintre pacienții 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 ¼ dintre acești pacienți, fapt care sugerează că hipoclorhidria nu exclude apariția simptomelor esofagiene, deși o corelație sau superpoziție între simptome și datele endoscopice sau morfopatologice nu există.

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

Dispepsia este cel mai frecvent simptom, semnalat la 60,2 % dintre pacienții simptomatici cu GCA corporeală. O parte mai mică dintre acești pacienți acuză simptome ale bolii de reflux gastroesofagian (7,2 %) sau simptome ale bolii de reflux gastroesofagian 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.

Dintre cei 201 pacienți cu GCA metaplastică, simptome dispeptice au raportat 81,6 % (inclusiv dureri epigastrice – 32,8 %, pirozis epigastric – 24,4 %, plinătate 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 %).

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

extragastrice. Analiza comparativă a caracteristicilor socio-demografice, a factorilor de risc, a acuzelor, a infectării cu HP și a tratamentului administrat pentru eradicarea infecției cu HP nu a constatat diferențe semnificative statistice în majoritatea cazurilor. Au fost remarcate doar o prevalență nesemnificativă a valorii medii a vârstei concomitent cu agravarea morfologică a GCA și următoarele diferențe semnificative din punct de vedere statistic. În subplotul 1 de studiu erau mai puțini bărbați (21,6 % și 51,0 %, respectiv; $p < 0,01$), decât 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 cu simptome gastrointestinale superioare, predictorii clinici ai GCA cu MIG sunt vârsta mai mare de 55 de ani, fumatul curent, infecția activă cu HP și senzația de plinătate postprandială. Și în studiul prezent, acești factori au înregistrat o frecvență mai înaltă la pacienții din subplotul 2 (GCA și MIG) și din subplotul 3 (GCA și DEG) de studiu.

Evaluarea particularităților clinice la persoanele cu GCA a constatat prezența simptomelor principale la toți pacienții din toate trei 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 cu DEG, comparativ cu pacienții din celelalte două subloturi de studiu, prezintă o stare de gravitate mai severă cu un tablou clinic mai grav și frecvență mai mare de ineficiență a tratamentului administrat.

În GCA asociată infecției cu HP, modificările atroifice 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 – un instrument util de evaluare a stratificării riscurilor pentru a prognoza dezvoltarea CG – care folosește extinderea bordurii de atrofie pentru a determina amploarea AM-G și corelează direct cu rezultatele evaluării histologice. Deși această clasificare a fost utilizată pe scară largă în est, există puține studii privind concordanța GCA endoscopice în conformitate cu clasificarea Kimura-Takemoto.

În urma analizei comparative în prezentul studiu a prevalenței formelor AMG conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto s-a constatat că forma ușoară a AMG era cu o frecvență semnificativ statistic mai înaltă în sublotul 1 de studiu (54,9 % și 2,5 %, respectiv; $p < 0,001$) și în sublotul 2 de studiu (37,3 % și 2,5 %, respectiv; $p < 0,001$), comparativ cu sublotul 3 de studiu. Forma moderată a AMG s-a înregistrat cu o frecvență semnificativ statistic mai înaltă în sublotul 3 de studiu, comparativ cu sublotul 1 de studiu (82,5 % și 2,5 %, respectiv; $p < 0,001$) și cu sublotul 2 de studiu (82,5 % și 56,9 %, respectiv; $p < 0,01$), iar forma severă a AMG s-a dovedit a fi similară în cele trei subloturi de studiu.

Sistemele de stadializare histologică OLGA și OLGIM stratifică riscul de CG în baza a cinci piese de biopsie, prelevate din diferite zone gastrice în conformitate cu sistemul actualizat Sydney. OLGA și OLGIM sunt sistemele cele mai fiabile, puternice, simple, ușor de interpretat, reproductibile și predictibile, care în format standardizat clasează riscul pentru CG în stadii progresive prin evaluarea gradului de AMG sau de MIG în baza extinderii și severității modificărilor. Valoarea predictivă pentru riscul de CG a ambelor sisteme de stadializare a fost documentată într-o metaanaliză recentă a mai multor studii care au implicat cohorte de dimensiuni variabile. Pacienților cu GCA în stadiul OLGA/OLGIM III-

IV eradicarea HP nu anulează riscul neoplazic și se recomandă monitorizarea metodică endoscopică pentru detectarea precoce a CG. Este evident că sistemele de clasificare OLGA și OLGIM au o valoare clinică considerabilă în screeningul CG și supravegherea evoluției leziunilor gastrice precanceroase.

Conform rezultatelor analizei stadiilor sistemului OLGA la pacienții incluși în studiu, 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 s-a înregistrat cu o frecvență semnificativ statistic 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 cei 201 pacienți cu GCA metaplastică investigați într-un studiu, stadiile OLGA I, II, III și IV au fost constatate respectiv în 70,5 %, 22,9 %, 5,1 % și 1,5 % din cazuri. Acești indicatori se deosebesc semnificativ de rezultatele studiului nostru: 13,7 %, 58,8 %, 27,5 % și 0 %, respectiv.

În ~~cohorta actuală despre care cohortă este vorba???~~ studiul dat din 142 de pacienți cu GCA, stadiile OLGA I și II au fost determinate în 54,2 % din cazuri, iar stadiile OLGA III și IV – în 45,8 %.

Într-un studiu de caz-control realizat pe baza datelor histopatologice, stadiile OLGA 0-II au fost înregistrate în 87,7 % din cazuri, iar stadiile OLGA III și IV – în 12,3 %. Frecvența mai mare a pacienților cu stadiile OLGA III și IV este determinată de starea de sănătate gravă a acestor pacienți la spitalizare.

În prezentul studiu, majoritatea cazurilor de DEG (36 - 90,0 %) au fost înregistrate la pacienții cu stadiile OLGA III și IV, și doar 4 (10 %) cazuri în stadiile OLGA I și II. Aceste rezultate coincid cu cele ale studiului menționat anterior (90,0 % și 10,0 %, respectiv). Determinarea

DEG la 4 din cei 77 (5,2 %) de pacienți cu OLGA I și II necesită investigații suplimentare, deoarece acest grup de pacienți, în mod tradițional, nu necesită supraveghere prospectivă cu EDS.

Analiza repartizării stadiilor sistemului OLGIM a remarcat diferențe semnificative statistic în două cazuri: stadiul 0 OLGIM s-a înregistrat cu o frecvență semnificativ statistic 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 cei 201 pacienți cu GCA metaplastică din studiul menționat anterior, stadiile OLGIM 0, I, II, III și IV au fost constatate în 69,9 %, 29,2 %, 0,9 %, 0 % și 0 %, respectiv. Acești indicatori se deosebesc semnificativ de rezultatele studiului nostru: 0 %, 51,0 %, 41,2 %, 3,9 %, 3,9 %, respectiv, posibil ca urmare a faptului că în studiul menționat sunt analizați doar pacienți cu GCA metaplastică.

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

În prezentul studiu a fost constatată o corelație directă dintre severitatea afectării mucoasei gastrice în GCA, determinată endoscopic, și stadiul AMG și MIG, stabilite conform sistemelor de stadializare OLGA și OLGIM, și creșterea severității GCA concomitent cu creșterea severității 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 (subploturile din prezentul studiu),

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.

Conform rezultatelor unor studii, toți pacienții cu stadiile OLGA III și IV 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 MIG extinsă ($p < 0,001$), cu MIG incompletă ($p < 0,001$) și cu DEG ($p < 0,05$).

La examinarea comparativă a stadiilor OLGA cu stadiile OLGIM în lotul general din prezentul studiu s-a constatat că marea majoritate a cazurilor cu risc scăzut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGA (98,7 %) coincideau cu cazurile cu risc scăzut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGIM. Doar 1 caz (1,3 %) cu risc scăzut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGA a fost clasificat drept caz cu risc crescut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGIM. Numai 16,9 % din cazurile cu risc crescut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGA au coincis cu cazurile cu risc crescut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGIM, iar 83,1 % din cazurile cu risc crescut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGA au fost clasificate drept cazuri cu risc scăzut de dezvoltare a CG conform sistemului OLGIM. Testul χ^2 Mantel-Haenszel indică o legătură puternică și semnificativă statistic ($\chi^2=24,51$, $p < 0,001$) între rezultatele sistemului OLGA și ale sistemului OLGIM.

Retrogradarea stadiilor OLGA cu risc înalt la stadiile 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, iar la pacienții cu grad mic OLGA, MIG trebuie luată în considerare ca marker de risc ridicat pentru CG.

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. Numeroase studii și metaanalize arată că HP este asociată cu dezvoltarea

leziunilor precanceroase (GCA sau MIG) și a CG, iar eradicarea infecției reduce incidența CG. 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 (neatrofică) asociată infecției cu HP, iar dacă este asociat cu anomalii ale celorlalți trei markeri, nivelurile crescute de HP-IgG confirmă diagnosticul de GCA asociată infecției cu HP.

În cohorta 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.

Într-o cohortă din 150 de pacienți cu vârsta medie de 57 de ani (de la 22 până la 83 de ani) și cu GCA a corpului gastric, 22,6 % și 52,7 % dintre pacienți au fost HP-pozitivi, diagnosticați prin examen histologic al biopsatelor gastrice sau prin examen serologic al HP-IgG. În alt studiu, realizat pe un lot din 708 pacienți cu GCA, cu vârsta cuprinsă între 28 și 86 de ani, HP-IgG au fost determinați în 64,69 % din cazuri. Aceste rezultate sugerează că pe parcursul vieții majoritatea pacienților cu GCA au fost infectați cu HP, fiind în concordanță și cu ipoteza că HP inițiază un proces ireversibil spre gastrita atrofică care duce, în final, la dispariția HP.

Nivelul HP-IgG poate fi influențat și de variațiile geografice și de 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 de prevalența tulpinilor specifice, care variază semnificativ în diferite regiuni.

Așadar, forma ușoară a AMG, determinată conform clasificării endoscopice Kimura-Takemoto, s-a înregistrat cu o frecvență semnificativ statistic mai înaltă în subplotul 1 de studiu, comparativ cu celelalte două subploturi de studiu, forma moderată – în subplotul 3 de studiu, comparativ cu celelalte două subploturi de studiu, iar forma severă a AMG era similară în

toate trei subloturi de studiu. Ca rezultat al analizei corelației dintre severitatea afectării mucoasei gastrice în GCA, determinată endoscopic, și stadiul AMG și MIG, stabilite conform sistemelor de stadializare OLGA și OLGIM, s-a constatat că severitatea GCA crește concomitent cu severitatea stadiilor acestor 2 sisteme. O corelație directă, de intensitate medie și semnificativă statistic, a fost întrezărită între formele GCA și stadiile OLGA ($\rho=0,62$, $p<0,001$); o corelație directă, de intensitate medie și semnificativă statistic, între formele GCA și stadiile OLGIM ($\rho=0,33$, $p<0,001$). Frecvența determinării infecției cu HP are o tendință de reducere în paralel cu agravarea morfologică a GCA.

EDS și examenul histologic al speciemenelor de biopsie sunt „standardul de aur” în diagnosticul leziunilor precanceroase ale CG, în diagnosticul și screeningul CG. Utilizarea acestor metode este însă limitată pentru screeningul la nivel populațional ca urmare a diagnosticului invaziv și subiectiv, a necesității echipamentelor costisitoare și a specialiștilor cu experiență și pregătire profesională corespunzătoare, precum și a volumului excesiv de muncă. În plus, programul de screening trebuie să fie mai rentabil în zonele cu resurse financiare și medicale limitate. Prin urmare, trebuie identificate metode de screening noi, neinvazive, simple, accesibile și rentabile pentru leziunile precanceroase ale CG. Din acest motiv este important de a estima rolul și valoarea diagnosticului serologic neinvaziv în prognosticul GCA. În Republica Moldova există dovezi limitate ale corectitudinii și performanței testelor serologice pentru depistarea AMG.

Pentru identificarea GCA moderat-severe, la sfârșitul anilor 1990, Biohit Oyj (Helsinki, Finlanda) a propus panoul serologic GastroPanel® care determină simultan în serul sangvin patru biomarkeri specifici stomacului (PG-I, PG-II, G-17 și HP-IgG), conceput pentru a oferi informații despre structura și funcția mucoasei gastrice. GastroPanel® reprezintă primul test de diagnostic neinvaziv perfect și de încredere pentru prima linie de examinare a pacienților cu sindrom dispeptic cu scopul diagnosticării GCA, pentru screeningul 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 de management.

Cel mai important este faptul că GastroPanel® oferă estimări exacte despre: (1) capacitatea mucoasei corpului și antrului gastric de a produce acid gastric și, respectiv, G-17, (2) patologiile gastrice importante, cum ar fi inflamația, (3) gradul și topografia GCA.

Autorii unor studii publicate în 2014 menționează că panoul serologic nu este suficient de exact pentru diagnosticul GCA sau pentru determinarea severității atrofiei, de aceea nu poate fi recomandat pentru utilizarea sistematică în practica clinică. Întrucât aceste studii au fost 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), rezultatele lor trezesc suspiciune. Ghidul Societății de Gastroenterologie din Marea Britanie 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 screeningul populației din zonele cu o incidență scăzută de CG.

PG serici, denumiți și „biopsie serologică”, sunt biomarkeri neinvazivi, specifici și sensibili care reflectă starea morfologică și funcțională (secretoare) a mucoasei gastrice, inclusiv a modificărilor inflamatoare și atrofile. Capacitatea secretoare a celulelor mucoasei gastrice este, de obicei, intactă în stomacul non-HP și în stomacul cu infecție HP. Modificările atrofile în corpul gastric sunt însoțite de pierderea celulelor corporeale, inclusiv a celor 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. Mai multe studii de caz-control și de cohortă au demonstrat valoarea predictivă a PG serici pentru diagnosticul GCA, pentru diagnosticul și screeningul CG, deși eficacitatea acestora rămâne controversată.

În lotul general din prezentul studiu au fost obținute 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 în loturile pacienților cu gastrită neatrofică și cu ulcer gastric; nivelul seric de PG-II a fost semnificativ mai mic decât în lotul pacienților cu CG; valoarea PGR a fost semnificativ mai mare decât în lotul pacienților cu CG; nivelul seric de G-17 a fost semnificativ mai mic decât în lotul pacienților cu CG și semnificativ mai mare decât în loturile pacienților cu gastrită neatrofică și cu ulcer gastric; nivelul seric al HP-IgG a fost semnificativ mai mare decât în loturile pacienților cu gastrită neatrofică și cu ulcer gastric.

Într-un studiu, în care au fost antrenați pacienți cu GCA (12 pacienți), s-au înregistrate următoarele rezultate: PG-I – $108,7$ μ g/L, PG-II – $7,7$ μ g/L, PGR – $10,1$ și G-17 – $6,75$ pmol/l. Însă valorile medii ale PG-I, ale PG-II și ale PGR erau semnificativ mai mici, iar valoarea medie a G-17 semnificativ mai mare, comparativ cu lotul de pacienți cu gastrită cronică nonatrofică.

În prezentul studiu, valoarea medie a PG-I în funcție de genul pacienților era semnificativ statistic mai mică printre bărbați, decât printre femei ($53,39 \pm 2,8$ μ g/L și $63,16 \pm 2,9$ μ g/L, respectiv; $p < 0,05$), iar valorile medii ale PG-II ($14,63 \pm 0,6$ μ g/L și $14,72 \pm 0,5$ μ g/L, respectiv; $p > 0,05$), ale PGR ($4,09 \pm 0,2$ și $4,55 \pm 0,2$, respectiv; $p > 0,05$) și G-17 ($6,43 \pm 0,7$ μ g/L și $6,31 \pm 0,5$ μ 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 de GCA.

Analiza de corelație a constatat o asociere directă, de intensitate slabă și semnificativă statistic între valorile PG-I și ale PG-II ($\rho = 0,27$, $p < 0,01$); o asociere directă, puternică și semnificativă statistic între valorile PG-I și ale PGR ($\rho = 0,74$, $p < 0,001$); o asociere directă, de intensitate slabă și semnificativă statistic, între valorile PG-II și ale PGR

($p=0,2$, $p<0,01$) și o asociere directă, de intensitate slabă și semnificativă statistic, între valorile PG-II și ale G-17 ($p=0,13$, $p<0,05$).

Într-un studiu, care a evaluat 41 de pacienți cu CG cu vârsta medie de 66,98 ani, s-au 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 ($r=0,632$, $p<0,001$).

Concomitent cu agravarea morfologică a GCA la subiecții din prezentul studiu a existat un trend descendent semnificativ al valorilor PG-I ($p<0,001$) și ale PGR ($p<0,001$), un trend ascendent semnificativ al valorilor NO în serul sangvin ($p<0,001$) și în sucii gastrici ($p<0,001$). Comparând aceste diferențe în funcție de subplotul de studiu s-a constatat că valoarea medie a PG-I era semnificativ statistic mai mare la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu cei 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 cei 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; $p<0,001$), iar 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; $p<0,001$), iar 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 semnificativ statistic mai scăzute se înregistrează în GCA extinsă. Pe un lot de dimensiuni mici (62 de pacienți cu GCA), valorile medii ale PG-I ($77,9$ mg l^{-1} la pacienții cu atrofie antrală, $70,1$ mg l^{-1} la pacienții cu atrofie corporeală și $57,9$ mg l^{-1} la pacienții cu atrofie multifocală) și ale 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.

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

Concomitent cu atrofierea glandelor mucoasei din antrum și/sau din corpul gastric, nivelele de PG-I și de PG-II se modifică corespunzător și rezultă într-o scădere a PGR. Raporul 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 ridicată (85 %) de detectare a AMG. Nivelele de PG-I și de PGR scad semnificativ la pacienții cu GCA, direct proporțional cu extinderea AMG, și corelează cu rezultatele histologice și cu clasificarea endoscopică Kimura-Takemoto. Nivelul seric scăzut de PG-I și valoarea scăzută a PGR corelează cu severitatea AMG și asocierea neoplaziilor gastrice precoce, sugerând că acești parametri sunt biomarkeri sensibili ai leziunilor precanceroase gastrice și a CG precoce.

Așadar, utilizarea biomarkerilor serici oferă noi posibilități în diagnosticarea leziunilor premaligne gastrice (GCA, MIG și DEG) și în evaluarea riscului de CG, prezentând și o soluție de triere pentru EDS cu biopsie și cu examen histopatologic. Practica clinică existentă a confirmat că „biopsia serologică” a mucoasei gastrice poate constitui o bază informativă obiectivă pentru screeningul, diagnosticul și tratamentul afecțiunilor gastrice. Metoda poate fi utilizată pentru a efectua screeningul prealabil al populației cu trierea pacienților pentru EDS și orientarea indicațiilor pentru biopsia mucoasei gastrice în populația cu risc sporit de CG. Multiple revizuri sistematice și metaanalize, 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. Grație avantajelor evidente – comoditate, accesibilitate, obiectivitate, conservarea resurselor medicale și sporirea eficienței EDS, PGR poate fi util și ca test de screening pentru precancer și CG în studii epidemiologice bazate pe populație.

Întrucât intervalele de sensibilitate a PG în diferite studii sunt destul de largi (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 nivelelor serice ale PG-I sau ale PG-II nu este suficient de sensibilă pentru diagnosticarea GCA. Eficacitatea combinată a PG serici (PG-I, PG-II) cu anticorpii anti-HP și/sau G-17 a fost indicată pentru prognozarea GCA și a CG. Valoarea anormală doar a HP-IgG indică gastrită cronică nonatrofică asociată infecției cu HP. În cazul asocierii cu valori anormale ale celorlalți trei markeri, nivelele ridicate de HP-IgG confirmă diagnosticul de GCA asociată infecției cu HP.

În studiul nostru, valorile medii ale PG-II și ale G-17 variau 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 cu o frecvență semnificativ statistic 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 $> 10 \mu\text{g/L}$ – cu o frecvență semnificativ statistic 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 cu rezultatele altor studii, confirmând o variație ușoară a valorii medii a PG-II (14,5 mg l^{-1} la pacienții cu atrofie antrală, 17,2 mg l^{-1} la pacienții cu atrofie corporeală și 16,7 mg l^{-1} la pacienții cu atrofie multifocală) și o tendință de creștere a valorii medii a G-17 (55,0 ng l^{-1} la pacienții cu atrofie antrală, 73,9 ng l^{-1} la pacienții cu atrofie corporală și 85,7 ng l^{-1} la pacienții cu atrofie multifocală).

Din cauza sensibilității scăzute, nu este recomandată folosirea separată a nivelului seric al G-17 pentru screeningul de detectare a GCA, optând în favoarea combinației cu PG serici și cu HP-IgG. În plus, nivelele serice de PG-I, de PG-II și de G-17 sunt influențate de maladiile renale cronice, de administrarea IPP și de perioada de colectare a probelor (repaus alimentar

sau stare postprandială). Nivelele serice ale PG-I și ale PG-II sunt stabile în timp, iar stabilitatea G-17 depinde puternic de timpul de stocare și de prelucrare a probelor de sânge.

Un FR-cheie al inflamației cronice a mucoasei gastrice infectate cu HP este eliberarea în cantități mari a SRO și a SRA de către celulele inflamatoare: 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, favorizează dezvoltarea GCA, MIG, DEG și, în final, a CG.

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; $p < 0,001$), iar 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; $p < 0,001$), iar 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; $p < 0,001$).

La analiza corelației a fost constatată o proporționalitate inversă, cu intensitate medie și semnificativă statistic, 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 semnificativă statistic, între formele GCA și valorile PGR ($\rho = -0,48$, $p < 0,001$); o corelație directă, cu intensitate medie și semnificativă statistic, între formele GCA și valorile NO seric ($\rho = 0,32$, $p < 0,001$); o corelație directă, cu intensitate slabă și semnificativă statistic, 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 semnificativă statistic, $\rho=-0,34$, $p<0,001$), ale PGR (corelație inversă, de intensitate medie și semnificativă, $\rho=-0,33$, $p<0,001$), ale NO în serul sangvin (corelație directă, de intensitate slabă și semnificativă statistic, $\rho=0,23$, $p<0,001$) și în sucii gastrici (corelație directă, de intensitate slabă și semnificativă statistic, $\rho=0,13$, $p<0,05$).

Nivelele serice ale 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; $p<0,01$) 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 ($14,41\pm 0,4$ $\mu\text{g/L}$ și $15,41\pm 1,1$ $\mu\text{g/L}$, respectiv; $p>0,05$) între aceste două grupuri nu a atins certitudine statistică.

Printre pacienții cu sindrom dispeptic, o proporționalitate inversă puternică între AMG în corpul gastric, determinată endoscopic/histologic, și nivelul seric de PG-I, între AMG antrală și nivelul seric de G-17 a fost determinată într-un șir de studii. 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. La analiza statistică s-au constatat diferențe semnificative între nivelele serice ale PG-I și ale G-17, determinate la diferite stadii ale GCA.

Într-un studiu, publicat în 2014 de către Lee J.Y și coautorii, în care au fost evaluate corelațiile dintre cele trei metode de diagnostic a GCA (endoscopică, histologică și serologică), valoarea PGR a scăzut semnificativ odată cu creșterea progresivă a severității atrofiei conform clasificării Kimura-Takemoto de la C1 la O3 ($R^2=0,837$, $P<0,001$). Nivelul seric de PG-I de asemenea s-a redus semnificativ la creșterea progresivă a severității atrofiei și a fost fidel statistic mai mic la pacienții cu GCA de tip deschis, comparativ cu pacienții cu GCA de tip închis. Diferența nivelului seric de PG-II între aceste două grupuri nu a atins certitudine statistică.

Așadar, la reducerea semnificativă statistic a valorilor medii ale PG-I și ale PGR are loc o creștere semnificativă statistic a valorilor medii ale NO în serul sangvin și în sucii gastrici, concomitent cu agravarea morfologică a GCA. Mai multe studii au demonstrat că stadializarea

histologică și stratificarea serologică au roluri la fel de importante în prognozarea AMG, iar stadializarea GCA, inclusiv sistemele OLGA și OLGIM, combinate cu nivelele de PG serice, pot furniza informații importante pentru evaluarea riscului AMG și MIG. Prin urmare, pentru prognozarea exactă a riscului de CG în practica clinică, stadializarea gastritei conform sistemelor OLGA și OLGIM poate fi benefic asociată cu testul PG serici.

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

În lotul pacienților cu GCA, fără MIG și fără DEG, AMG, determinată pe baza parametrilor serologici, nu a fost stabilită ($PG-I > 70$ μ g/L și $PGR > 3$) în 45 (88,2 %) din cazuri, atrofia ușoară a mucoasei gastrice ($PG-I \leq 70$ μ g/L și $PGR \leq 3$) a fost constatată în 2 (3,9 %) cazuri, atrofia moderată ($PG-I \leq 50$ μ g/L și $PGR \leq 3$) – în 4 (7,8 %) cazuri, iar atrofia severă ($PG-I \leq 30$ μ g/L și $PGR \leq 2$) nu a fost stabilită. Nivele similare ale PG serici, care determină severitatea AMG, au fost folosite și în alte studii.

În lotul pacienților cu GCA și cu MIG, 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 – în 17 (33,3 %) cazuri, iar atrofie severă nu a fost constatată.

În lotul pacienților cu GCA și cu DEG, AMG nu a fost înregistrată în 6 (15,0 %) cazuri, atrofie ușoară a mucoasei gastrice a fost diagnosticată în 5 (12,5) cazuri, atrofie moderată – în 21 (52,5 %) de cazuri și atrofie severă – în 8 (20,0 %) cazuri.

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

Așadar, multiple studii, revizuri sistematice și metaanalize au apreciat testul GastroPanel® ca un instrument serologic neinvaziv și util de diagnostic al GCA la un pacient individual și ca instrument de screening și de supraveghere a populației. Însă niciunul dintre acești markeri aparte nu este suficient pentru un diagnostic fiabil, în acest scop fiind utile doar asociațiile de markeri. Testul GastroPanel® corelează puternic cu rezultatele examenului histologic și este potrivit pentru screeningul preendoscopic al pacienților cu sindrom dispeptic în vederea diferențierii cu precizie înaltă a subiecților cu mucoasa gastrică sănătoasă de cei cu deficiență funcțională a acesteia. Pentru o studiere mai amplă a testului GastroPanel sunt necesare studii longitudinale pe perioade mai îndelungate și cu cohorte mai mari de subiecți. Acestor criterii corespunde prezentul studiu.

Conform rezultatelor prezentului și a altor studii, metoda endoscopică, examenul histologic și testele serologice de diagnostic a GCA corelează bine. Valoarea PGR separat și în asociație cu nivelul seric al PG-I corelează invers proporțional și semnificativ statistic cu sistemele de stadializare OLGA și OLGIM, diferențele fiind mai pronunțate în

stadiile cu risc crescut de CG (OLGA/OLGIM III-IV). 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.

În urma analizei rezultatelor prezentului studiu s-a constatat că concomitent cu agravarea GCA, corelată cu stadiile OLGA și OLGIM, există un trend descendent semnificativ al valorilor PG-I ($p < 0,001$), PGR ($p < 0,001$) și NO în serul sangvin ($p < 0,001$) și în sucii gastrici ($p < 0,01$). Valorile parametrilor serologici în lotul general de studiu, în funcție de stadiile sistemului OLGA, indică 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 a 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 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 înregistrate 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 a 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 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 ale G-17 au prezentat o variație nesemnificativă în funcție de stadiile statistic OLGA și OLGIM.

La analiza corelației dintre severitatea afectării mucoasei gastrice în GCA, determinată conform stadiilor OLGA/OLGIM, și rezultatele testelor serologice s-a constatat că la creșterea severității GCA valorile PG-I și PGR se reduc, iar valorile NO în serul sangvin și în sucii gastrici cresc. O proporționalitate inversă, de intensitate medie și semnificativă statistic, a fost constatată între stadiile OLGA și valorile PG-I ($\rho = -0,59$, $p < 0,001$); o asociere inversă, de intensitate medie și semnificativă

statistic, între stadiile OLGA și valorile PGR ($\rho=-0,62$, $p<0,001$); o corelație directă, de intensitate medie și semnificativă statistic, între stadiile OLGA și valorile NO în serul sangvin ($\rho=0,41$, $p<0,001$); o corelație directă, de intensitate medie și semnificativă statistic, 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. O proporționalitate inversă, de intensitate medie și semnificativă statistic, a fost înregistrată între stadiile OLGIM și valorile PG-I ($\rho=-0,48$, $p<0,001$); o proporționalitate inversă, de intensitate medie și semnificativă statistic, între stadiile OLGIM și valorile PGR ($\rho=-0,60$, $p<0,001$); o corelație directă, de intensitate medie și semnificativă statistic, între stadiile OLGA și valorile NO serice ($\rho=0,72$, $p<0,001$); o corelație directă, de intensitate medie și semnificativă statistic, între stadiile OLGIM și valorile NO în sucii gastrici ($\rho=0,56$, $p<0,001$).

Corelații similare între stadiile sistemelor OLGA și OLGIM, și nivelele PG-I și PGR, valorile medii serice ale PG-I și valorile medii ale PGR, determinate ca semnificativ statistic mai mici concomitent cu creșterea stadiilor OLGA și OLGIM, au fost înregistrate și în alte studii.

Wang X. și coautorii, în urma 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 cu simptome ale afecțiunii tractului digestiv superior, au constatat o reducere semnificativă statistic a valorilor medii ale 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 ale 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 ale 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 ale 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.

Rezultatele unui studiu realizat în 2010 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 cu simptome ale afecțiunii tractului gastrointestinal superior au confirmat o reducere

semnificativă statistic a valorilor medii ale 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 ale PGR (de la 5,8 în stadiul I OLGA până la 4,3 în stadiul III-IV OLGA). Corelații între valorile PG-II și ale G-17 cu stadiile sistemului OLGA nu au fost constatate.

Așadar, frecvența AMG, determinată pe baza parametrilor serologici, depinde de tipul morfologic al leziunii gastrice: rata AMG este redusă la pacienții cu GCA, fără MIG și fără DEG, și crește concomitent cu agravarea morfologică a GCA. De asemenea a fost constatată o reducere consecutivă și semnificativă statistic a PG-I și a PGR; o creștere consecutivă și semnificativă statistic a NO în serul sangvin și în sucii gastric, concomitent cu creșterea stadiilor sistemelor OLGA și OLGIM.

Determinarea serologică a AMG este importantă pentru diagnosticul neinvaziv și prognosticul GCA cu MIG și/sau GCA cu DEG, afecțiuni care prezintă factori de risc semnificativ pentru dezvoltarea CG.

Pentru ameliorarea acurateții diagnosticului GCA este necesară o evaluare multifactorială: serologică, endoscopică și histologică. Combinația multimodală a valorilor PG serici cu stadializarea endoscopică a GCA și cu rezultatele histologice în sistemele OLGA/OLGIM mărește exactitatea evaluării riscului stărilor precanceroase și a CG pe fundal de atrofie și poate fi implementată pe scară largă în practica clinică.

Cercetările cele mai recente au abordat potențialul diagnosticării GCA prin gastroscopie cu ajutorul inteligenței artificiale, bazată pe o rețea neuronală de convoluție (model de GCA pe baza imaginilor gastroscopice). Această metodă a crescut semnificativ precizia (94,2 %), sensibilitatea (94,5 %) și specificitatea (94 %) diagnosticului, fiind o tentativă de standardizare a endoscopiei în domeniul GCA. Un „instrument de screening” exact și cu costuri reduse de depistare precoce a CG poate deveni analiza nanoarray – metodă de diagnostic neinvaziv, fără efecte secundare, cu precizie satisfăcătoare. Pentru a putea fi recomandate pentru aplicare clinică, aceste metode au nevoie de dezvoltare și de studii suplimentare.

[Pe baza analizei datelor literaturii de specialitate și a rezultatelor prezentului studiu a fost elaborat un algoritm de diagnostic și de supraveghere a pacienților cu GCA \(figura 58\)](#)

**Figura 58. Algoritm de diagnostic și de supraveghere în
dinamică a pacienților cu gastrită cronică atrofică (* MAPS I 2012,
MAPS II 2019 [49, 158]).**

CONCLUZII GENERALE

1. La evaluarea particularităților clinice la persoanele cu gastrită cronică atrofică a fost constatată prezența simptomelor principale la toți pacienții din toate subploturile de studiu. Periodicitatea, severitatea și numărul de simptome menționate de asemenea erau similare la pacienții din toate subploturile de studiu. Starea pacienților cu gastrită cronică atrofică și cu displazia epiteliului gastric, comparativ cu pacienții din celelalte două subploturi de studiu ($p < 0,05$), era mai gravă, cu un tablou clinic mai sever și cu o frecvență mai mare de ineficiență a tratamentului administrat.

2. În urma analizei corelației dintre severitatea afectării mucoasei gastrice în gastrita cronică atrofică, determinată endoscopic, stadiul atrofiei mucoasei gastrice și a metaplaziei intestinale, stabilite histologic în sistemele de stadializare OLGA și OLGIM, s-a constatat că concomitent cu creșterea severității gastritei cronice atrofice, determinate endoscopic, crește severitatea gastritei conform sistemelor OLGA și OLGIM. O corelație directă, moderată și semnificativă statistic, a fost determinată între formele de gastrită cronică atrofică și stadiile OLGA ($\rho = 0,56$, $p < 0,001$) și o corelație directă, slabă și semnificativă statistic, între formele de gastrită cronică atrofică și stadiile OLGIM ($\rho = 0,3$, $p < 0,001$).

3. Diagnosticarea atrofiei mucoasei gastrice pe baza testului serologic (PG I și II și raportul PGI/II) a demonstrat obiectivitate statistic confirmată. Grație noninvazivității, simplității și accesibilității testul serologic este considerat ca metodă de primă linie diagnostică a atrofiei mucoasei gastrice la pacienții cu factori de risc pentru cancerul gastric.

4. La studierea relației dintre starea morfologică și activitatea funcțională a mucoasei gastrice, prin determinarea concentrației

markerilor serologici, a fost constatată o reducere semnificativă statistic a valorilor medii ale PG-I și ale PGR, și o creștere semnificativă statistic a valorilor medii ale NO în serul sangvin și în sucii gastrici, concomitent cu agravarea morfologică a gradului de atrofiere a mucoasei gastrice, constatată endoscopic și histologic.

5. Polimorfismul genetic al unor citochine le afectează nivelele de expresie și are un rol crucial în dezvoltarea afecțiunilor gastrice induse de infecția cu *Helicobacter pylori*. Polimorfismele mononucleotidice proinflamatoare IL-1B-511T, IL-1B-511T/T, IL-1B-31C, IL-1RN2, TNF- α -308GA și TNF- α -308A sunt asociate cu gastrita cronică atrofică și cu cancerul gastric.

6. Riscul sporit de dezvoltare a gastritei cronice atrofice și a cancerului gastric la indivizii infectați cu *Helicobacter pylori* evidențiază rolul factorilor genetici în carcinogeneza gastrică. Expresia genei IL-1B scade după eradicarea eficientă a infecției cu *Helicobacter pylori* cu o creștere importantă a acidității gastrice, iar genotipul IL-1B-31CT este asociat cu eradicarea cu succes a infecției cu *Helicobacter pylori*.

7. Dovezile recente sugerează că unele polimorfisme ale genelor IL-10, IL-8 și IL-6 le afectează nivelurile de expresie, ceea ce are un rol crucial în dezvoltarea afecțiunilor gastrice induse de infecția cu HP. Însă rezultatele contradictorii, neconcludente și inconsecvente ale studiilor realizate necesită o validare suplimentară prin cercetări epidemiologice și clinice multicentrice, în diferite populații etnice și rasiale, cu eșantioane de dimensiuni mari și cu metode standardizate.

8. Modificările genomice, implicate în procesul multifactorial și multistadial de carcinogeneza gastrică, includ 1) susceptibilitatea genetică exprimată într-un polimorfism mononucleotidic; 2) diverse mutații dobândite: instabilitate microsatelitară și cromozomială, și modificări epigenetice; 3) reducerea activității genelor supresoare tumorale și activarea oncogenelor.

9. Pe baza rezultatelor prezentului studiu a fost elaborat un algoritm de diagnostic și de 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 în diagnosticul pacienților 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 paternului foveolar și vascular al mucoasei gastrice, cu biopsierea metodică în sistem OLGA și OLGIM și cu target-biopsie din zonele cu stigmată endoscopice pentru displazia epitelului gastric de grad ușor și sever, și pentru neoplazii precoce.

3. Monitorizarea endoscopică și histologică metodică, cu documentarea imagistică cartografiată, este recomandată pentru gastritele cronice atrofice și pentru metaplazia intestinală pe fundal 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 antigenilor pentru HP, iar în timpul examenului endoscopic – efectuarea testului ureazic rapid pentru HP. Se recomandă determinarea prezenței HP și la evaluarea histologică a biopstatelor mucoasei gastrice.

6. Determinarea modificărilor moleculare ale leziunilor gastrice preneoplazice ar putea deveni o parte a medicinei persona-

lizate, care ar permite abordarea individuală a fiecărui pacient și identificarea persoanelor expuse riscului de progresare către cancerul gastric.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Adamu M., Weck M., Gao L., Brenner H. Incidence of chronic atrophic gastritis: systematic review and meta-analysis of follow-up studies. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25(7): 439-448.
2. 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.
3. 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.
4. Backert S. *Molecular Mechanisms of Inflammation: Induction, Resolution and Escape by Helicobacter pylori.* Switzerland: Springer Nature Switzerland AG, 2019. 359 p.

5. 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.
6. Best L, Takwoingi Y, Siddique S, Selladurai A, Gandhi A, Low B et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 3(3): CD012080.
7. Bockerstett KA, DiPaolo RJ. Regulation of Gastric Carcinogenesis by Inflammatory Cytokines. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017; 4(1): 47-53.
8. Boltin D., Niv Y., Schütte K., Schulz C. Review: *Helicobacter pylori* and non-malignant upper gastrointestinal diseases. *Helicobacter.* 2019; 24 Suppl 1: e12637.
9. Botezatu A. Clasificarea gastritelor cronice: actualități și discuții. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2020; (4): 71-78.
10. Botezatu A. Leziunile precanceroase gastrice: definiție, clasificare, epidemiologie. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2020; (4): 79-84.
11. 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.
12. 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.
13. Camargo M, Mera R, Correa P, Peek R, Fontham E, Goodman K et al. Interleukin-1B and Interleukin-1 Receptor Antagonist Gene Polymorphisms and Gastric Cancer: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15(9): 1674-1687.
14. 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.
15. Chao Y, Jin J, Wang L, Jin X, Yang L, Zhang B. Transcriptome Analysis of lncRNA-mRNA Interactions in Chronic Atrophic Gastritis. *Front Genet.* 2021; 11: 612951.
16. 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.

17. Coelho MC, Ribeiro HG, Gomes CG, Marinho FP, Barbosa AJ, Coelho LG. Helicobacter pylori chronic gastritis on patients with premalignant conditions: OLGA and OLGIM evaluation and serum biomarkers performance. *Arq Gastroenterol.* 2021; 58(1): 39-47.
18. Corvalan A, Carrasco G, Saavedra K. The Genetic and Epigenetic Bases of Gastritis. In: *Current Topics in Gastritis* (ed. by Gyula Mozsik). Intechopen, 2013, p. 79-95.
19. 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.
20. Deng N, Zhou H, Fan H, Yuan Y. Single nucleotide polymorphisms and cancer susceptibility. *Oncotarget.* 2017; 8(66): 110635-110649.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Dore MP, Pes GM. What Is New in Helicobacter pylori Diagnosis. An Overview. *J Clin Med.* 2021; 10(10): 2091.
25. 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.
26. 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.
27. 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.

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Heda R., Toro F., Tombazzi C. *Physiology, Pepsin*. 2020. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
33. Hollander WJ, Kuipers EJ. Current pharmacotherapy options for gastritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13(18): 2625-2636.
34. Holleczeck 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Jiang X, Naikoo N, Gao S. A meta-analysis of tumor necrosis factor- α -308 G>A polymorphism in gastric cancer. *Asian Biomed (Res Rev News)* 2020; 14(3): 91-96.
39. Jonaitis P, Kupcinskas L, Kupcinskas J. Molecular Alterations in Gastric Intestinal Metaplasia. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(11): 5758.

40. Kamangar F, Cheng C, Abnet C, Rabkin C. Interleukin-1B polymorphisms and gastric cancer risk--a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15(10): 1920-1928.
41. Koulis A., Buckle A., Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding. *World J Gastrointest Oncol.* 2019; 11(9): 665-678.
42. Lahner E., Carabotti M., Annibale B. Atrophic body gastritis: clinical presentation, diagnosis, and outcome. *EMJ Gastroenterol.* 2017; 6(1): 75-82.
43. Lahner E., Carabotti M., Annibale B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in atrophic gastritis. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(22): 2373-2380.
44. 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.
45. Li Z, Wu Y, Sun Y, Liu L, Tian M, Feng G et al. Inflammatory cytokine gene polymorphisms increase the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(14): 1788-1794.
46. Liu C, Wang Y, Shi J, Zhang C, Nie J, Li S et al. The status and progress of first-line treatment against *Helicobacter pylori* infection: a review. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021; 14: 1-12.
47. Liu S, Liu J, Sun L, Gong Y, Xu Q, Jing J et al. Association of IL10 gene promoter polymorphisms with risks of gastric cancer and atrophic gastritis. *J Int Med Res.* 2018; 46(12): 5155-5166.
48. MÄki M, SÖderstrÖm D, Paloheimo L, Hendolin P, Suovaniemi O, SyrjÄnen K. *Helicobacter pylori* (Hp) IgG ELISA of the New-Generation GastroPanel® Is Highly Accurate in Diagnosis of Hp-Infection in Gastroscopy Referral Patients. *Anticancer Res.* 2020; 40(11): 6387-6398.
49. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Gisbert J, Kuipers E, Axon A et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017; 66(1): 6-30.
50. 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.

51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Mestrovic A, Bozic J, Vukojevic K, Tonkic A. Impact of Different Helicobacter pylori Eradication Therapies on Gastrointestinal Symptoms. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57(8): 803.
55. Moghmi M, Arjmandi A, Aghili K, Jafari M, Zare-Shehneh M, Rastegar S, Abolbaghaei SM, Neamatzadeh H. Association of interleukin-10 -592A>C and -819T>C polymorphisms with gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 44 case-control studies. *Arq Bras Cir Dig*. 2019; 32(1): e1415.
56. Moorchung N, Srivastava A, Gupta N, Ghoshal U, Achyut B, Mittal B. Cytokine gene polymorphisms and the pathology of chronic gastritis. *Singapore Med J*. 2007; 48(5): 447-454.
57. Morales-Guerrero S, Rivas-Ortiz C, Ponce de León-Rosales S, Gamboa-Domínguez A, Rangel-Escareño C, Uscanga-Domínguez L et al. Translation of gastric disease progression at gene level expression. *J Cancer*. 2020; 11(2): 520-532.
58. Park Y., Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a
59. premalignant lesion of gastric cancer. *J Cancer Prev*. 2015; 20(1): 25-40.
60. Pastor E, Garrote J, Uzcátegui M. Chronic Atrophic Gastritis: Analysis and Genetic Basis in a Large Family. *Quality Primary Care*. 2016; 24(4): 146-150.
61. 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.

62. 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.
63. Ramis I, Vianna J, Gonçalves C, von Groll A, Dellagostin O, da Silva P. Polymorphisms of the IL-6, IL-8 and IL-10 genes and the risk of gastric pathology in patients infected with *Helicobacter pylori*. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017; 50(2): 153-159.
64. Rehman S. *Helicobacter pylori*: A Short Literature Review. *EC Gastroenterol Dig System.* 2020; 7(2): 01-09.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Santos MP, Pereira JN, Delabio RW, Smith MA, Payão SL, Carneiro LC et al. Increased expression of interleukin-6 gene in gastritis and gastric cancer. *Braz J Med Biol Res.* 2021; 54(7): e10687.
70. Shah S, Piazzuelo M, Kuipers E, Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology.* 2021; 161(4): 1325-1332.e7.
71. 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.
72. Sjomina O., Pavlova J., Niv Y., Leja M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2018; 23 Suppl 1: e12514.
73. Skierucha M, Milne A, Offerhaus G, Polkowski W, Maciejewski R, Sitarz R. Molecular alterations in gastric cancer with special reference to the early-onset subtype. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(8): 2460-2474.

74. Song X, Wang D, Ben B, Xiao C, Bai L, Xiao H et al. Association between interleukin gene polymorphisms and susceptibility to gastric cancer in the Qinghai population. *J Int Med Res.* 2021; 49(5): 3000605211004755.
75. 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.
76. 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.
77. Sun X, Xu Y, Wang L, Zhang F, Zhang J, Fu X et al. Association between TNFA Gene Polymorphisms and *Helicobacter pylori* Infection: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 11(1): e0147410.
78. 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.
79. Syrjänen K. Accuracy of Serum Biomarker Panel (GastroPanel®) in the Diagnosis of Atrophic Gastritis of the Corpus. Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res.* 2022; 42(4): 1679-1696.
80. 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.
81. 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.
82. Thrift A.P., El-Serag H.B. Burden of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18(3): 534-542.
83. 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.
84. 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.
85. 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.

86. Ye M, Cheng J, Jin D, Zhang J. Systematic review and meta-analysis based on the composition of risk factors of chronic atrophic gastritis under gastroscopy detection. *Ann Palliat Med.* 2021; 10(9): 9742-9751.
87. 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.
88. Zeyauallah M, AlShahrani A, Ahmad I. Association of *Helicobacter pylori* Infection and Host Cytokine Gene Polymorphism with Gastric Cancer. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 2021: 8810620.

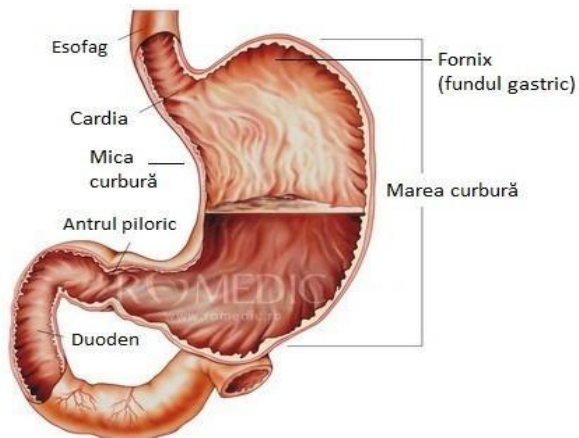
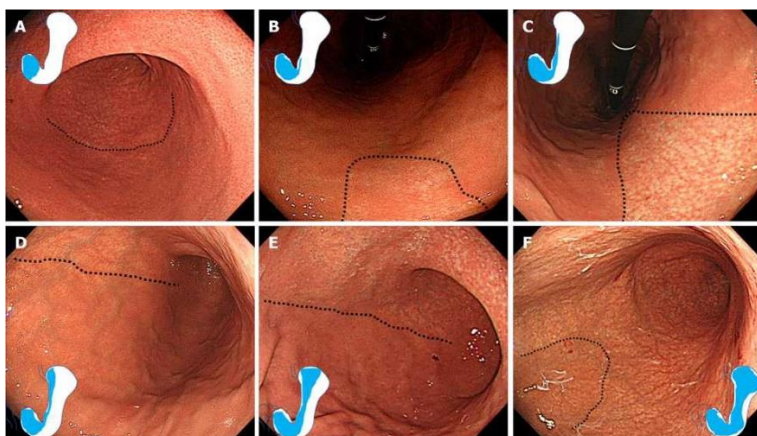


Figura 1. Anatomia stomacului



**Figura 2. Imagini endoscopice ale clasificării
Kimura-Takemoto a GCA
(frontierele atrofici sunt indicate prin linie punctată)**

Notă. A – C1: atrofia este limitată la antru; B – C2: atrofia este limitată la o zonă minoră pe curbura mică a corpului gastric; C – C3: atrofia într-o zonă majoră a curburii mici a corpului gastric, dar nu se extinde dincolo de cardia; D – O1: atrofia se extinde dincolo de cardie spre-fundul gastric, frontiera atrofică în corpul gastric se află între curbură și peretele gastric anterior; E – O2: frontiera atrofică în corpul gastric se află pe peretele anterior; F – O3: atrofia este larg răspândită, frontiera atrofică situându-se între peretele anterior și curbura mare

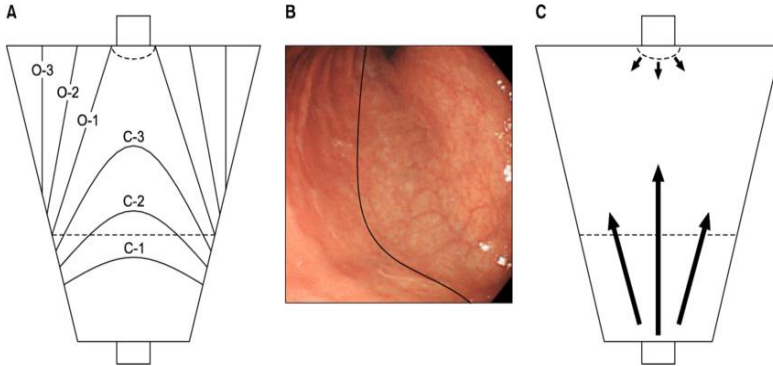


Figura 3. Clasificarea endoscopică Kimura-Takemoto a GCA după a GCA

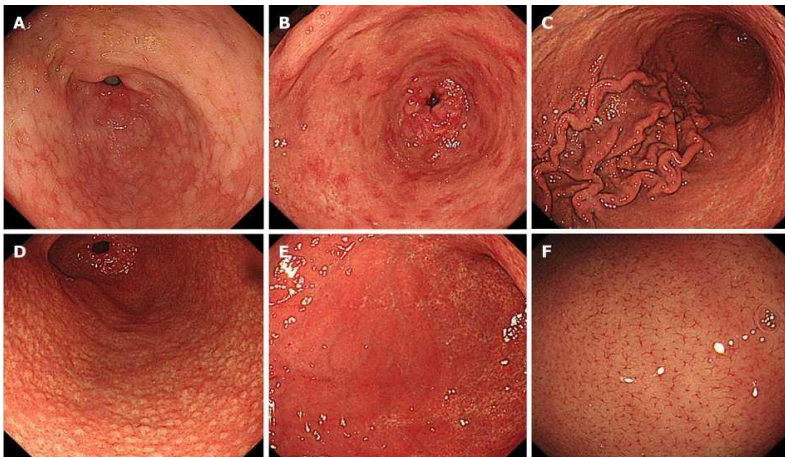


Figura 4. Constatările endoscopice ale clasificării Kyoto

Notă. A – MIG; B – eritem multiplu circumscriș (map-like sau eritem pestrîț neregulat); C – pliuri gastrice îngroșate; D – nodularitate, E – eritem difuz, F – aranjament regulat al venelor colectoare

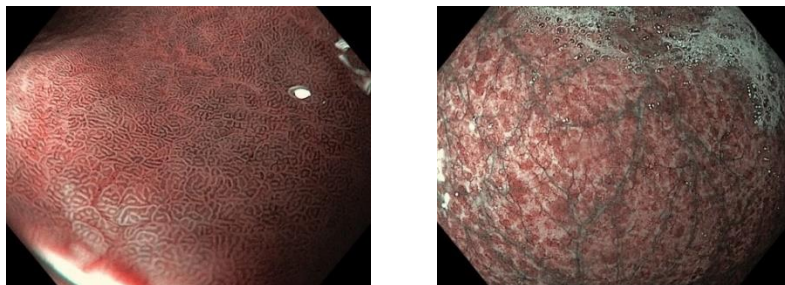


Figura 5. A – mucoasă normală în antrum; B – atrofie severă prin apoptoză celulară

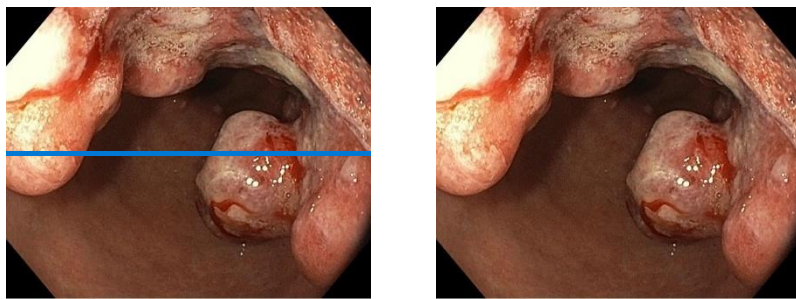
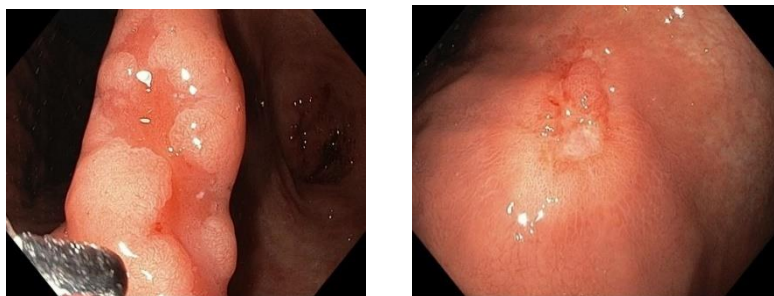
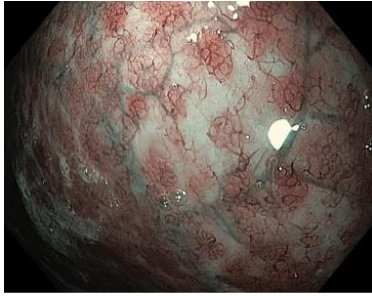
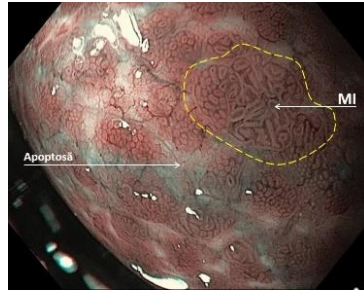


Figura 6. Aspectul endoscopic al cancerului gastric. De la stânga la dreapta: a – precoce 0- IIa+Is, ulc(-), L(-), V(-), pT1sm2M0N0; b – invaziv 0-IIc+Is, ulc (+), L(-), V(-), pT2M0N0; c – avansat pT4N1M1



A

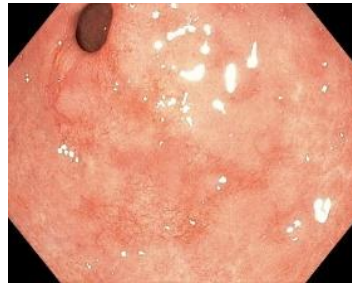


B

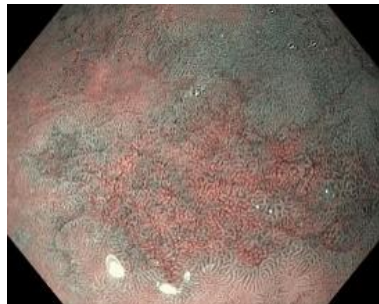
Figura 7. Imagini reprezentative ale gastritei cronice atroifice: A – atrofie severă a mucoasei gastrice cu apoptoză celulară; B – focare de metaplazie intestinală pe fundal de mucoasă gastrică atrofică



A



B



C

Figura 8. Epiteliu hiperformat al mucoasei gastrice normale adiacente parcelor sau focarelor de atroficie (linie de demarcație). De la stânga la dreapta: A- parcele de atrofie în zona unghiului gastric (HD-NBI și Near Focus); B – arii de atrofie în antrum (HD-WLE); C – arii de atrofie în antrum (HD-NBI)

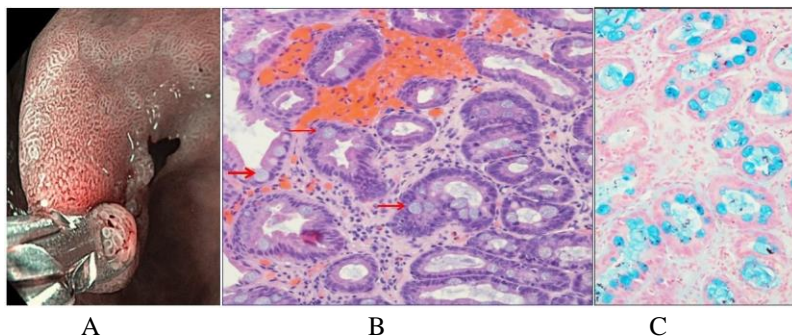


Figura 9. Confirmarea histologică a metaplaziei intestinale în mucoasa gastrică. De la stânga la dreapta: A – forceps-biopsie endoscopică; B – epiteliu columnar cu celule caliciforme, colorație hematoxilină-eozină; C – reacție histochimică pozitivă la AlcianBlue

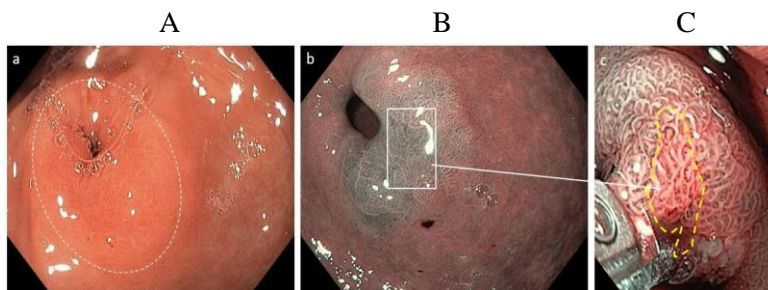


Figura 10. Aspectul endoscopic al unui focar de metaplazie intestinală pe fundal de hiperplazie foveolară, formă morfologo-endoscopică elevată – lejer supradenivelată, localizat în zona gastrică antrală: A – endofotografie în lumină albă (WLE), rezoluție HD; B – aceeași leziune evaluată în regim HD-NBI; C – regim de evaluare HD-NBI-Near Focus (magnificație) – patern foveolar disregulat (foveole neuniforme, dezordonat aranjate), patern vascular disregulat (dilatări neuniforme, spiralări în „terbușon”, capilare bonte) - stigmathe endoscopice pentru displazie grad minor (LGD), target-biopsie

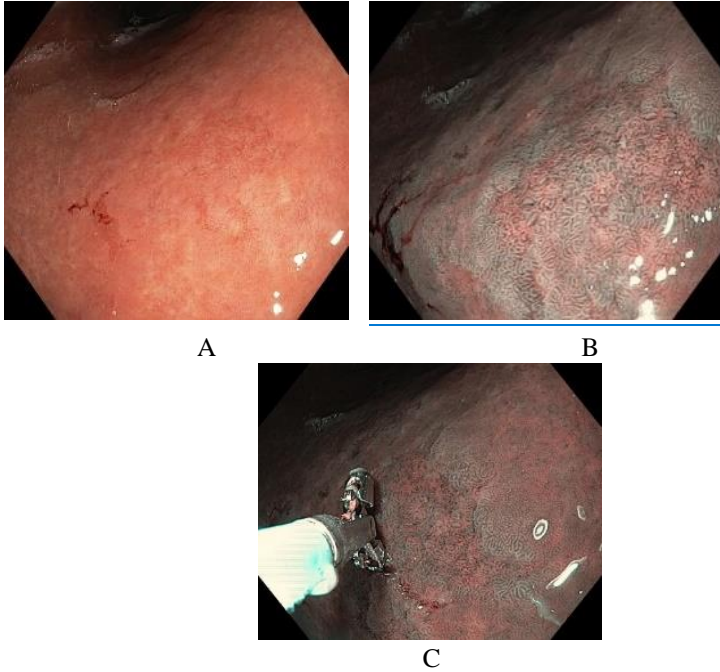


Figura 11. Focar de metaplazie intestinală formă morfologo-endoscopică plană în zona unghiului gastric. De la stânga la dreapta: A – WLE-HD; B – NBI-NearFocu; C – Forceps-biopsie endoscopică

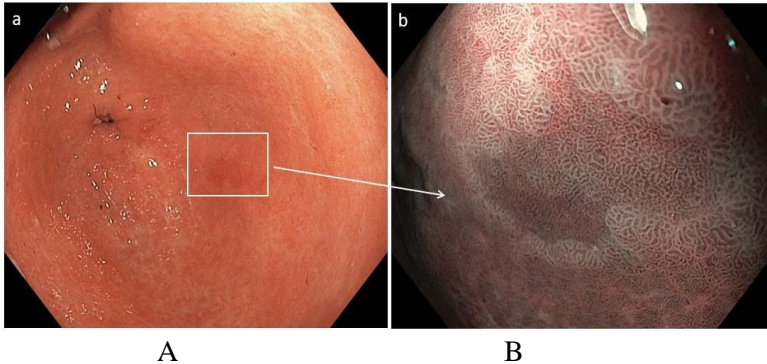


Figura 12. Aspectul endoscopic al unui focar de metaplazie intestinală pe peretele posterior, în zona distală a corpului gastric: A – HGD-WLE endoscopie în plan general; B – HB-NBI endoscopie ținută

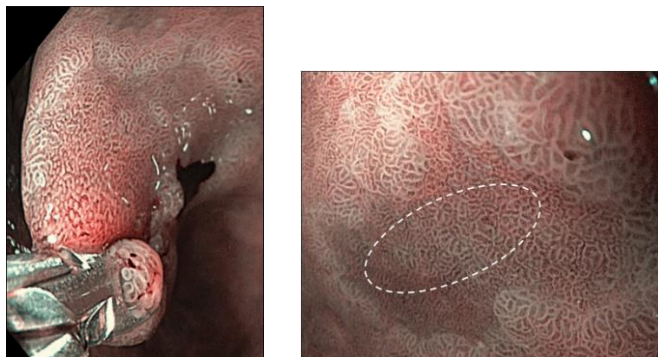
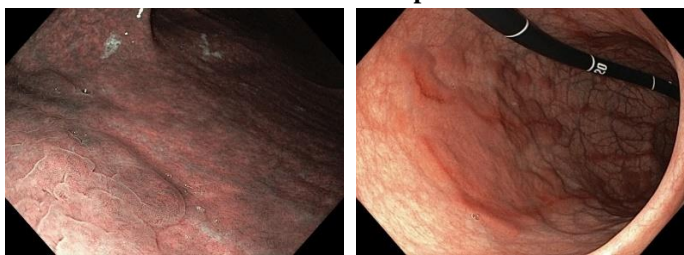


Figura 13. Target-biopsie efectuată cu înaltă precizie, prin ghidaj endoscopic optic (HD-NBI NearFocus), țintit din sectorul suspect pentru displazie



A

B

Figura 14. Endofotografiile cu gastrita cronică atrofică (parcele de mucoasă normală pe fundal de atrofie difuză severă în corpul gastric) cu mod de iluminare endoscopică diferit: A – HD-WLE endoscopie; B – HD-NBI endoscopie

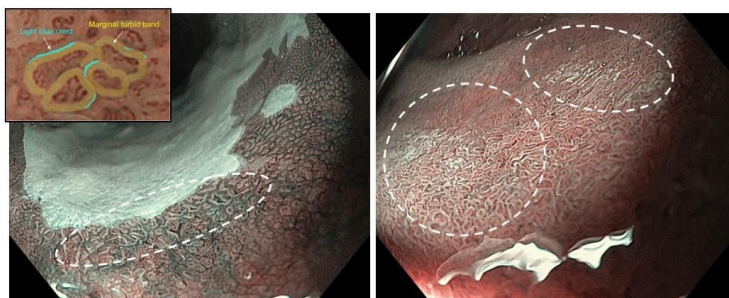


Figura 15. LBC suspect pentru metaplazie gastrică

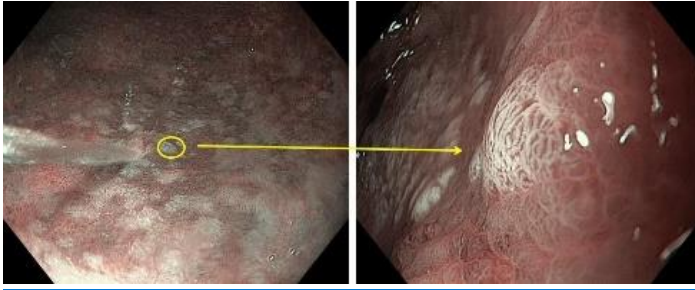
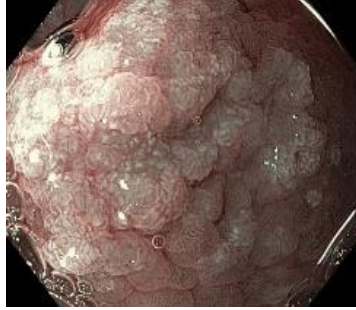


Figura 16. WOS-stigmat, caracteristic focarelor lejer supradenivelate pe mucoasa gastrică cu metaplazie intestinală, suspect pentru displazie

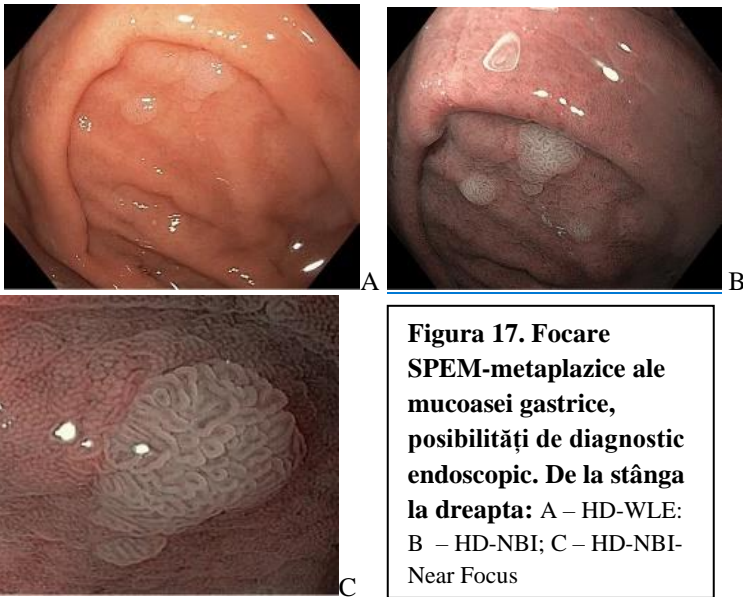


Figura 17. Focare SPEM-metaplazice ale mucoasei gastrice, posibilități de diagnostic endoscopic. De la stânga la dreapta: A – HD-WLE; B – HD-NBI; C – HD-NBI-Near Focus

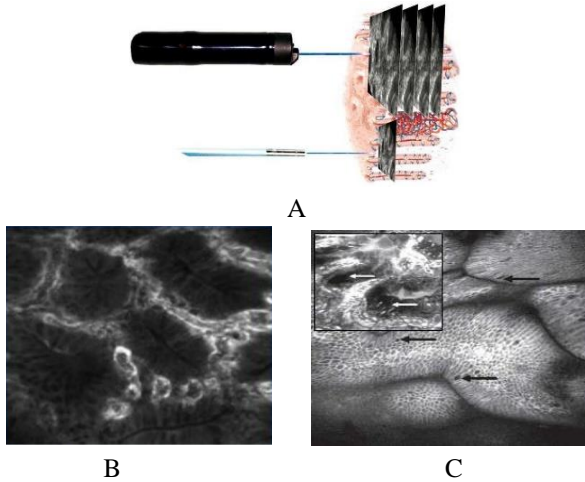


Figura 18. Endomicroscopie confocală laser. De la stânga la dreapta:
 A – schema principiului de lucru; B – endofotografie confocală laser, model foveolar; C – celule producătoare de mucină evidențiate cu săgeți

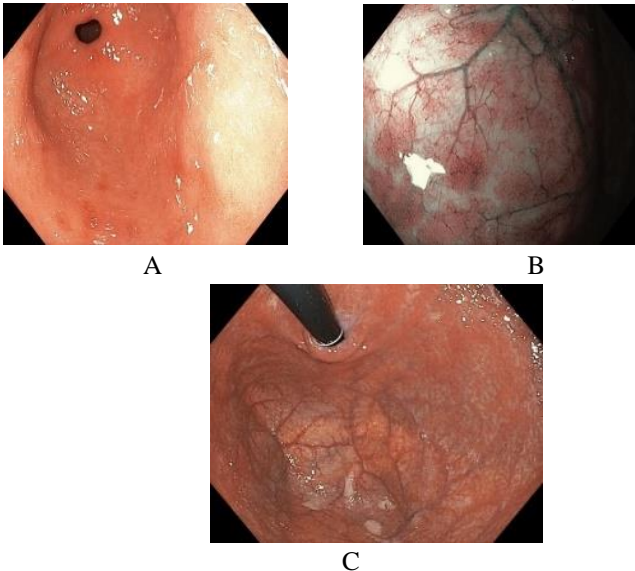
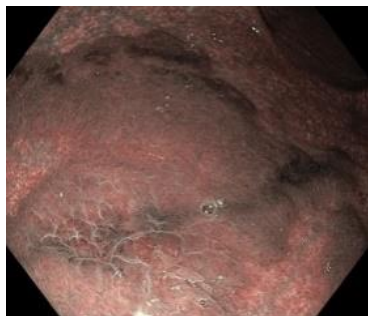
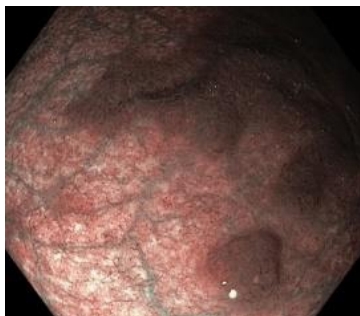


Figura 19. Imagini reprezentative ale gastritei cronice atrofice autoimune.
De la stânga la dreapta:

A – atrofie severă a părții proximale a stomacului; B – zone de atrofie severă în fornix (NBI-NearFocus); C – mucoasă gastrică nonatrofică în partea distală a stomacului



A

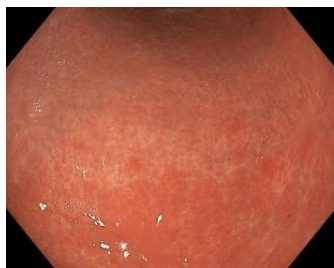


B



C

Figura 20. Semne endoscopice ale gastritei autoimune, pseudopolipi și leziuni plane insulare de mucoasă normală restantă pe fundal de atrofie severă în partea gastrică proximală. De la stânga la dreapta: A – HD-WLE; B și C – HXD-NBI



A



B

Figura 21. A, B – imagini endoscopice în regim HD-Near Focus-WLE, regiunea antrală prezintă o mucoasă subțiată și semitransparentă cu accentuarea vascularizării submucoase, patern foveolar reprezentat de foveole mici, înconjurată de o rețea capilară fină, cu aranjament ordonat de capilare subepiteliale, de tip fagure, intercalată cu o rețea de microvene de tip păianjen, alcătuită din vene colectoare

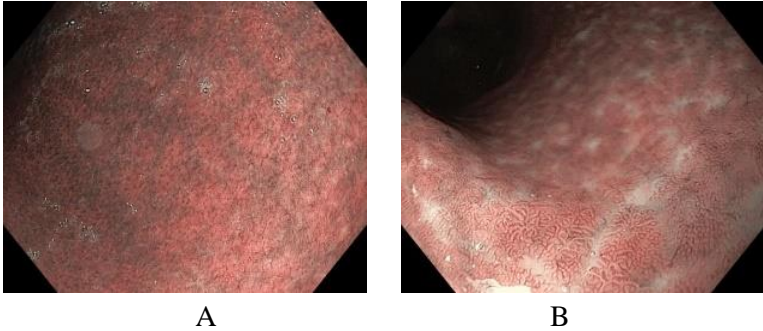


Figura 22. A, B - imagini endoscopice în regim HD-Near Focus-NBI+ unde se constată mucoasa gastrică subțiată, semitransparentă, alternantă cu arii extinse lipsite de structură foveolară și de glande gastrice, cu evidențierea excesivă a sistemului vascular submucos, arhitectura microvasculară caracterizată de vase rulante, ondulate, în alterație cu sectoare de rețea microvasculară ultrafină

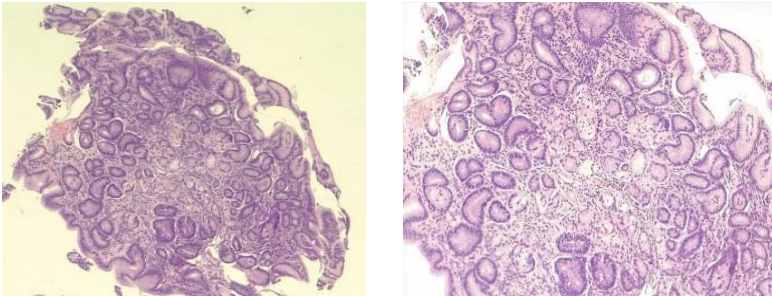
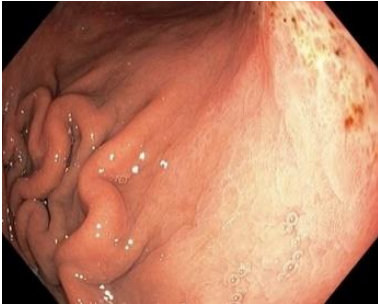
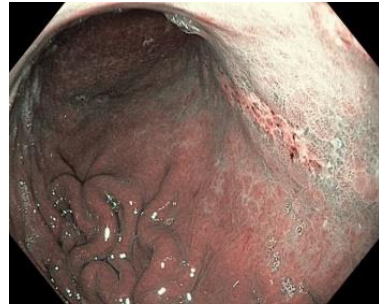


Figura 23. Fragment biopsic de mucoasă gastrică antrală, acoperită de epiteliu unistratificat columnar, cu foveole și cu glande de tip piloric, cu atrofie moderată. În țesutul conjunctiv al laminei proprii este prezent infiltrat limfocitar moderat



A



B

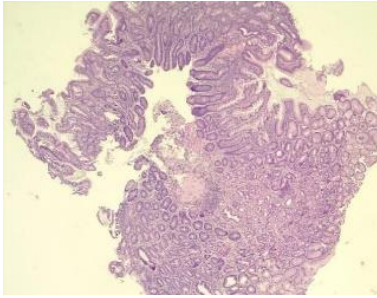


C

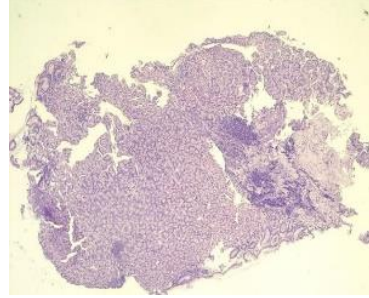


D

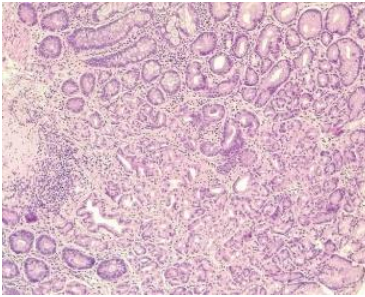
Figura 24. Constatări endoscopice în regim HD-Near Focus-WLE (A, C) și HD-Near Focus-NBI+ (B, D): foveole de diferite dimensiuni, pe alocuri structuri vilozitate evidente (metaplazie intestinală), rețea dezordonată de capilare subepiteliale, alternantă cu arii extinse lipsite de structură foveolară și de glande gastrice; mucoasă subțiată, semitransparentă cu vizualizare clară a vaselor submucoasei



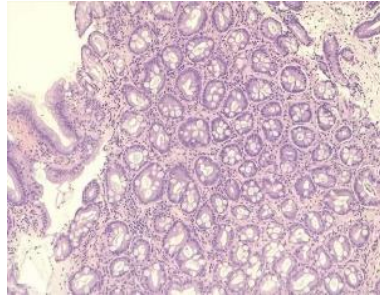
A



B



C



D

Figura 25. Fragmente de mucoasă gastrică antrală (A, C, D) și corporeală (B) la obiectivul 4 (A, B), obiectivul 10 (C) și obiectivul 40 (D): este prezent epitelul unistratificat columnar, nondisplazic, cu foveole și cu glande de tip piloric (A, C, D). Se observă atrofie marcată a glandelor parietale (oxintice) (B), înlocuite de țesut fibros, și arii de epiteliu gastric înlocuit cu epiteliu de tip intestinal, reprezentat de enterocite absorbante eozinofilice cu margine de perie (B), intercalate cu celulele Goblet și prezența celulelor Paneth în glandele din profunzime (D), considerate semne morfologice distinctive pentru metaplazia intestinală. În țesutul conjunctiv al laminei propria se constată discret infiltrat limfoplasmocitar

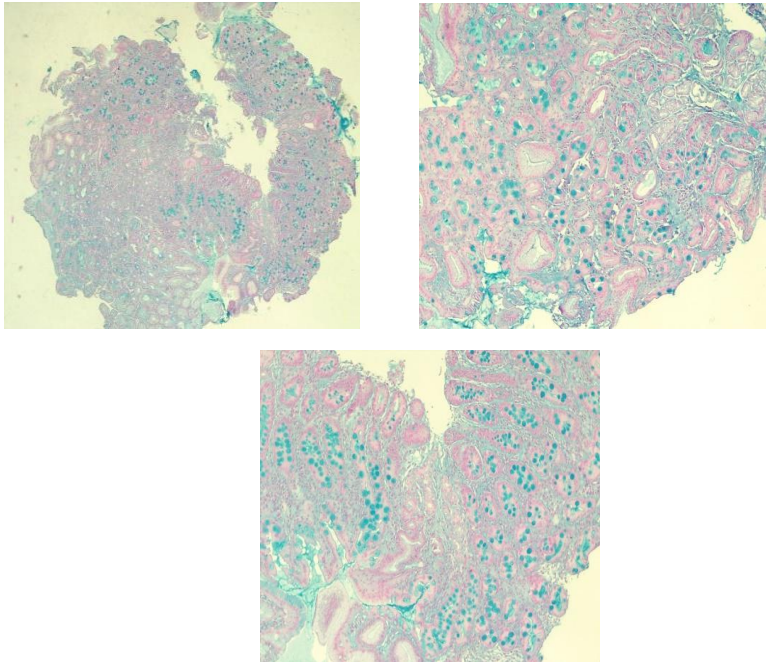


Figura 26. Fragmente de mucoasă gastrică antrală în colorația specială Alcian-Blue, care manifestă tropism către mucina intracitoplasmatică din celulele caliciforme ale epitelului foveolar și din cripte (semn distinctiv al prezenței metaplaziei intestinale)

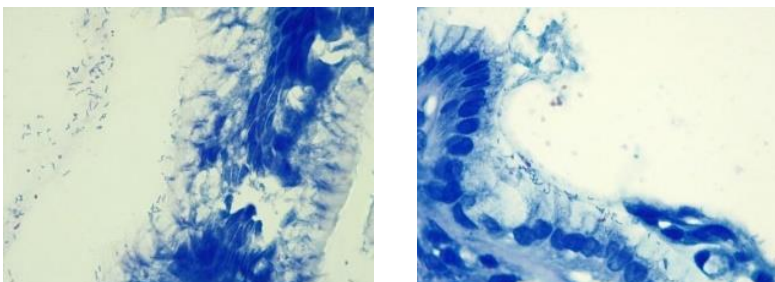


Figura 27. Fragment de mucoasă gastrică antrală în colorație specială Giemsa. Se vizualizează *Helicobacter pylori* sub formă de spirală

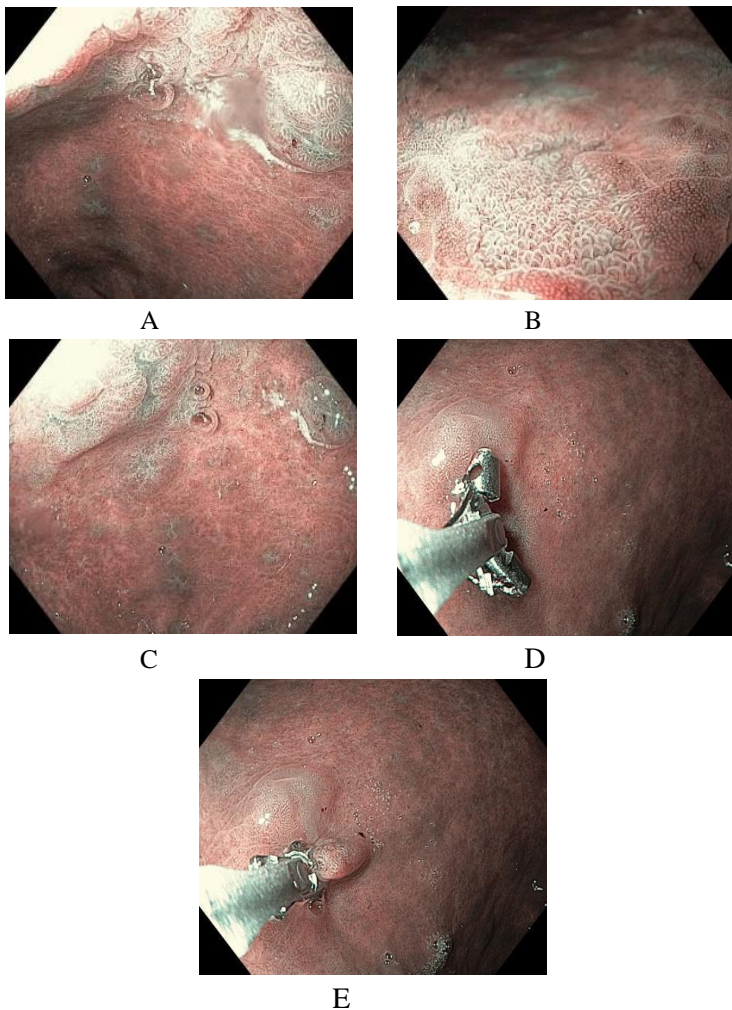


Figura 28. Imagini endoscopice în regim HD-Near Focus-NBI+: A, C, D, E – foveole gastrice de diferite dimensiuni și formă; creste albastru-deschis pe structurile microvilozitare de pe suprafața mucoasei gastrice cu metaplazie intestinală; B – rețea de capilare subepiteliale dezordonată, alternantă cu arii extinse, lipsite de structură foveolară și de glande gastrice, mucoasa subțiată, semitransparentă, cu densitate crescută a vaselor cu aranjament dezordonat

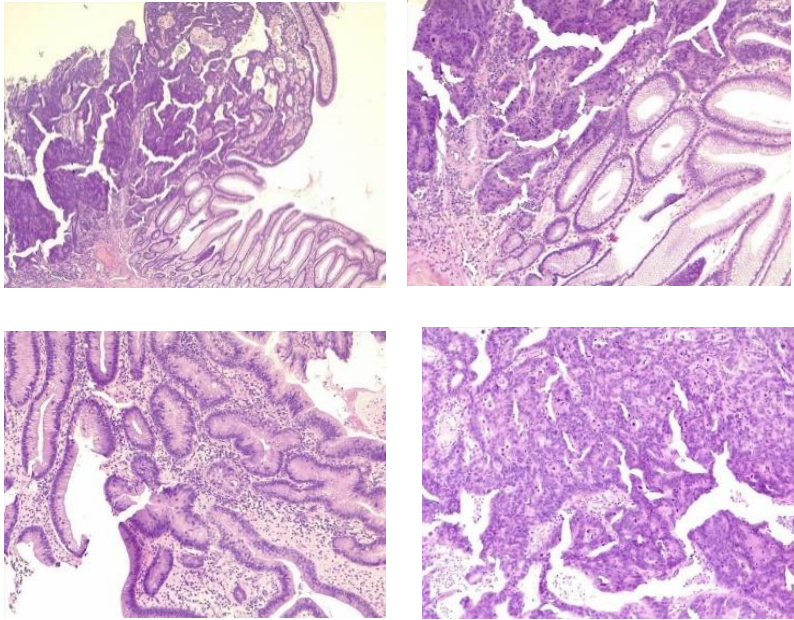


Figura 29. Fragmente de mucoasă gastrică antrală la obiectivul 4 (A), la obiectivul 10 (B) și la obiectivul 40 (C, D). Sunt prezente aglomerări glandulare, tapetate de epiteliu displazic (neoplazie intraepitelială de grad înalt) manifestat prin prezența stratificării nucleare, care se extinde mai mult 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 limfoplasmocitar moderat, fără reacție desmoplazică a stromei și invazie limfovaculară absentă (LV0)

USMF „Nicolae Testemițanu”

Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*

Formatul hârtiei 60x84 ¹/₁₆ Tiraj: 50 ex.

Coli de autor: 8,3 Comanda nr. 73

Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165