

Invenția se referă la medicină și anume la gastroenterologie și cardiologie și poate fi utilizată pentru pronosticul dezvoltării disfuncției endoteliale la pacienții cu boala de reflux gastroesofagian.

Boala de reflux gastroesofagian provoacă iritarea esofagului de către acidul gastric, care retrogradează din stomac. Ca urmare, provoacă senzații de arsură și durere la nivelul esofagului, dificultate la înghițirea alimentelor. Ea apare când conținutul gastric refluează în esofag și duce la apariția simptomelor, asociate sau nu cu leziuni esofagiene (ex. esofagita). Aceasta este consecința depășirii mecanismelor normale antireflux. Leziunile esofagiene apar ca urmare a dezechilibrului între factorii de apărare ai mucoasei esofagiene (barierele antireflux, clearance-ul luminal esofagian, rezistența tisulară) și factorii de agresiune conținuți în fluidul de reflux (acid clorhidric și pepsina, săruri biliare, enzime pancreatice).

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) poate să apară la orice vârstă, fiind mai frecventă la persoanele cu vârsta cuprinsă între 20 și 50 de ani. Ambele sexe sunt în mod egal afectate, bărbații având însă o incidență mai mare a complicațiilor. Boala de reflux gastroesofagian este întâlnită la 25...75% din femeile însărcinate, simptomele debutând de regulă în cursul sarcinii și dispărând curând după naștere.

În cazul leziunilor esofagiene induse de refluxul gastroesofagian, pot apărea complicații la 4% din populația generală. Tendința actuală este de sporire a acesteia din cauza stresului, abuzului de alcool, fumatului și a alimentației nesănătoase. Patologia dată este asociată cu morbiditate și complicații considerabile, cum ar fi ulcerările esofagiene, stricturile peptice și esofagul Barrett, constituind astfel o problemă de sănătate publică importantă.

O problemă majoră în medicina internă, este problema durerii toracice datorată esofagitei de reflux. În 1967 H. J. Kemp și W. Linkoff au demonstrat existența stenocardiei fără ateroscleroza arterelor coronare. În 1973 H. J. Kemp a propus termenul „sindromul X”, criteriile acestuia fiind: 1) angina pectorală; 2) semne ale ischemiei cardiace la testele de încărcare; 3) coronare intacte. O potențială origine esofagiană a durerii toracice non-cardiace (DTNC) recurente a fost luată în considerare de când William Osler pentru prima dată a sugerat în 1892 că spasmul esofagian poate cauza aceste simptome. Totuși, mai multe studii recente indică că hipersensibilitatea la acid a fost sugerat ca mecanismul esențial la acești pacienți (Napierkowski J., Wong R.K. Extraesophageal manifestations of GERD. *Am. J. Med. Sci.*, 2003, no 326, p. 285–299).

Cercetările unor autori, Алексеева О.П., Долбин И.В. 2012, aduc metode (clinice și paraclinice) de diagnostic diferențial între sindromul X, angina pectorală și boala de reflux gastroesofagian (Алексеева О.П., Долбин И.В. Коронарный синдром X - одна из внепищеводных масок гастроэзофагеальной рефлюксной болезни? *Журнал «Медицина неотложных состояний»* 1 (40), 2012).

Este cunoscut faptul, că boala de reflux gastroesofagian se manifestă prin inflamația mucoasei esofagului, proces confirmat endoscopic și morfologic în biotatul esofagian. Această inflamație provoacă o perturbare a citokinelor proinflamatorii (IL-1, IL-6, IL-8, proteina C-reactivă), dereglează metabolismul oxidului nitric local și sistemic.

Este cunoscută metoda de determinare a corelației bolii de reflux gastroesofagian (GERD) și hipertensiunea arterială. Boala de reflux gastroesofagian (GERD) poate provoca boli cardiovasculare. Mulți factori sunt implicați în dezvoltarea hipertensiunii arteriale esențiale, dar dacă BRGE are un rol, atunci necesită un studiu suplimentar. Pacienții cu hipertensiune arterială esențială (86 pacienți) au fost studiați prin monitorizarea continuă a tensiunii arteriale (TA) timp de 24 de ore și monitorizarea impedanței esofagiene și a pH-ului. Din cei 86 de pacienți cu hipertensiune arterială esențială, 38 (44,2%) au avut BRGE. Dintre acești 38 de pacienți, au fost înregistrate 494 de episoade de reflux patologic (PR) și 684 de episoade de TA crescută. PR a fost semnificativ mai frecvent noaptea, mai ales în decubit dorsal. Din cele 684 de episoade de hipertensiune arterială, 102 (14,9%) au fost sincrone cu PR. Terapia cu antiacide a adus o reducere semnificativă a tuturor parametrilor de monitorizare esofagiană, precum și a parametrilor tensiunii arteriale la pacienții cu BRGE [1].

Este cunoscută metoda de determinare a durerilor în piept provocate de boala de reflux gastroesofagian (GERD). Scopul a fost de a determina corelația dintre ischemie și reflux gastroesofagian la pacienții cu boală arterială coronariană și de a evalua influența terapiei pe termen scurt „anti-reflux” asupra ischemiei la pacienții cu BRGE și boală arterială coronariană. Cincizeci de pacienți cu boală arterială coronariană, dovedit angiografic au fost supuși simultan monitorizării electrocardiografic și a pH-ului esofagian continuu, timp de 24 de ore. S-a evaluat numărul de episoade de depresie a segmentului ST (dep. ST) și durata totală a episoadelor ischemice, exprimată ca sarcină ischemică totală (TIB). În pH-metrie, s-a evaluat pH-ul și numărul de refluxuri patologice (PR). Din 218 de episoade de depresie a segmentului ST, 45 (20,6%) s-au corelat cu PR. Pacienții cu GERD au avut TIB mai mare și număr mai mare de depresie a segmentului ST. Boala de reflux gastroesofagian este frecventă la pacienții cu boală arterială coronariană și poate provoca ischemie a miocardului. Terapia pe termen scurt cu inhibitori ai pompei de protoni care restabilește pH-ul esofagian normal reduce semnificativ ischemia miocardică, posibil datorită eliminării reflexului esofago-cardiac, care compromite perfuzia coronariană - fenomenul cunoscut sub numele de „angina pectorală legată” [2].

Dezavantajele metodelor cunoscute constau în aceea că din cauza că nu toți pacienții cu BRGE dezvoltă disfuncții endoteliale, care duc la patologii cardiovasculare, cum este boala hipertonică, boala arterelor coronariene, metoda nu poate fi utilizată pentru efectuarea unui triaj eficient al pacienților, care este necesar pentru stabilirea unui tratament timpuriu eficient și anume îndeosebi pentru pacienții la care se prognozează dezvoltarea disfuncțiilor endoteliale.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unei metode care înlătură dezavantajele metodelor cunoscute, care permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc sporit de dezvoltare a disfuncției endoteliale, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți cu corijare la timp a programului terapeutic, cu scop de profilaxie a complicațiilor afecțiunilor cardiovasculare, cum sunt crizele hipertentice, infarctul miocardic etc.

Esența invenției constă în aceea că se efectuează investigația pacientului cu stabilirea duratei bolii de reflux gastroesofagian, se efectuează examenul paraclinic, în cadrul căruia se prelevă analiza sângelui pentru stabilirea nivelului metaboliților oxidului nitric în serul sangvin, nivelul proteinei C-reactive, nivelul markerului proinflamator interleucina 1 (IL-1), apoi se efectuează fibroesofagogastroscopia pentru stabilirea variabilității refluxului gastroesofagian, apoi se calculează funcția discriminantă (F) conform formulei:

$$F=30,661-0,279*MNO-1,038*vRGE-0,243*PCR+0,575*dBRGE -0,024*IL-1$$

unde parametri menționați primesc următoarele valori:

MNO – nivelul metaboliților oxidului nitric în serul sangvin

vRGE – variabilitatea refluxului gastroesofagian: 1 – vRGE absent

2 – vRGE porțiunea superioară

3 – vRGE porțiunea inferioară

4 – vRGE porțiunea inferioară +medie

5 – vRGE total

PCR – nivelul proteinei C-reactive

dBRGE - durata bolii de reflux gastroesofagian : 1 – < 5 ani

2 – 5...8 ani

3 – > 8 ani

IL-1 - nivelul markerului proinflamator interleucina 1;

în cazul în care $F > 0$ se prognozează lipsa dezvoltării disfuncției endoteliale, iar dacă $F < 0$ – prezența dezvoltării disfuncției endoteliale.

Rezultatul invenției constă în stabilirea cu exactitate a pronosticului evoluției nefavorabile a dezvoltării disfuncției endoteliale la pacienții cu boala de reflux gastroesofagian, datorită utilizării în metoda dată a parametrilor paraclinici cercetați.

Avantajul constă în sporirea exactității și obiectivizării pronosticării evoluției nefavorabile și a probabilității dezvoltării disfuncției endoteliale la pacienții cu boala de reflux gastroesofagian. Metoda propusă permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc sporit de dezvoltare a disfuncției endoteliale, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți cu corijare la timp a programului terapeutic, deoarece disfuncția endotelială stă la baza aterosclerozei și multor patologii cardiovasculare.

Metoda se efectuează în modul următor.

Se efectuează investigația pacientului cu stabilirea duratei bolii de reflux gastroesofagian, se efectuează examenul paraclinic, în cadrul căruia se prelevă analiza sângelui pentru stabilirea nivelului metaboliților oxidului nitric în serul sangvin, nivelul proteinei C-reactive, nivelul markerului proinflamator interleucina 1 (IL-1), apoi se efectuează fibroesofagogastroscopia pentru stabilirea variabilității refluxului gastroesofagian, apoi se calculează funcția discriminantă (F) conform formulei:

$$F=30,661-0,279*MNO-1,038*vRGE-0,243*PCR+0,575*dBRGE -0,024*IL-1$$

unde parametri menționați primesc următoarele valori:

MNO – nivelul metaboliților oxidului nitric în serul sangvin

vRGE – variabilitatea refluxului gastroesofagian: 1 – vRGE absent

2 – vRGE porțiunea superioară

3 – vRGE porțiunea inferioară

4 – vRGE porțiunea inferioară +medie

5 – vRGE total

PCR – nivelul proteinei C-reactive

dBRGE - durata bolii de reflux gastroesofagian : 1 – < 5 ani

2 – 5...8 ani

3 – > 8 ani

IL-1 - nivelul markerului proinflamator interleucina 1;

în cazul în care $F > 0$ se prognozează lipsa dezvoltării disfuncției endoteliale, iar dacă $F < 0$ – prezența dezvoltării disfuncției endoteliale.

La etapa inițială s-a efectuat investigația pacientului cu stabilirea duratei bolii de reflux gastroesofagian, efectuarea examenului paraclinic, în cadrul căruia se efectuează prelevarea analizei sangvine cu stabilirea nivelului metaboliților oxidului nitric în serul sanguin, nivelul proteinei C-reactive, nivelul markerului proinflamator interleucina 1 (IL-1), apoi se efectuează fibroesofagogastroscopia (FEGDS) cu stabilirea variabilității refluxului gastroesofagian.

Verificarea funcției discriminante s-a efectuat la un lot de 175 pacienți cu diagnosticul BRGE asociată cu hipertensiune arterială (tabel), la care s-a constatat disfuncție endotelială, apreciindu-se evoluția clinică,

endoscopică, morfologică, de laborator și grosimea intimei medii (GIM) carotidiane. În cazul în care $F > 0$ se prognozează lipsa dezvoltării disfuncției endoteliale, iar când $F < 0$ - prezența dezvoltării disfuncției endoteliale.

Tabel

Rezultatul așteptat	Rezultatul real		
	Favorabil	Nefavorabil	Total
Favorabil, persoane (%)	82 (94,25%)	5 (5,75%)	87 (100%)
Nefavorabil, persoane (%)	12 (13,64%)	76 (86,36%)	88 (100%)
Total, persoane (%)	94 (53,71%)	81 (46,29)	175 (100%)

Drept indicație pentru utilizarea acestei metode constituie depistarea pacienților cu risc sporit de evoluție nefavorabilă a BRGE cu dezvoltarea disfuncției endoteliale (confirmată prin determinarea grosimii intimei medii) în asociere cu hipertensiune arterială în scopul întocmirii unei tactici precoce de tratament și profilaxie.

Contraindicații pentru utilizarea acestei metode nu sunt.

Metoda posedă o sensibilitate de 94,25% și specificitate de 86,38%, cu potențial mic de răspunsuri fals pozitiv (5,75%) sau fals negativ (13,64%), ceea ce confirmă metoda cu înaltă eficacitate diagnostică.

Exemple concrete de realizare

Exemplul 1

Pacientul C., 42 ani, s-a adresat cu acuze de pirozis, regurgitații, dureri retrosternale nocturne, palpitații. Diagnosticul la internare: BRGE cu esofagită de reflux. Angor pectoral? Clinic se presupune o evoluție severă a bolii.

A fost aplicată metoda propusă de cercetare. S-au obținut următoarele rezultate: MNO=90,2; dBRGE=1; IL-1=4,8; PCR=6; vRGE=3:

$$F=30,661-0,279*90,2-1,038*3-0,243*6+0,575*1-0,024*4,8 = 1,383$$

Valoarea calculată a funcției discriminante $F = 1,383$ adică $F > 0$, ceea ce permite stabilirea unui pronostic favorabil a maladiei, adică de lipsă a dezvoltării disfuncției endoteliale. Coronarografia a exclus afectarea arterelor coronare.

Grosimea intimei medii (GIM) carotidiane – 0,89, ceea ce indică lipsa disfuncției endoteliale. Deci, $F > 0$, fapt care permite pronosticarea la acest pacient a unei evoluții favorabile a maladiei, ceea ce demonstrează coincidența pronosticului cu rezultatul clinic favorabil.

Exemplul 2

Pacientul E., 46 ani, la internare acuză pirozis, regurgitații, dureri retrosternale nocturne, palpitații nocturne. Diagnosticul la internare: BRGE forma erozivă. Sindromul Bergman. Angor pectoral? S-au înregistrat următoarele rezultate: MNO=98,6; dBRGE=3; IL1=6,5; PCR=5; vRGE=5

$$F=30,661-0,279*98,6-1,038*5-0,243*5+0,575*3-0,024*6,5 = -1,6844$$

Valoarea calculată a funcției discriminante $F = -1,6844$, adică $F < 0$, fapt care permite pronosticarea la acest pacient a unei evoluții nefavorabile a maladiei, adică prezența dezvoltării disfuncției endoteliale, ceea ce demonstrează coincidența pronosticului cu rezultatul clinic. Grosimea intima medie (GIM) carotidiană – 1,1 ceea ce indică prezența disfuncției endoteliale.

Exemplul 3

Pacienta N., 52 ani, s-a internat cu acuze la pirozis, regurgitații, cefalee, dureri precordiale, palpitații nocturne. Diagnosticul la internare: BRGE forma erozivă. Hipertensiune arterială gr II. Suferă de BRGE 15 ani. În urma investigațiilor efectuate s-au obținut următoarele rezultate: MNO=101,5; dBRGE=3; IL1=9,4; PCR=27; vRGE=3;

$$F=30,661-0,279*101,5-1,038*3-0,243*27+0,575*3-0,024*9,4 = -5,8331$$

Valoarea calculată a funcției discriminante $F = -5,8331$, adică $F < 0$, ceea ce permite pronosticarea unei evoluții nefavorabile a bolii, adică prezența dezvoltării disfuncției endoteliale. Această pronosticare s-a adevărat, prin examenul paraclinic: Holter TA, diurnă - sistolică 145 mm Hg, diastolică 90 mm Hg, nocturnă - TA sistolică 150 mm Hg, diastolică 100 mm Hg. GIM carotidiană -1,15 mm, ceea ce confirmă evoluția nefavorabilă a BRGE, manifestată prin disfuncție endotelială avansată, complicată cu hipertensiune arterială și corespunde evoluției clinice.

Drept indicație pentru utilizarea acestei metode constituie depistarea pacienților cu risc sporit de evoluție nefavorabilă a BRGE, la care s-au determinat prin examenul paraclinic, a FEGDS și a biopatului esofagian, modificări semnificative ale disfuncției endoteliale, care pot agrava prognosticul bolii, în scopul întocmirii unei tactici precoce de tratament.

Având la bază rezultatele metodelor de examinare obținute pe parcursul anilor de supraveghere a pacienților cu boala de reflux gastroesofagian, unde s-au determinat criterii caracteristice pentru diferite grade de afectare a disfuncției endoteliale în diverse forme de evoluție a BRGE, metoda de pronosticare a probabilității dezvoltării disfuncției endoteliale la pacienții cu BRGE propusă, permite depistarea precoce a semnelor caracteristice depreclinice de disfuncție endotelială, fapt considerat foarte important, ce ar impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți în optimizarea metodelor eficiente de corijare a programului terapeutic.