



GRIGORE T. POPA UNIVERSITY OF
MEDICINE AND PHARMACY IASI

HABILITATION THESIS

**THE RIGHT BALANCE BETWEEN
INVASIVE AND NON-INVASIVE
IN HEPATO-GASTROENTEROLOGY**

**Associate Professor
ANA-MARIA SÎNGEAP, MD, PhD**

2022

REZUMAT

Elaborarea acestei teze de abilitare reprezintă, în același timp, o oportunitate și o datorie de a recapitula și trece în revistă realizările profesionale, academice și științifice din perioada postdoctorală. Totodată, alături de sinteza rezultatelor de până acum, voi formula și direcțiile viitoare de dezvoltare, ca o continuare a preocupărilor în domeniile amintite, și extinderea în arii conexe.

Structura lucrării respectă recomandările Consiliului Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU), fiind compusă din patru secțiuni:

- Secțiunea I - Realizările pe plan academic, profesional și științific din perioada postdoctorală;
- Secțiunea II - Direcții de dezvoltare și proiecte de cercetare viitoare;
- Secțiunea III - Referințe bibliografice.

Secțiunea întâi a tezei de abilitare prezintă o sinteză a rezultatelor din domeniile academic, științific și medical obținute pe parcursul celor 14 ani de activitate, până la poziția actuală, de conferențiar universitar.

Am evidențiat principalele elemente ale activității clinice și academice, precum și realizările științifice, concretizate în lucrări publicate și premiate.

Recunoașterea activității științifice este dovedită de:

- Indicele Hirsch – 11
- 444 citări și un factor de impact cumulat pentru articolele în care sunt autor principal de 24.927

Prezentarea activității științifice este structurată în trei capitole, dedicate realizărilor în plan științific din principala arie de interes – explorarea tubului digestiv prin metoda capsulei endoscopice, dar și din arii adiacente și din domenii conexe de preocupări, întregind abordarea pacientului aparținând de profilul complex al gastroenterologiei și hepatologiei.

O provocare actuală a medicinei o reprezintă găsirea echilibrului ideal între metodele invazive și, respectiv, non-invazive sau minim invazive. În domeniul hepatogastroenterologiei, aceste tipuri diferite de metode pot fi îmbinate benefic, dar pot impune și alegere riguroasă, prin competitivitate legată de avantaje și/sau limite sau riscuri.

Pe parcursul activității profesionale și de cercetare am urmărit să contribui prin elemente personale la această temă a echilibrului perfect între investigațiile invazive și non-invazive sau minim invazive.

Primul capitol ilustrează preocupările din domeniul explorării cu ajutorul capsulei endoscopice a tractului gastrointestinal. Metodă inovativă, non-invazivă de vizualizare a tubului digestiv, a fost introdusă relativ recent în practica clinică. Sunt prezentate tehnica, avantajele și limitele capsulei endoscopice, pentru fiecare versiune din cele trei existente (de esofag, intestin subțire și colon). Accentul este pus pe prezentarea capsulei endoscopice de intestin subțire, ca metodă recunoscută la momentul actual ca primă linie de investigație în suspiciunea de patologie a intestinului subțire. De asemenea, sunt prezentate rezultatele personale provenind din aplicarea nemijlocită a acestei metode în practica clinică: impactul clinic al explorării cu ajutorul capsulei endoscopice a hemoragiei digestive de cauză neprecizată, cauze neobișnuite de hemoragie digestivă obscură, corelații vizuale morfopatologice ale tumorilor de intestin subțire evidențiate prin explorarea cu ajutorul capsulei endoscopice, precum și factori de influență a ratei de vizualizare integrală a intestinului subțire în boala Crohn. Primul capitol se încheie cu prezentarea rezultatelor privind utilizarea capsulei endoscopice în explorarea colonului, ca alternativă a colonoscopiei în

diagnosticul neoplaziilor de colon, precum și în explorarea bolilor inflamatorii colonice neclasificate.

Al doilea capitol este dedicat prezentării contribuțiilor personale din domeniul hepatologiei, arie conexă de interes, parte intrinsecă a abordării holistice a pacientului cu suferință digestivă. Pe primele planuri de preocupare se situează: screeningul hepatitelor virale – în acest sens voi prezenta rezultatele unui studiu de prevalență și factori de risc pentru hepatita cronică virală C, tratamentul antiviral și monitorizarea post-terapie a pacienților – cu accent pe urmărirea „remodelării” hepatice, documentate prin aportul explorărilor non-invazive reprezentate de examinarea computer tomografică și evaluarea prin elastometrie și parametrul de atenuare controlată a steatozei, precum și studiul bolii ficatului gras non-alcoolic, cu incidență în creștere pe plan mondial și semnificație tot mai amplă prin comorbidități și potențial evolutiv.

Al treilea capitol evidențiază aspecte de abordare a pacienților cu suferințe hepato-gastrointestinale aflați în situații particulare. Primul studiu prezintă rezultate privind factorii de risc ai pacienților cu boli inflamatorii intestinale care asociază manifestări extradigestive, iar următoarele, în conjunctura recentă specială a pandemiei SARS-COV-2, prezintă: impactul acesteia asupra infecției cu *Clostridium difficile*, infecția ca factor precipitant al encefalopatiei hepatice și, deasemenea, o analiză a particularităților de efectuare în pandemie a investigațiilor endoscopice specifice pacienților cu afecțiuni gastroenterologice, necesare diagnosticului și terapiei. Ultima parte a acestui capitol este dedicat prezentării, în sinteză, a rezultatelor obținute din studiul particularităților de abordare a patologiei hepato-gastroenterologice la pacientul vârstnic – hemoragia digestivă, bolile inflamatorii, tratamentul antiviral al cirozei hepatice virale C.

Secțiunea a doua prezintă principalele direcții de dezvoltare viitoare a activității didactice, de cercetare științifică și clinice. Pe plan didactic, dezideratul este de a implica, forma și crea colaborare fructuoasă cu studenții și medicii rezidenți aflați în formare. Intenționez să mă implic în redactarea unui îndrumar de practică în semiologie medicală și gastroenterologie pentru studenții secției cu predare în limba franceză. În sfera clinică, obiectivul este actualizarea și acumularea câtor mai multe cunoștințe de specialitate, dobândirea și practicarea de competențe specifice și corelate domeniului gastroenterologiei și hepatologiei. Intenționez să asimilez și să efectuez tehnica enteroscopiei, eco-endoscopia și ecografia tubului digestiv. Din punctul de vedere al evoluției pe plan științific, în primul rând vor fi continuate studiile în domeniul explorării prin CE a tubului digestiv. În principal, urmăresc stabilirea unui scor comprehensiv de apreciere a activității bolii Crohn – și corelarea lui cu remisiunea pe termen lung, evaluarea bolilor inflamatorii intestinale neclasificate și, deasemenea, studierea rolului capsulei de colon în screeningul cancerului colo-rectal. Ca direcții noi de cercetare intenționez implementarea inteligenței artificiale - care ar putea recunoaște și clasifica leziuni. Găsirea însă a locului medicului explorator în sfera investigațiilor paraclinice (la acest moment asaltată și, poate, în viitor, dominată de inteligența artificială), este o provocare a cărei rezolvare depinde de noi, și în care doresc să îmi aduc contribuția. Intenționez să completez explorarea tubului digestiv cu noi metode (atât non-invazive, cât și invazive): ecografia de tub digestiv, enteroscopia, eco-endoscopia și, mai nou, endomicroscopia confocală laser - extrem de ofertante fiecare în parte dar, mai ales, printr-o combinare judicioasă și adaptată, și să sistematizez rezultatele comparative și cumulative în articole. În sfera hepatologiei, perspectivele de cercetare sunt reprezentate de studiul complicațiilor cirozei hepatice - analiza factorilor de risc pentru complicații și stratificarea prognosticului pacienților cirofici în corelație cu acestea și de urmărirea pacienților post-transplant hepatic, din prisma dinamicii anticorpilor anti-hepatita B și a steatozei dezvoltate la nivelul grefei hepatice.

Secțiunea a treia cuprinde referințele bibliografice corespunzătoare elaborării tezei de abilitare.

ABSTRACT OF THE THESIS

The elaboration of this habilitation thesis represents first of all an opportunity and, also, a duty to recapitulate and review the professional, academic and scientific achievements from the postdoctoral period. At the same time, along with the synthesis of the results so far, the future directions of development will be formulated, as a continuation of the preoccupations so far, and the extension in related areas.

The structure of the thesis follows the recommendations of the National Council for Attestation of University Degrees, Diplomas and Certificates (CNATDCU), being composed of four sections:

- Section I - Academic, professional and research activity achievements during my postdoctoral period;
- Section II - Development directions and future research projects;
- Section III - Bibliographical references.

The first section summarizes the academic, medical and scientific achievements, obtained during the 14 years of activity, up to the current position, of associate professor.

I highlighted the main elements of the clinical and academic activity, as well as the scientific achievements, presented in published papers and awards.

The recognition of my scientific activity is proven by:

- Hirsch index – 11

- 444 citations and a cumulative impact factor for the articles in which I am principal author of 24.927.

The presentation of the scientific activity is structured in three chapters, dedicated to the scientific achievements in the main area of interest – the exploration of the digestive tube by the endoscopic capsule method, but also in adjacent areas and related areas of concern, completing the approach of the patients in the complex domain of hepato-gastroenterology.

A current challenge in medicine is to find the ideal balance between invasive and non-invasive or minimally invasive methods. In the field of hepato-gastroenterology, these different types of methods can be beneficially combined, but they can also impose a rigorous choice, based on their competitiveness, advantages and/or limits or risks.

During my professional and research activity, I aimed to contribute through personal elements to this theme of the perfect balance between invasive and non-invasive or minimally invasive investigations.

The first chapter illustrates my preoccupations in the field of capsule endoscopy exploration of the gastrointestinal tract. Innovative, non-invasive method of visualizing the digestive tract, it was introduced relatively recently into clinical practice. The technique, advantages and limitations of the capsule endoscopy are presented for each of the three existing versions (esophagus, small bowel and colon). A comprehensive presentation of the small bowel capsule endoscopy is made, as a method currently recognized as the first line of investigation in suspected small bowel pathology. Moreover, the personal results from the direct application of this method into the clinical practice are presented: the clinical impact of the exploration by capsule endoscopy of obscure gastrointestinal bleeding, unusual causes of obscure digestive hemorrhage, visual morphopathological correlations of small intestine tumors and factors influencing the rate of small bowel visualization in Crohn's disease. The first chapter ends with the presentation of the results regarding the use of the endoscopic capsule in the colon exploration, as an alternative to colonoscopy in the diagnosis of colon neoplasia, as well as in the exploration of unclassified colonic inflammatory diseases.

The second chapter is dedicated to the presentation of personal contributions in the field of hepatology, a related area of interest, an intrinsic part of the holistic approach to the patient with digestive pathology. The main areas of interest are: viral hepatitis screening - in this sense I will present the results of a study of prevalence and risk factors for chronic viral hepatitis C, antiviral treatment and post-therapy monitoring of patients - with an emphasis on tracking liver "remodeling" , documented by non-invasive explorations as computed tomography examination, and elastometry with the parameter of controlled attenuation of steatosis, as well as the study of non-alcoholic fatty liver disease, which has an increasing prevalence and significance through comorbidities and its evolutionary potential.

The third chapter highlights aspects of approaching to patients with hepatogastrointestinal pathology in particular settings. The first study presents the results regarding the risk factors for extraintestinal manifestations of patients with inflammatory bowel diseases, while the following studies, in the special recent context of the SARS-CoV-2 pandemic, present: the pandemic impact on *Clostridium difficile* infection, SARS-CoV-2 infection as a precipitating factor of encephalopathy hepatic and, also, an analysis of the particularities of carrying out endoscopic investigations during the pandemic. The last part of this chapter is dedicated to the presentation, in summary, of the results obtained from the study of the particularities of approaching the elderly patient - gastrointestinal bleeding, inflammatory bowel diseases, antiviral treatment of hepatitis C-related liver cirrhosis.

The second section presents the main directions for my future development in teaching, clinical activity and scientific research. In terms of teaching, , the aim is to involve, form and create fruitful collaboration with students and resident doctors in training. I intend to get involved in writing a practice guide in medical semiology and gastroenterology for the French section student. In the clinical field, the objective is to update and accumulate as much specialized knowledge as possible, to acquire and practice specific and correlated skills in the field of gastroenterology and hepatology. I intend to assimilate and perform the technique of enteroscopy, echo-endoscopy and ultrasound of the digestive tract. From the point of view of scientific development, studies in the field of capsule endoscopy exploration will be continued in the first place. Mainly, I aim to establish a comprehensive score to assess Crohn's disease activity – and correlate it with long-term remission, to study unclassified inflammatory bowel disease and, also, to analyze the role of the colon capsule in colorectal cancer screening. As new research directions, I intend to implement artificial intelligence - which could recognize and classify lesions. However, finding the place of the human physician in the context of paraclinical investigations (at this moment assaulted and, perhaps, in the future, dominated by the artificial intelligence), is a challenge whose solution I want to contribute to. I intend to complete the exploration of the digestive tract with new methods (both non-invasive and invasive): bowel ultrasound, enteroscopy, ultrasound endoscopy and, more recently, laser confocal endomicroscopy. In the field of hepatology, the research perspectives are represented by the study of complications of liver cirrhosis - analysis of risk factors for complications and stratification of the prognosis of cirrhotic patients, and follow-up of liver transplanted patients, in terms of anti-hepatitis B antibodies and liver graft steatosis.

The third section includes the bibliographic references corresponding to the elaboration of the habilitation thesis.