

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

**Cu titlu de manuscris  
CZU:616.37-056.7-07**

**BUGAI RODICA**

**STATUTUL CLINICO-PARACLINIC ȘI POLIMORFISMUL  
GENETIC ÎN PANCREATITA CRONICĂ**

**321.01-BOLI INTERNE (GASTROENTEROLOGIE)**

**Autoreferatul  
tezei de doctor în științe medicale**

**CHIȘINĂU-2017**

Teza a fost îndeplinită la Disciplina de medicină internă, Departamentul Medicină Internă, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova în colaborare cu Laboratorul de Genetică Moleculară al Institutului de Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor al Academiei de Științe a Moldovei.

**Conducător științific:** **Ion Țîbîrnă**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar  
**Consultant științific:** **Nicolae Barbacar**, doctor habilitat în științe biologice, profesor cercetător  
**Referenți oficiali:** **Curocichin Ghenadie**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”  
**Stan Mărioara**, doctor în științe medicale, profesor universitar, Iași, România

**Componența Consiliului Științific Specializat:**

**Bodrug Nicolae- președinte**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar  
**Dumitraș Tatiana-secretar științific**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar  
**Dumbrava Vlada-Tatiana**-doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Om Emerit  
**Bivol Grigore**-doctor în științe medicale, profesor universitar  
**Mișin Igor**-doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător  
**Lupașcu Galina**-doctor habilitat în științe biologice, profesor cercetător, Om Emerit, Laboratorul de Genetică Aplicată al Institutului de Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor al AȘM  
**Mihu Ion**-doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, IMSP Institutul Mamei și Copilului

Susținerea va avea loc la 29 martie 2017, ora 14<sup>00</sup> în Ședința Consiliului Științific Specializat D50.321.01-03 din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (MD 2004, or. Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165).

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (MD-2004, or. Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165) și la pagina web C.N.A.A. [www.cnaa.md](http://www.cnaa.md)

Autoreferatul a fost expediat la \_\_\_\_\_ 2017

**Secretar Științific al Consiliului Științific Specializat:**

doctor în științe medicale, conferențiar universitar

**Dumitraș Tatiana**

**Conducător științific:**

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Țîbîrnă Ion**

**Consultant științific:**

doctor habilitat în științe biologice, profesor cercetător

**Barbacar Nicolae**

**Autor**

**Bugai Rodica**

## REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea temei.** Pancreatita cronică (PC) este o patologie complexă, multifactorială, cu o incidență și prevalență în creștere, impactul social al căreia se manifestă prin afectarea calității vieții în mare parte a persoanelor tinere, invalidizare, un cost substanțial al tratamentului și o rată înaltă de deces.

PC deține un indice înalt în structura morbidității generale-de la 0,2 până la 0,68%, iar în structura morbidității sistemului digestiv-de la 5,1 până la 9% [8, 10]. Numărul pacienților cu afecțiuni pancreatice în Republica Moldova este înalt și în creștere; Centrul Național de Management relatează pentru an. 2015 o incidență de 251 de cazuri/100.000 și o prevalență de 2171/100.000, cu o creștere evidentă comparativ cu alte maladii gastrointestinale în ultimii 10 ani, de cca 2 ori [9].

Letalitatea de PC este înaltă: în decursul primilor 10 ani de la stabilirea diagnosticului ea constituie 20%, iar în decursul a 20-25 de ani-până la 50% [10]. Rata de mortalitate la pacienții cu PC depășește cu 36% populația generală [19]. Durata de supraviețuire a pacienților cu PC scade cu cca 23% [18] și este de cca 15-20 ani [15]; în majoritatea cazurilor (60-75%) decesurile survin ca rezultat al efectelor nocive extrapancreatice ale alcoolului și tabagismului asupra altor organe [15]. 1/3 din pacienții cu PC nu pot activa conform profesiei pe care o dețin, cca 40% devin inapți de muncă din cauza bolii [19].

PC este o patologie multifactorială. În pofida faptului că alcoolului i se atribuie rolul de bază ca factor de risc în PC, în cca 70%, rolul factorului genetic în fiziopatologia PC devine tot mai elocvent în virtutea realizărilor impunătoare obținute în domeniul geneticii din ultimele decenii. PC este în mare parte o maladie multigenică, prin prezența diverselor mutații ale genelor candidate, care prin fenomenul de epistasă cresc riscul de dezvoltare al PC și contribuie la fenotiparea bolii. Fiecare din factorii etiologici poate contribui prin diferite mecanisme în fiziopatologia PC, dar riscul de a dezvolta maladia se amplifică la interacțiunea lor, de aceea identificarea și studierea lor este incontestabilă în prevenirea și minimalizarea frecvenței bolii.

**Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare.** Rata înaltă a incidenței și prevalenței patologiei pancreasului în populația heterogenă a RM a motivat inițierea unui studiu referitor la cuantificarea factorilor etiologici de risc, prin evaluarea frecvenței și polimorfismului unor gene candidate în dezvoltarea PC și analiza interacțiunii acestor mutații cu alți factori de risc nongenetici, cu identificarea unor criterii de diagnostic și prognostic ale PC. Datele noi referitor la factorii de risc ai PC pot motiva utilizarea instrumentelor avansate de diagnostic, care vor facilita prevenirea, diagnosticarea corectă și oportună a PC la etapele precoce.

**Scopul cercetării:** studierea particularităților clinico-paraclinice și a statutului genetic în diferite forme clinice de PC pentru evidențierea unor marcheri de diagnostic și prognostic ai afecțiunii pancreatice.

**Obiectivele studiului:**

1. Evaluarea factorilor etiologici în diferite forme clinice de PC.
2. Estimarea frecvenței și polimorfismului genelor implicate în fiziopatologia PC.
3. Studierea manifestărilor clinico-paraclinice în diferite forme clinice de PC, în raport cu polimorfismul genelor candidate.
4. Evaluarea parametrilor de peroxidare lipidică și ai activității antioxidante în diferite forme clinice de PC, în raport cu polimorfismul genelor candidate.
5. Determinarea unor criterii de diagnostic și prognostic în evoluția PC.

**Metodologia cercetării științifice.** Studiul efectuat este de tip caz-control și a inclus un lot de pacienți cu PC, divizați în trei subgrupe, în funcție de forma clinică de PC, selectați în baza unor criterii de includere și excludere și un lot de control din persoane practic sănătoase, supuși investigațiilor clinico-anamnestice și paraclinice în baza unui design desfășurat. Rezultatele obținute au fost supuse prelucrării statistice computerizate prin utilizarea aplicației EPIINFO, versiunea 6.0, program al Centrului de control și prevenție a bolii din Atlanta și OMS, adaptat prelucrărilor de statistică medicală, prin utilizarea metodelor de analiză variațională, corelațională, descriptivă, discriminantă și dispersională; prezentarea datelor statistice s-a realizat prin procedee tabelare și grafice cu ajutorul programului Microsoft Excel 2010.

**Noutatea științifică a rezultatelor obținute** constă în studierea, în premieră pentru RM, a incidenței și polimorfismului unor gene implicate în PC (R122C/PRSS1, N34S/SPINK1, R117H/CFTR), în contextul interacțiunii cu alți factori de risc ambientali și endogeni, a parametrilor de peroxidare lipidică și ai activității antioxidante în fazele hexanică și izopropanolică pe un eșantion de pacienți cu diferite forme clinice de PC și persoane sănătoase. Au fost evaluate manifestările clinico-paraclinice în diferite forme clinice de PC, în raport cu valorile indicilor stresului oxidativ (SO) și polimorfismul genelor studiate. S-a evaluat corelația dintre parametrii POL/SAO și manifestările clinico-anamnestice. Studiul efectuat a relevat valoarea semnificativă a interacțiunii factorilor genetici și nongenetici în calitate de criteriu prognostic al instalării PC.

**Problema științifică soluționată** în studiu rezidă în estimarea particularităților clinico-paraclinice și a factorilor de risc în diferite forme clinice de PC, cu evidențierea factorilor ereditar-genetici în patogenia multifactorială a PC și asocierea lor, în rândul populației heterogene a RM, relevanțele fiind utile în diagnosticarea precoce a persoanelor ereditar

susceptibile pentru PC, identificarea și excluderea factorilor de risc nongenetici, în vederea prevenirii, minimalizării complicațiilor și optimizării tratamentului PC.

**Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării.** Studiul efectuat a evaluat factorii de risc genetici și nongenetici și interacțiunea lor în dezvoltarea diferitor forme clinice de PC, fapt ce a permis elaborarea unor criterii de diagnostic precoce în dezvoltarea afecțiunilor pancreatice. Determinarea gradului de risc genetic în populația sănătoasă, în special la persoanele cu anamneză familială (AF) de afectare pancreatică, urmează a fi luat în considerare în identificarea cât mai precoce a persoanelor ereditare susceptibile pentru PC, în vederea profilaxiei, reducerii incidenței, complicațiilor, elaborarea oportună a tratamentului acestei patologii.

Rezultatele studiului și metodele folosite au fost aplicate în activitatea secției de gastroenterologie a IMSP SCM „Sf. Arh. Mihail” din or. Chișinău, prin implementarea a 4 inovații: „Metodă de determinare a mutațiilor genei PRSS1, ce codifică tripsinogenul cationic la pacienții cu pancreatită cronică familială” nr. 5129, 26.06.2012, „Metodă de determinare a mutațiilor genei PSTI/SPINK1 la pacienții cu predispoziție ereditară către pancreatita cronică” nr. 5130, 26.06.2012, „Metodă de apreciere a activității sistemelor de peroxidare lipidică și antioxidant la pacienții cu pancreatită cronică ” nr. 5127, 16.06.2012, „Metodă de apreciere a funcției exocrine pancreatice prin determinarea Elastazei-1 în materiile fecale” nr. 5128, 20.06.2012.

#### **Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere.**

✓ A fost confirmat faptul, că PC este o maladie polietiolologică, cu implicarea diversilor factori genetici și nongenetici, frecvența majoritară fiind deținută de patologia biliară, dereglările nutriționale, mutațiile 117H/CFTR, N34S/SPINK1, R112H/PRSS1, AF de pancreatită, consumul de alcool, tabagismul, care diferă după frecvență la pacienții cu diferite forme clinice de PC.

✓ Rolul mutațiilor genice studiate, candidate în PC, este incontestabil, ele fiind detectate într-un număr mai mare de pacienți cu PC vs eșantionul de persoane sănătoase; o diferență statistic semnificativă atestându-se pentru forma homozigotă la pacienții cu PC.

✓ Stresul oxidativ este o componentă importantă a PC, exprimată printr-o creștere considerabilă a parametrilor peroxidării lipidice și diminuarea activității sistemului antioxidant.

**Aprobarea rezultatelor științifice.** Materialele tezei au fost prezentate și discutate la: Ședințele Catedrei Medicină Internă nr. 3 a USMF „N. Testemuțanu” (2010, 2011, 2012, 2013); Conferințele științifico-practice anuale ale USMF „N. Testemuțanu” (2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015); I-ul Congres Internațional al studenților și tinerilor medici „MedEspera-2006”, Chișinău, 18-20 mai 2006; The XXIX<sup>th</sup> Balcan Week, Varna, Bulgaria, September 27-30, 2006; The XXVIII<sup>th</sup> National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Iași, România, June 19-21, 2008; Al XVIII-lea Congres Național de

Hepatologie cu participare internațională. București, România, 19-20 septembrie 2008; Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie „Sarcina și bolile aparatului digestiv”. Chișinău, 29.05.2009; The XXIX<sup>th</sup> National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Cluj-Napoca, România, 18-20 June 2009; Conferința Științifico-practică „Medicina Modernă, Actualități și Perspective”, consacrată aniversării de 40 ani a IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății. Chișinău, 27-28 mai 2010; The XXX<sup>th</sup> National Symposium of Gastroenterology and Digestive Diseases. Craiova, România. June 09-11, 2010; Societatea Medicilor Interniști din RM. Chișinău, 20 Februarie, 2010, 23 iunie 2016; The XXXI<sup>th</sup> National Symposium of Gastroenterology and Digestive Diseases. Mamaia, România, May, 19-21, 2011; Conferința Națională în Medicina Internă din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 19-20 mai, 2011, I-a Conferință Internațională de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova. Chișinău, 21 septembrie 2012; A VI-a Conferință Națională de Genetică Medicală cu participare Internațională. Iași, România, 5-8 octombrie, 2012; Archives of the Balcan Medical Union. Chișinău, September, 2013; XXXII<sup>th</sup> Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Targu Mures, România, June 14-16 2012; The XXXIII<sup>th</sup> Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Timisoara, România, June 12-15, 2013; The XXXIV<sup>th</sup> Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Oradea, România, June 11-14, 2014; The XXXV<sup>th</sup> Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Iași, România, June 11-13, 2015; Congresul II de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională. Chișinău, 22-23 mai, 2008; Congresul al III-lea Național de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională. Chișinău, 20-21 iunie, 2014; Congresul IV Național de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare Internațională. Chișinău, 25-26 iunie 2015; The XXXVI<sup>th</sup> Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Cluj-Napoca, România, June 8-11, 2016; 6<sup>th</sup> edition of MedEspera International Congress for students and young doctors. Chișinău, May 12-14, 2016; Conferința Națională de Gastroenterologie, Hepatologie cu participare internațională. Chișinău, 16 iunie, 2016; Conferința Științifico-practică, consacrată aniversării de 40 ani a IMSP SCM „Sfânta Treime”. Chișinău, 17 iunie, 2016; Societatea Medicilor Interniști din RM. Chișinău, 23 iunie, 2016.

Lucrarea a fost discutată, aprobată și recomandată pentru susținere publică la ședința Disciplinei de medicină internă, Departamentul Medicină Internă din 15.07.2016 și la Ședința Seminarului Științific de Profil din domeniul Științei medicale 321. Medicina generală, Specialitatea: 321.01. Boli interne (gastroenterologie, pulmonologie, hepatologie, nefrologie);

321.02. Endocrinologie; 321.08. Dermatologie și venerologie din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, din 12 septembrie 2016.

**Publicațiile la tema tezei.** Rezultatele obținute au fost publicate în 50 de lucrări științifice, inclusiv: 19 articole (11 ca monoautor), 31 rezumate; 42 comunicări la manifestări științifice naționale și internaționale, dintre care-17 rapoarte orale și 25 sub formă de postere; 4 inovații.

**Volumul și structura tezei:** introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii și recomandări practice, bibliografie (239 de surse), anexe. Lucrarea este expusă pe 168 pagini de text imprimat, dintre care 140-text de bază. Materialul iconografic include 45 figuri, 52 tabele.

**Cuvinte cheie:** pancreatita cronică, polimorfism genetic, stres oxidativ

## CONȚINUTUL TEZEI

### 1. ASPECTE CONTEMPORANE ÎN ETIOPATOGENEZA PANCREATITEI CRONICE

Prevalența și incidența PC este în creștere, dar este dificil a fi cuantificată, ca urmare a dificultăților și a lipsei de standardizare a diagnosticului, a confuziei frecvente cu pancreatita acută și cu alte patologii gastrointestinale [17]. Incidența PC /100.000 locuitori este estimată a fi de cca 7-10 persoane [11], ajungând până la 114-200 în India [15, 19]. În RM incidența totală a afecțiunilor pancreasului în 2015 a fost de 251 cazuri/100.000, inclus: maturi-253; la copii în perioada 2005-2010 a crescut de cca 3 ori, de la 84 la 245 cazuri [9]. În majoritatea studiilor efectuate s-a confirmat o tendință comună, bărbații prezintă o incidență a PC de cel puțin două ori mai mare decât femeile [6, 15]. Prevalența PC/100.000 locuitori variază între 0,4 și 26,4 în Europa, în țările asiatice fiind mai înaltă [15]: Japonia-36,9%, China 3,8-13,52 [23], atingând 126 în India [13]. În RM prevalența afecțiunilor pancreasului a crescut evident comparativ cu prevalența altor maladii gastrointestinale (de cca 2 ori) din 2005 până în 2016: totală de la 1069-la 2171, la maturi de la 1325-la 2541, copii de la 238-la 629 [9].

Pentru pacienții de culoare rata de spitalizare este de trei ori mai înaltă decât pentru pacienții albi [6]. Vârsta medie, la care se stabilește diagnosticul de PC este de cca 35-55 de ani [8], peak-ul pentru bărbați este la 45-54 ani, apoi scade, la femei atinge un platou, care rămâne stabil după 35 ani.

Spectrul factorilor de risc, asociați cu PC, este larg și implică atât factori genetici cât și nongenetici (ambientali și endogeni). Este prezentată descrierea amplă a factorilor de risc nongenetici (alcoolul, tabagismul, dereglările nutriționale, dislipidemiile, factorii autoimuni, factorii ductului efferent, infecțioși, medicamentoși, hiperparatireoidismul, patologiiile duodenului, sistemului biliar), cu elucidarea rolului lor în fiziopatologia PC.

Progresele considerabile înregistrate în ultimele decenii în domeniul geneticii au condus la o mai bună înțelegere a patogenezei PC și au deschis noi perspective în abordarea acestei patologii multifactoriale. Mutațiile genice joacă un rol important în susceptibilitatea față de agresiunile pancreatice, severitatea și evoluția procesului inflamator [2, 3, 4, 5, 12, 14, 16, 20, 24]. Până în prezent sunt cunoscuți următorii factorii genetici de risc, candidați în patogeneza PC: genele implicate în mecanismul intrapancreatic de reglare a tripsinei, la nivelul celulelor acinare: gena tripsinogenului cationic (PRSS1), gena tripsinogenului anionic (PRSS2), gena inhibitorului pancreatic de tripsină (PSTI/SPINK1), gena chimotripsinei C (CTRC), Catepsina B (CTSB), receptorul de sesizare al calciului (CASR), Uridin 5'-difosfoglucuroniltransferaza-1A7 (UGDT1A7); la nivelul celulelor ductale-gena proteinei reglatoare a conductibilității transmembranare a fibrozei chistice (CFTR); genele ce participă în metabolismul alcoolului: alcooldehidrogenaza 2, aldehiddehidrogenaza 2, P450-2E1 (CYP2E1), Glutation-S-transferaza M1 și T1 (GSTM1, GSTT1); genele ce reglează răspunsul imun (TNF-238A, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-1RN, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, proteina 1 chemoatractantă a monocitelor-Monocyte chemoattractant protein 1-MCP-1), factorul de inhibiție al migrării macrofagilor (Macrophage migration inhibitory factor-MIF) ș. a. Este elucidată relevanța mutațiilor genice în dezvoltarea PC, cu un accent deosebit pe genele studiate în teză-R122C/PRSS1, N34S/SPINK1, R117/CFTR.

În ultimele decade o atenție deosebită se acordă SO, argumentat atât prin larga sa incidență, cât și prin efectele dramatice produse asupra organismelor vii, iar PC este considerată o entitate, care aparține bolilor produse de SO [1, 4, 8, 21, 22]. Este prezentată o descriere relevantă a datelor bibliografice referitor la parametrii de peroxidare lipidică (POL) și ai activității sistemului antioxidant (SAO), implicați în fiziopatologia PC.

Incidența și prevalența în creștere a PC impun sporirea vigilenței medicinei multidisciplinare în vederea excluderii factorilor modificabili de risc, depistării oportune a persoanelor ereditare susceptibile pentru PC, utilizarea metodelor de diagnostic performante și accesibile, tratament oportun.

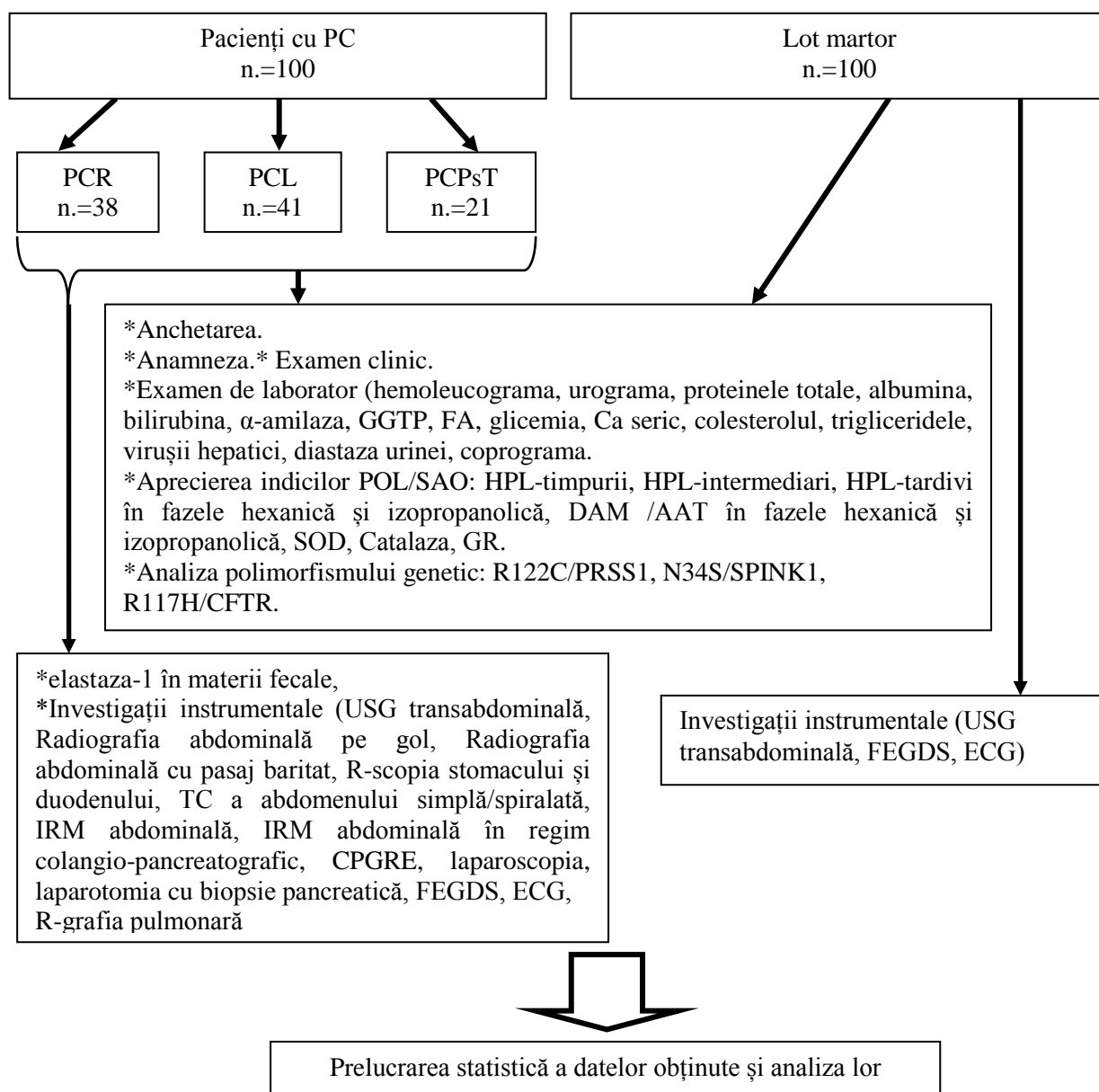
## **2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE**

### **2.1. Caracteristica clinică a persoanelor incluse în studiu**

Pentru îndeplinirea obiectivelor cercetării s-a realizat un studiu de tip caz-control, care a cuprins 100 de pacienți cu PC (lotul de cercetare), tratați în IMSP SCM „Sf. Arh. Mihail”, Chișinău, în secțiile de gastroenterologie și chirurgie, în număr de 77 (77%) de cazuri și un număr de 23 (23%) pacienți, internați în secția de chirurgie hepatobiliopancreatică a IMSP SCR din Chișinău, în perioada anilor mai 2009-iulie 2012. Repartizarea pacienților în 3 subploturi de studiu s-a efectuat în funcție de variantele clinice ale PC (PC formă dură cu recidive, PCR-



41%; PC pseudotumorală, PCPT-21%; PC latentă, PCL-38%), în baza clasificării după Timmerman I. S. din 2007, examinați conform design-ului prezentat (Figura 2.1).



**Fig. 2.1.Design-ul studiului**

Lotul de control (LC) a fost format din 100 de persoane practic sănătoase. Pentru persoanele incluse în studiu au fost completate protocoale de codificare a datelor colectate, cu un număr de 390 de parametri unici, care au inclus date anamnestice, clinice obiective și paraclinice, conform design-ului studiului, ulterior prelucrate statistic. Consumul de alcool a fost calculat în conformitate cu recomandările clasificării M-ANNHEIM din 2007.

S-a prezentat caracteristica pacienților cu PC după gen, vârsta la momentul cercetării, vârsta de debut a bolii, vârsta de diagnosticare a bolii.

## 2.2. Metode de investigații paraclinice utilizate în studiu

Examinarea de laborator și instrumentală a pacienților cu PC și a persoanelor din LC a

fost efectuată conform design-ului expus (Figura 2.1).

Indicii POL/SAO au fost apreciați prin determinarea nivelului HPL-timpurii, HPL-intermediari, HPL-tardivi în faza hexanică și izopropanolică, DAM și, respectiv, a AAT în fazele hexanică și izopropanolică, SOD, Catalazei, GR în Laboratorul de biochimie al USMF „Nicolae Testemițanu” (șef de laborator, dr. hab. șt. med., prof. universitar D-nul Valentin Gudumac), iar ca specimen a fost folosit sângele venos. Sunt descrise metodele utilizate, în modificarea lui Gudumac V. ș.a. [7].

Investigațiile molecular-genetice s-au realizat în Laboratorul de Genetică Moleculară al Institutului de Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor al Academiei de Științe a Moldovei, sub conducerea dr. hab. șt. biol., prof. cercetător, D-nului Nicolae Barbacar. Ca specimen biologic a fost folosit sângele venos. Polimorfismul genelor candidate s-a identificat prin metoda reacției de polimerizare în lanț și metoda de analiză a lungimii fragmentelor amplificate și a fragmentelor polimorfe de digestie (*restriction fragment length polymorphism*, RFLP), cu utilizarea primer-ilor respectivi.

### **2.3. Analiza statistică**

Analiza statistică s-a efectuat cu ajutorul aplicației EPIINFO, versiunea 6.0, program al Centrului de control și prevenție a bolii din Atlanta-CDC (Center of Disease Control and Prevention) și OMS, adaptat prelucrărilor de statistica medicală. Rezultatele obținute au fost supuse prelucrării statistice computerizate, prin utilizarea metodelor de analiză variațională, corelațională, descriptivă, discriminantă și dispersională. Parametrii calitativi au fost prezentați prin tabele de contingență, iar pentru testarea dependenței statistice dintre ei s-a folosit criteriul  $\chi^2$  Pearson. Parametrii cantitativi au fost reprezentați prin valoarea medie și valoarea erorii standard, iar la estimarea diferențelor statistice între mediile a două grupe s-a utilizat criteriul t-Student. Testarea egalității a trei și mai multe medii s-a efectuat prin utilizarea analizei dispersive și a procedurii ANOVA. Pentru aprecierea corelației între unele fenomene studiate a fost aplicat coeficientul de corelare liniară Pearson ( $r_{xy}$ ). Valoarea  $p < 0,05$  a fost considerată statistic semnificativă. S-a evaluat riscul relativ estimat (OR) în intervalul de confidență (CI) 95% al unor factori potențiali de risc pentru PC prin utilizarea sistemului de modelare parametrică. Datele statistice s-au prezentat prin procedee tabelare și grafice cu ajutorul programului Microsoft Excel 2010.

## **3. EVALUAREA CLINICO-PARACLINICĂ ȘI A SPECTRULUI ETIOLOGIC ÎN DIFERITE FORME CLINICE DE PANCREATITĂ CRONICĂ**

### **3.1. Caracteristica datelor clinico-anamnestice în diferite forme clinice de pancreatită cronică**

S-a efectuat analiza clinico-anamnestică a pacienților cu diferite forme clinice de PC

după gen, vârsta la momentul cercetării, vârsta de debut a bolii, vârsta de diagnosticare a bolii, durata bolii, caracterul debutului, activitatea profesională, caracteristica sindroamelor clinice: dolor, endocrin, exocrin, dispeptic, alergic și a complicațiilor.

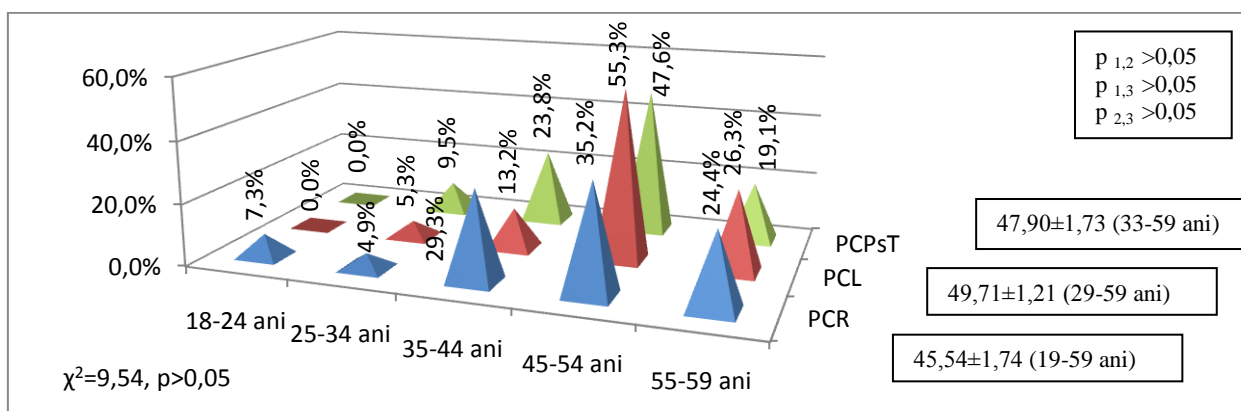


Fig.3.1. Repartizarea pacienților cu diferite forme clinice de PC după vârsta la momentul cercetării

**Legendă :**  $p_{1,2}$  -diferențe statistice ale vârstei medii între pacienții cu PCR și PCL  
 $p_{1,3}$ - diferențe statistice ale vârstei medii între pacienții cu PCR și PCPsT  
 $p_{2,3}$  - diferențe statistice ale vârstei medii între pacienții cu PCL și PCPsT

Analiza după gen a relevat prevalența bărbaților în grupul de pacienți cu PCPsT-85,71%,  $p < 0,01$ . Vârsta medie la momentul cercetării a fost mai mare la pacienții cu PCL-49,71±1,21ani (19-59 ani),  $p > 0,05$  (Figura 3.1) și mai mică în PCPsT (47,90±1,73). PC este o maladie cu un debut în mare parte lent, fiind voalată de clinica altor patologii, de aceea deseori este diagnosticată tardiv. În grupul de pacienți cu PCPsT și PCR s-a confirmat o vârstă medie de debut a bolii mai tânără (Figura3.2).

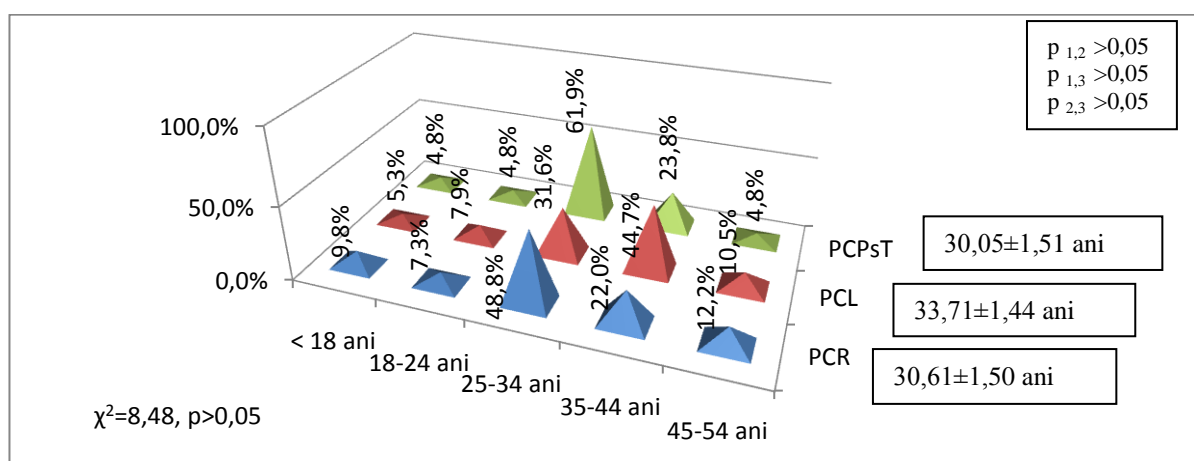


Fig. 3.2. Repartizarea pacienților cu diferite forme clinice de PC după vârsta de debut a bolii  
**Legendă :**  $p_{1,2}$  - diferențe statistice ale vârstei medii între pacienții cu PCR și PCL  
 $p_{1,3}$ - diferențe statistice ale vârstei medii între pacienții cu PCR și PCPsT  
 $p_{2,3}$  - diferențe statistice ale vârstei medii între pacienții cu PCL și PCPsT

Vârsta medie de diagnosticare a bolii a fost mai mare la pacienții cu PCL ( $39,05 \pm 1,25$  ani), fiind determinată de absența sau expresia ne semnificativă a sindromului dolo r. Durata medie a patologiei pancreatice a fost mai mare la pacienții cu PCPsT ( $17,81 \pm 1,64$  ani); preponderent  $>10$  ani-la 18 (85,72%) (Figura 3.3). Debutul PC a fost în mare parte insidios, cu apariția semnelor clinice specifice PC, dar care au fost în mare parte neglijate inițial de pacienți. Un debut acut a fost relatat mai frecvent de pacienții cu PCPsT (42,86%); debutul lent a predominat în PCL (76,32%). Perioada de timp de la apariția semnelor clinice până la diagnosticarea PC a fost mai lungă la pacienții cu PCL ( $5,34 \pm 0,90$  ani).

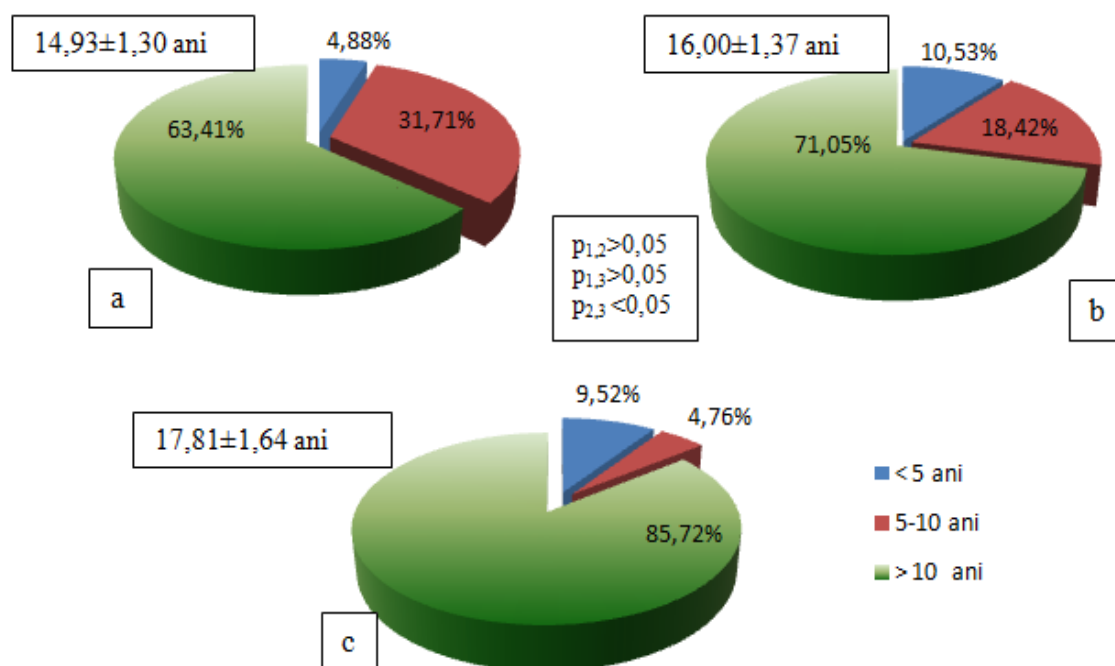


Fig. 3.3. Durata bolii la pacienții cu diferite forme clinice de PC: PCR (a), PCL (b), PCPsT (c)  
**Legendă** :  $p_{1,2}$  - diferențe statistice ale duratei bolii între pacienții cu PCR și PCL  
 $p_{1,3}$  - diferențe statistice ale duratei bolii între pacienții cu PCR și PCPsT  
 $p_{2,3}$  - diferențe statistice ale duratei bolii între pacienții cu PCL și PCPsT

Analiza activității profesionale a pacienților incluși în studiu a demonstrat o frecvență mai înaltă a PC în grupul persoanelor angajate în activitatea fizică-40%, la 61,90% din pacienții cu PCPsT. Din sindroamele clinice cel mai des au fost remarcate sindromul dolo r și manifestări ale insuficienței exocrine pancreatice-la 100% pacienți,  $p < 0,001$ . Durerea, conform scalei VAS, a fost apreciată ca fiind ușoară (1-3 puncte) cu precădere la pacienții cu PCL (94.74%), medie (4-6 puncte) la pacienții cu PCR-5 (12,20%), severă (7-10 puncte) la pacienții cu PCPsT (90,48%) și PCR (87,80%),  $p < 0,001$ .

Deregla rea funcției endocrine s-a atestat la 38% pacienți, preponderent (65,79%) în PCL, exprimată prin DZ tip II tratat cu antidiabetice orale (ADO) -44,76%, grad mediu de severitate (42,11%), decompensat (36,84%).

PCPsT s-a manifestat printr-o multitudine de complicații, exprimate prin icter mecanic, HTP, ocluzie duodenală, hemoragii gastrointestinale, chisturi, pseudochisturi pancreatice, parapneumotaxă, angiolită, perforație a pseudochistului în abdomen, ascită parapancreatică, scleroză a pancreasului; 85,71% din pacienți au suportat intervenții chirurgicale, 42,6% fiind operați în repetate rânduri.

### **3.2. Estimarea datelor paraclinice în diferite forme clinice de pancreatită cronică**

Examinarea de laborator și instrumentală a persoanelor incluse în studiu s-a realizat conform design-ului propus (Figura 2.1).

Evaluarea hemoleucogramei a decelat modificări evidente la pacienții cu PC vs LC, exprimate prin diferențe statistic semnificative la majoritatea parametrilor, mai evidente în PCPsT (scăderea nivelului de Hb, Er., HT, creșterea nivelului de trombocite, leucocite, VSH). Valori medii mai înalte ale indicilor de colestază s-au atestat la un număr mai mare de pacienți cu PCPsT, cu scăderea considerabilă a nivelului de calciu seric.

La pacienții cu PC vs LC metabolismul lipidic a fost afectat, manifestat prin hipercolesterolemie,  $p > 0,05$  și hipertrigliceridemie,  $p < 0,001$ , mai evident la pacienții cu PCL, femei.

Insuficiența exocrină pancreatică la pacienții cu PC s-a soldat cu nivele scăzute ale proteinelor totale și albuminelor serice, creșterea activității enzimelor pancreatice ( $\alpha$ -amilaza, lipaza serică, diastaza urinară) predominant la pacienții cu PCPsT și diminuarea activității elastazei-1 în materiile fecale, modificări ale coprogramei ( $p < 0.001$ ).

USG transabdominală este o metodă de investigare de rutină inofensivă, accesibilă pentru fiecare pacient și ușor de efectuat, ce ne oferă posibilitatea diagnosticării modificărilor structurale ale țesutului pancreatic în PC și a fost efectuată la toate persoanele incluse în studiu, evidențiind modificări ale țesutului pancreatic și sistemului biliar la pacienții cu PC, confirmate și prin TC a abdomenului, Radiografia abdominală pe gol, arteriografia abdominală prin TC, IMR a abdomenului, mai evidente la pacienții cu PCPsT. Patologiile stomacului și duodenului au fost diagnosticate prin Rō-scopia stomacului și duodenului, FEGDS.

### **3.3. Evaluarea spectrului etiologic, cu evidențierea genelor candidate în fiziopatologia pancreatitei cronice**

Examenul minuțios clinico-anamnesthic și paraclinic a permis depistarea a numeroși factori ambientali și endogeni cu valoare patogenică în dezvoltarea PC (Tabelul 3.1).

Frecvența majoritară printre factorii de risc la pacienții cu PC a fost deținută de patologia biliară (94%); dereglările alimentare (87%), consumul de alcool (55%), AF de pancreatită (52%), tabagism (45%), patologia duodenului (43%), dereglări metabolice: IMC > 25 (50%), hipertrigliceridemii (40%), hipercolesterolemii (33%); condiții nocive de muncă (39%), intervenții chi-

rurgicale pe abdomen (31%), viruși hepatici (30%),  $p < 0,001$ .

Tabelul 3.1. Prezența unor factori de risc genetici și nongenetici la pacienții cu PC vs LC

Factori de risc	LC		Pacienții cu PC		$\chi^2$	p	
	n.	%	n.	%			
Alcoolul	5	5,00	55	55,00	59,52	<0,001	
Tabagismul	8	8,00	45	45,00	35,14	<0,001	
Deregări alimentare	7	7	87	87,00	153,98	<0,001	
Medicamente pancreatotrope	8	8,00	11	11,00	0,52	>0,05	
AF de pancreatită	22	22,00	52	52,00	19,31	<0,001	
Condiții nocive de muncă	0	0	39	39,00	48,45	<0,001	
Radiații ionizante	0	0	2	2,00	2,02	>0,05	
Traume abdominale	0	0	1	1,00	1,01	>0,05	
Intervenții chirurg. abdomen	0	0	31	31,00	36,69	<0,001	
Dislipidemiile	Hipercolesterolemie	12	12,00	33	33,00	6,83	<0,01
	Hipertrigliceridemie	1	1,00	40	40,00	46,66	<0,001
CFTR (R117H)	53	53,00	78	78,00	13,83	<0,001	
PRSS1 (R122H)	63	63,00	68	68,00	0,55	>0,05	
SPINK1 (N34S)	74	74,00	78	78,00	0,44	>0,05	
IMC>25	13	13,00	50	50,00	31,72	<0,001	
Patologia biliară	0	0	94	94,00	177,36	<0,001	
Patologia ductului pancreatic	0	0	3	3,00	3,05	>0,05	
Viruși hepatici	0	0	30	30,00	35,29	<0,001	
Patologia duodenului	0	0	43	43,00	54,78	<0,001	

Mutațiile genice R117H/CFTR, R122H/PRSS1, N34S/SPINK1 s-au identificat mai frecvent la pacienții cu PC vs LC, dar cu o diferență statistic semnificativă numai la nivelul mutației R117H/CFTR  $p < 0,001$ . Expuse în ordinea de frecvență, mutațiile genice se prezintă astfel: R117H/CFTR în PCL-81,58%, PCPsT-76,19%, PCR-75,61%; R122H/PRSS1 în PCPsT-71,43%, PCR-68,29%, PCL-65,79%; N34S/SPINK1 în PCPsT-90,48%, PCR-75,61%, PCL-73,68%,  $p > 0,05$ .

Alcoolul a fost confirmat la 55% ( $p < 0,001$ ), caracterizat preponderent prin consum ocazional (47%), în cantitate crescută (47,27%), prevalent la pacienții cu PCPsT (95,24%),  $p < 0,001$ ; durata consumului de alcool fiind de cca 3 ori mai mare la pacienții cu PC vs LC ( $24,47 \pm 1,01$  ani vs  $7,4 \pm 2,06$  ani).

Factorii de risc, expuși în succesivitate, se prezintă astfel: la pacienții cu PCL- patologia biliară (100%), mutația R122C/PRSS1 (81,58%), dereglările alimentare (76,32%), mutația N34S/SPINK1 și IMC>25 (73,68%), mutația R117H/CFTR (65,79%), hipertrigliceridemia (60,53%), alcoolul și virușii hepatici (44,74%), condițiile nocive de muncă (42,11%), patologia duodenului (31,58%) intervențiile chirurgicale anterioare pe abdomen (28,95%), hipercoles-

terolemia (39,47%), tabagismul (34,21%), medicamentele pancreatotrope (15,78%), radiații (2,63%); la pacienții cu **PCPsT**-deregările alimentare (100%), alcoolul (95,24%), tabagismul, patologia biliară și mutațiile N34S/SPINK1 (90,48%), R117H/CFTR (76,19%), R122C/PRSS1 (71,43%), patologia duodenului și intervențiile chirurgicale anterioare pe abdomen (52,38%), hipercolesterolemia și condițiile nocive de muncă (33,33%), virușii hepatici (28,57%), hipertrigliceridemia (23,81%), IMC>25 (14,29%), medicamentele pancreatotrope (4,76%); la pacienți cu **PCR**-deregări alimentare și patologia biliară (90,24%), mutațiile N34S/SPINK1 și R117H/CFTR (75,61%), R122C/PRSS1 (68,29%), patologia duodenului (48,78%), IMC>25 (46,34%), alcoolul (43,90%), condițiile nocive de muncă (39,02%), tabagismul (31,71%), hipertrigliceridemia (29,27%), hipercolesterolemia (26,83%), intervențiile chirurgicale anterioare pe abdomen (21,95%), virușii hepatici (17,07%), medicamentele pancreatotrope (9,76%), patologia ductului pancreatic, radiații și traume abdominale (2,44%).

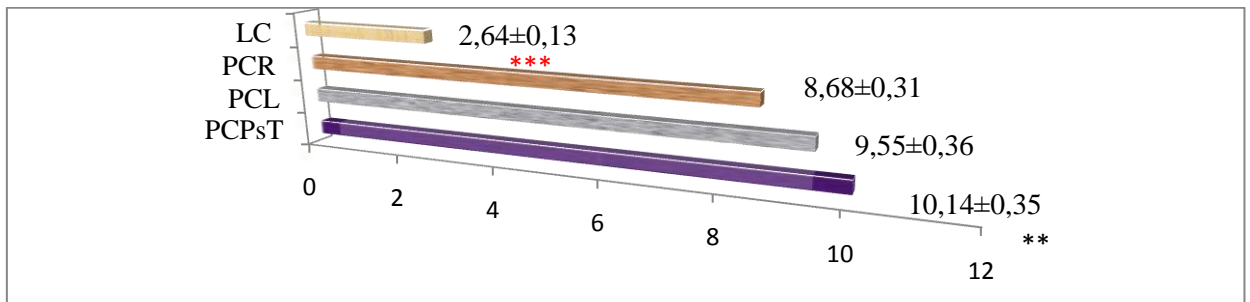


Fig. 3.3. Numărul mediu al factorilor de risc la pacienții cu diferite forme clinice de PC vs LC  
 Legendă: \*\*p<0,01, diferențe statistice între PCPsT și PCR  
 \*\*\*p<0,001, diferențe statistice între LC și PCL, PCPsT și PCR

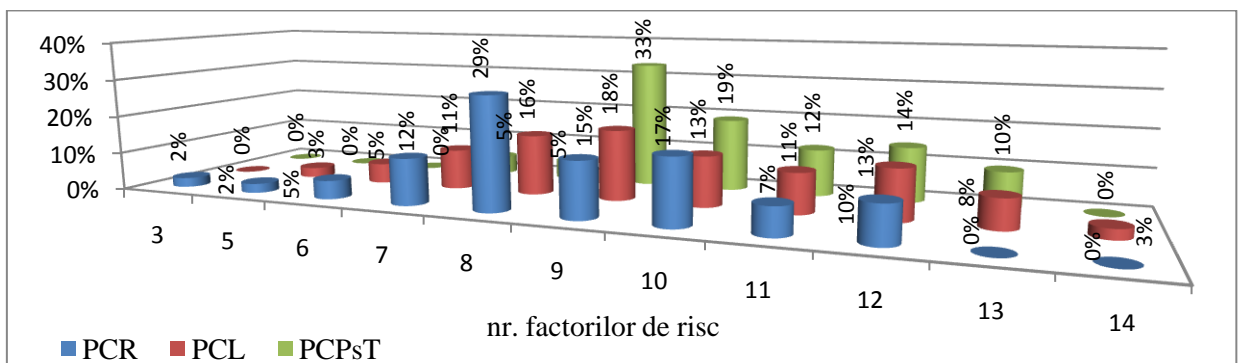


Fig. 3.4. Numărul și frecvența factorilor de risc la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Numărul mediu al factorilor convenționali de risc (Figura 3.3) la pacienții cu PC a depășit de 3,53 ori LC, p<0,001, având valori mai mari (10,14±0,35) la un număr mai mare de pacienți cu PCPsT (Figura 3.4).

### 3.4. Determinarea riscului relativ estimat (OR) în intervalul de confidență (CI) 95% al unor factori de risc pentru pancreatită cronică

S-a determinat riscul relativ estimat (OR) în intervalul de confidență (CI) 95% al unor

factori convenționali de risc pentru PC, prezenți la persoanele luate în studiu, evidențiindu-se un risc relativ estimat înalt pentru PC: la persoanele, care consumă alcool-OR=23,22, în hipertrigliceridemie-OR=66,00, în tabagism-OR=9,41, la IMC>25-OR=6,70, în hipercolesterolemie-OR=2,41, în AF pozitivă de pancreatită -OR=3,8.

Aprecierea riscului relativ estimat pentru PC, atribuit de portajul markerilor genetici studiați, a demonstrat valori mai înalte în prezența variantei homozigote vs heterozigote, cu prevalență în cazul mutației R122C/PRSS1-OR=15,03.

#### **4. ESTIMAREA PARAMETRIILOR STRESULUI OXIDATIV ȘI A POLIMORFISMULUI GENELOR IMPLICATE ÎN PANCREATITA CRONICĂ**

##### **4.1. Parametrii peroxidării lipidice și ai sistemului antioxidant la pacienții cu diferite forme clinice de pancreatită cronică**

Studiul a demonstrat prezența relevantă a SO la pacienții cu PC (Tabelul 4.1), manifestat prin valori crescute ale POL și activitate scăzută a SAO la nivelul tuturor parametrilor ( $p < 0,001$ ), modificări mai semnificative evidențiindu-se la pacienții cu PCpST (Tabelul 4.2), exprimate prin valori crescute ale HPL-timp.hexan., și izopr., HPL-interm.hexan. și izopr., HPL-tardivi izopr. și scăderea activității Catalazei, GR, SOD.

Tabelul 4.1. Indicii POL/SAO la pacienții cu PC vs LC

Indicele evaluat	LC	Pacienți cu PC	p
	M±m	M±m	
HPL-timp.hexan., uc/ml	11,44±0,09	15,54±0,29	<0,001
HPL-inter.hexan.,uc/ml	3,63±0,08	5,81±0,24	<0,001
HPL-tardivi hexan., uc/ml	1,26±0,05	3,20±0,27	<0,001
HPL-timp.izopr., uc/ml	11,29±0,08	13,7±60,18	<0,001
HPL-inter.izopr., uc/ml	5,84± 0,05	7,53±0,21	<0,001
HPL-tardivi izopr.,uc/ml	1,10±0,03	2,04±0,19	<0,001
DAM, μM/l	16,75±0,24	21,36±0,61	<0,001
AAT-hexan.,mMDPPH/l	10,81±0,19	7,38±0,20	<0,001
AAT-izopr., mMDPPH/l	11,17±0,23	6,77±0,23	<0,001
SOD, u/c	1474,35±18,67	1257,17±18,28	<0,001
Catalaza, μM/s.l	13,73±0,38	8,88±0,32	<0,001
GR, μM/s.l	6,52±0,10	4,15±0,08	<0,001

La pacienții cu PC, care au consumat alcool, au fost crescute, statistic semnificativ, valorile indicilor POL (DAM, HPL-timp. izopr.) și diminuată activitatea SAO (SOD, Catalaza, GR). Modificări mai evidente s-au atestat în cazul consumului de alcool în cantități excesive, cu creșterea valorilor POL (HPL-timp.hexan. HPL-inter.hexan., HPL-tardivi hexan.). Odată cu creșterea duratei de consum al alcoolului descrește capacitatea antioxidantă (AAT-hexan., Catalaza) și cresc valorile parametrilor POL (HPL- timp. hexan.),  $p < 0,05$ .

Indicii POL/SAO s-au dovedit a fi influențați, statistic semnificativ, de gen (HPL-timp.



izopr./Catalaza la bărbați), durata bolii (HPL-timp.hexan./AAT-izopr.), insuficiența exocrină și endocrină, tabagism (HPL-timp.hexan. și izopr./SOD, Catalaza), factorii nocivi de muncă, predominant substanțele chimice (HPL-timp.hexan./Catalaza), creșterea intensității durerii (HPL-timp. hexan., HPL-inter.hexan./GR).

#### 4.2. Evaluarea indicilor POL/SAO la pacienții cu diferite forme clinice de pancreatită cronică

Indicele evaluat	PCR <sub>(1)</sub> n.=41	PCL <sub>(2)</sub> n.=38	PCPsT <sub>(3)</sub> n.=21
	M±ES	M±ES	M±ES
HPL-timp. hexan., uc/ml	15,70±0,41	14,34±0,49	17,39±0,49
	p <sub>1,2</sub> < 0,05		p <sub>2,3</sub> < 0,001
HPL-inter.hexan., uc/ml	6,36±0,47	4,89±0,21	6,42±0,47
	p <sub>1,2</sub> < 0,01		p <sub>2,3</sub> < 0,01
HPL-tardivi hexan.,uc/ml	3,68±0,55	2,49±0,25	3,54±0,54
	p <sub>1,2</sub> > 0,05		p <sub>2,3</sub> > 0,05
HPL-timp. izopr., uc/ml	13,57±0,30	13,36±0,24	14,95±0,38
	p <sub>1,2</sub> > 0,05		p <sub>2,3</sub> < 0,01
HPL-inter. izopr.,uc/ml	7,70±0,33	6,80±0,18	8,53±0,67
	p <sub>1,2</sub> < 0,05		p <sub>2,3</sub> < 0,05
HPL-tardivi izopr., uc/ml	2,42±0,44	1,62±0,06	2,09±0,19
	p <sub>1,2</sub> > 0,05		p <sub>2,3</sub> < 0,05
DAM, μM/l	20,31±0,69	20.72±0.59	24.58±2.25
	p <sub>1,2</sub> > 0,05		p <sub>2,3</sub> > 0,05
AAT-hexan., mMDPPH/l	7,70±0,26	7.17±0.34	7.10±0.50
	p <sub>1,2</sub> > 0,05		p <sub>2,3</sub> > 0,05
AAT-izopr. mMDPPH/l	6,51±0,31	7.09±0.46	6.71±0.34
	p <sub>1,2</sub> > 0,05		p <sub>2,3</sub> > 0,05
SOD, u/c	1253,81±33,13	1302.73±25.92	1181.27±29.40
	p <sub>1,2</sub> > 0,05		p <sub>2,3</sub> < 0,01
Catalaza, μM/s.l	8,77±0,42	9.82±0.62	7.40±0.47
	p <sub>1,2</sub> > 0,05		p <sub>2,3</sub> < 0,01
GR, μM/s.l	4,19±0,14	4.37±0.09	3.67±0.20
	p <sub>1,2</sub> > 0,05		p <sub>2,3</sub> < 0,01

A fost evaluată corelația între valorile SO și parametrii clinico-anamnestici la pacienții cu PC: vârsta pacienților la momentul examinării, durata bolii, vârsta de debut a bolii, intensitatea durerii, IF, IMC, prin utilizarea coeficientului de corelație liniară Pearson r xy.

#### 4.2. Frecvența și polimorfismului genelor candidate în fiziopatologia diferitor forme clinice de pancreatită cronică

Studierea polimorfismului unor gene implicate în dezvoltarea PC ne-a permis aprecierea susceptibilității genetice pentru pancreatită atât în eșantionul de populație sănătoasă, cât și la pacienții cu diferite forme clinice de PC din RM.

La persoanele din LC (Figura 4.1) s-a depistat, preponderent, prezența mutației N34S/SPINK1-la 74%; R122C/PRSS1-la 63% și R117H/CFTR-la 53%. La pacienții cu PC s-au con-

firmat, în egală măsură, mutațiile N34S/SPINK1 și R117H/CFTR-la 78%; R122C/PRSS1-la 68%. Analiza rezultatelor obținute denotă o frecvență mai mare a mutațiilor genice studiate la pacienții cu PC vs LC: R117H/CFTR-de 1,47 ori,  $\chi^2=13,83$ ,  $p<0,001$ ; R122C/PRSS1-de 1,08 ori,  $\chi^2=0,55$ ,  $p>0,05$ ; N34S/SPINK1-de 1,05 ori,  $\chi^2=0,44$ ,  $p<0,05$ .

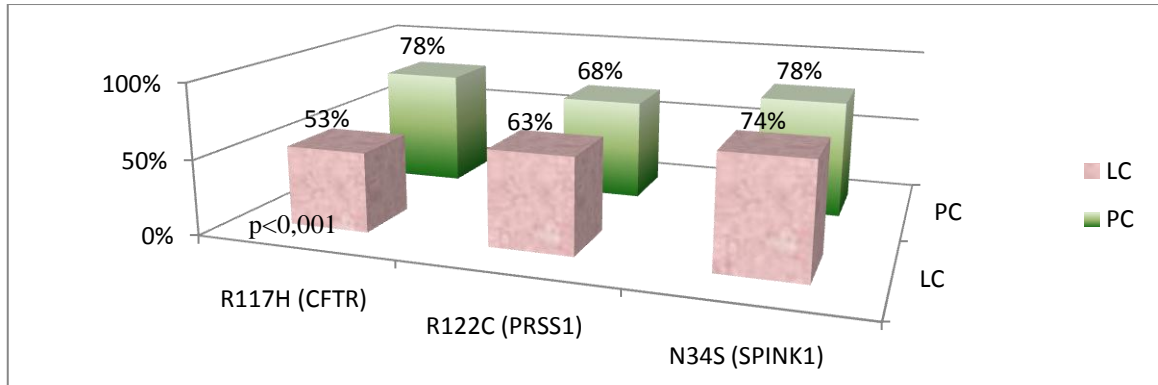


Fig.4.1. Distribuția mutațiilor genice în LC și pacienții cu PC

Distribuția modificărilor genice analizate a evocat prezența într-un număr mai mare a variantei homozigote la pacienții cu PC vs LC la nivelul tuturor alelelor mutante: R117H/CFTR - la 51 (51%) pacienți heterozigoți și 27 (27%) homozigoți vs LC-42 (42%) heterozigoți și 11 (11%) homozigoți,  $\chi^2=16,67$ ,  $p<0,001$  (Figura 4.2a); R122C/PRSS1-la 42% heterozigoți și 26% homozigoți vs LC-61% heterozigoți și 2% homozigoți,  $\chi^2=24,44$ ,  $p<0,001$  (Figura 4.2b), N34S/SPINK1-la 41% heterozigoți și 37% homozigoți vs LC-66% heterozigoți și 8% homozigoți,  $\chi^2=24,86$ ,  $p<0,001$  (Figura 4.2c). Mutația N34S/SPINK1 se caracterizează printr-un număr mai mare de homozigoți raportat la heterozigoți vs mutațiile R117H/CFTR și R122C/PRSS1: heterozigoți/homozigoți-41/37 vs 51/27 și 42/26.

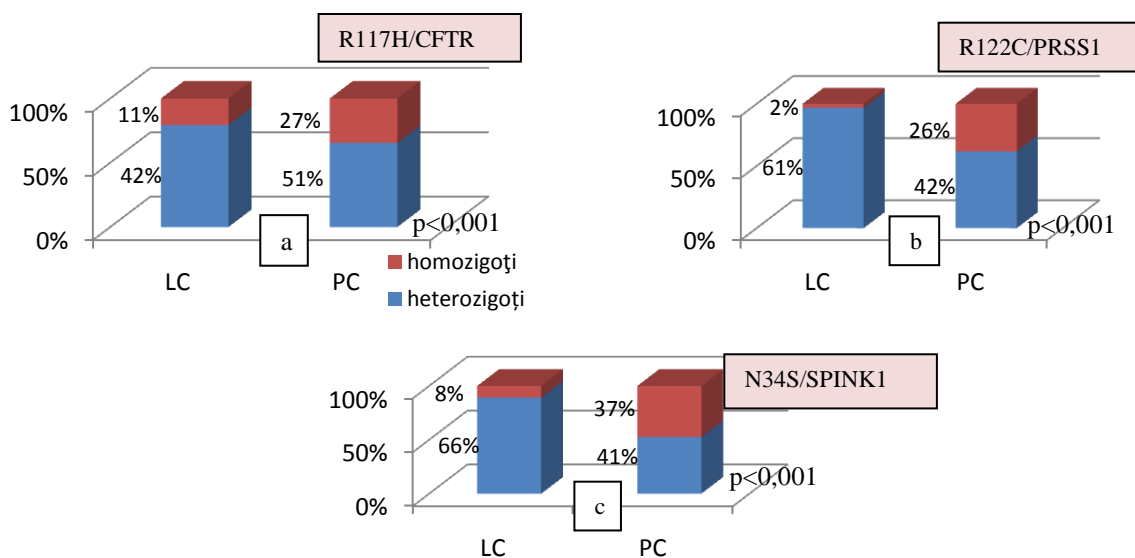


Fig. 4.2. Frecvența mutațiilor R117H/CFTR (a), R122C/PRSS1 (b), N34S/SPINK1 (c) la pacienții cu PC și LC, forma homozigotă și heterozigotă

Rezultatele (Figura 4.3) demonstrează prezența în lotul de pacienți cu PCR a mutațiilor R117H/CFTR și N34S/SPINK1-la câte 75,61% pacienți, R122C/PRSS1-la 68,29%; în PCL: R117H/CFTR-la 81,58%, N34S/SPINK1-la 73,68%, R122C/PRSS1-65,79%; în lotul cu PCPST: N34S/SPINK1-la 90,48%, R117H/CFTR-la 76,19%, R122C/PRSS1-la 71,43%.

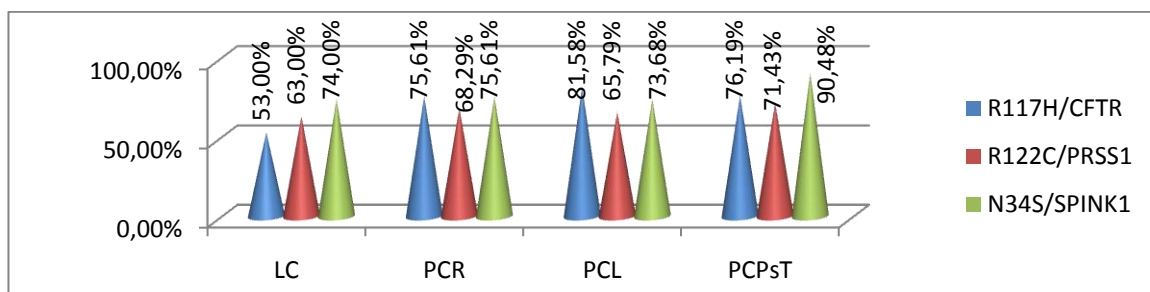


Fig. 4.3. Frecvența mutațiilor R117H (CFTR ), R122C (PRSS1), N34S (SPINK1) la pacienții cu diferite forme clinice de PC și LC

În funcție de prezența mutației R117H/CFTR (Figura 4.4a) în varianta homozigotă sau heterozigotă la pacienții cu diferite forme clinice de PC (Figura 4.4) s-a constatat: forma heterozigotă în PCPST (57,14%) este de 1,36 ori mai frecventă vs LC, în PCL (50%) -de 1,19 ori mai frecventă vs LC și în PCR (48,78%) -de 1,16 ori mai frecventă vs LC. Forma homozigotă s-a decelat mai frecvent la pacienții cu PCL-31,58% și a depășit de 2,87 ori LC; în PCR-la 26,83%, de 2,44 ori mai frecvent vs LC; în PCPST-la 19,05%, de 1,73 ori mai frecvent vs LC.

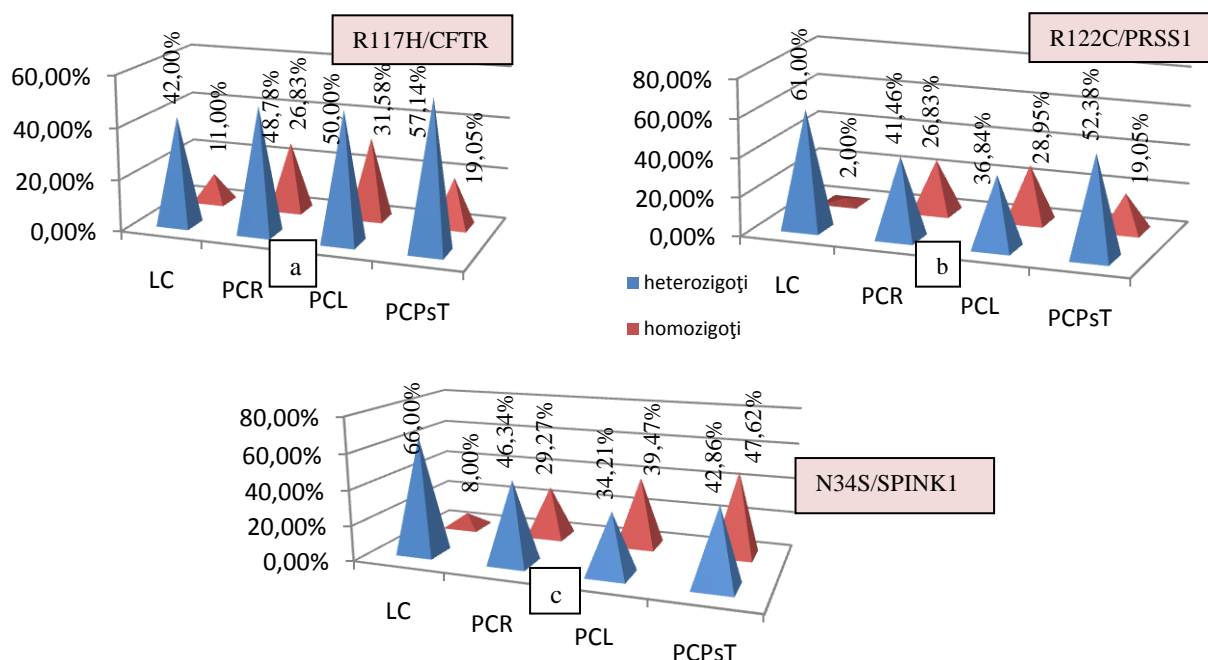


Fig.4.4. Frecvența mutațiilor R117H /CFTR (a), R122C/PRSS1 (b), N34S/SPINK1 (c) în forma homozigotă și heterozigotă la pacienții cu diferite forme clinice de PC și LC

Mutația R122C/PRSS1 (Figura 4.4b) în forma heterozigotă s-a decelat mai frecvent la

pacienții cu PCPsT-la 52,38%, depășind de 2,26 ori PCR și de 1,42 ori PCL; în forma homozigotă a fost întâlnită cu precădere la pacienții cu PCL-la 28,95%, de 1,08/1,52/14,48 ori mai frecvent vs PCR/PCPsT/LC; în PCR-la 26,83%, depășind de 13,42 ori LC și în PCPsT-la 19,05%, de 9,53 ori mai frecvent vs LC.

Forma heterozigotă a mutației N34S/SPINK1 (Figura 4.4c) s-a identificat într-un număr mai mare la pacienții cu PCR-46,34%, de 1,08/1,35 ori mai frecvent vs PCPsT/PCL, în PCPsT-la 42,86% și în PCL-la 34,21%. În forma homozigotă mutația respectivă s-a confirmat mai frecvent la pacienții cu PCPsT (47,62%) de 1,21/1,63/5,95 ori mai frecvent vs PCL/PCR/LC, în PCL-la 39,47% și în PCR-la 29,27%, de 3,66 ori mai frecvent vs LC.

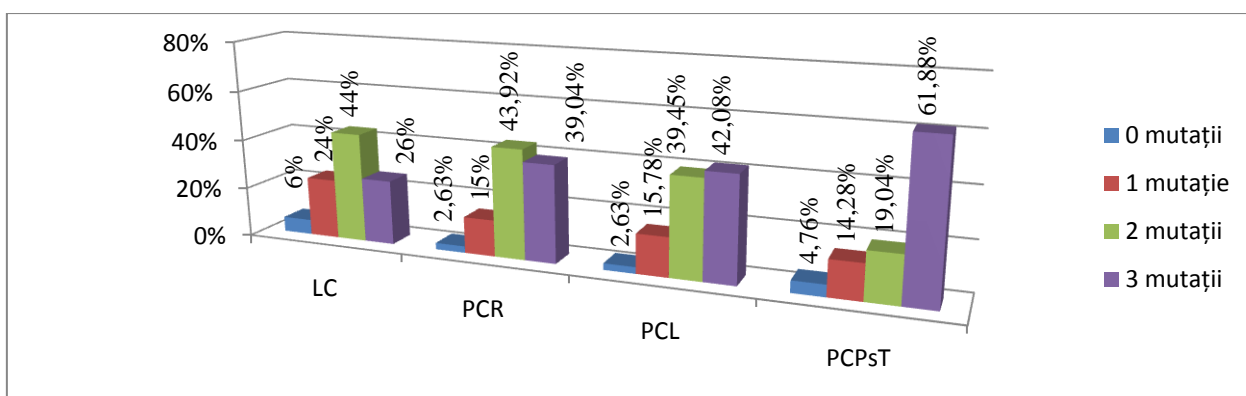


Fig.4.5. Combinații de mutații R117H (CFTR), R122C (PRSS1), N34S (SPINK1) la pacienții cu diferite forme clinice de PC și LC

Analiza mutațiilor genice studiate (Figura 4.5) a decelat prezența unui număr mai mare de pacienți cu 3 mutații în lotul cu PCPsT-la 13 (61,88%) vs 16 (42,08%) cu PCL, 16 (39,04%) cu PCR și 26 (26%) cu LC, respectiv de 1,47, 1,59 și 2,38 ori mai mult. Îmbinarea de 2 mutații genice a fost depistată cu o frecvență aproape identică la pacienții cu PCR și LC-18 (43,92%) și 44 (44%); în PCL la 15 (39,45%) și în PCPsT-la 4 (19,04%), respectiv, de 1,16 și 2,31 ori mai mult. Prezența unei mutații sau lipsa lor s-a observat preponderent în LC-la 24% și 6% respectiv.

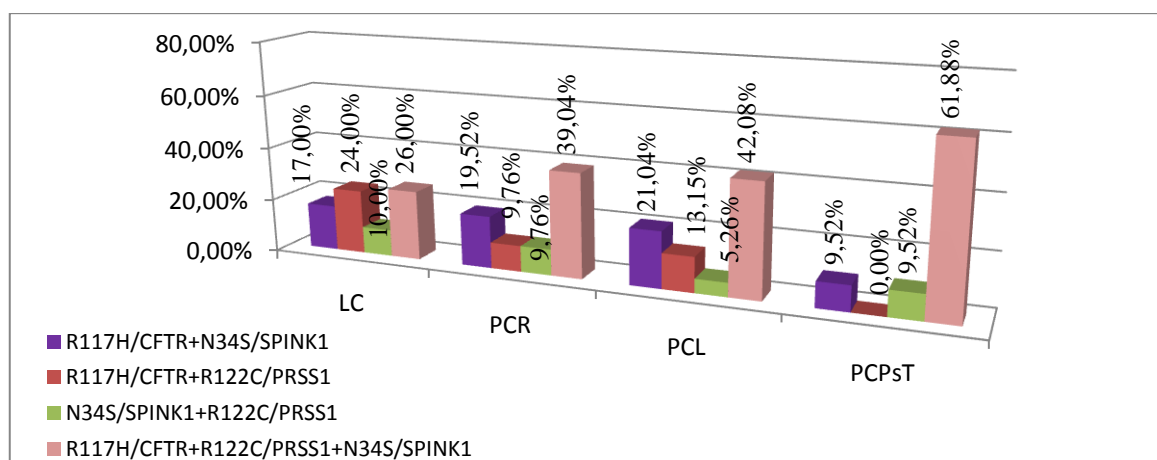


Fig. 4.6. Asocieri de mutații la pacienții cu diferite forme clinice de PC vs LC

Asocierile de mutații genice influențează semnificativ frecvența dezvoltării afecțiunilor pancreatice, iar analiza rezultatelor obținute reflectă următoarele date: R117H/CFTR+N34S/SPINK1: PCL-21,04%, PCR-19,52%, PCPsT-9,52%, LC-17%; R117H/CFTR+R122C/PRSS1: PCL-13,15%, PCR-9,76%, LC-24%; N34S/SPINK1+R122C/PRSS1: PCL-21,04%, PCR-19,52%, PCPsT-9,52%, PCL-17%, LC-10%; R117H/CFTR+R122C/PRSS1+N34S/SPINK1: PCPsT-61,88%, PCL-42,08%, PCR -39,04%, LC-26% (Figura 4.6).

### **4.3. Aspecte clinico-paraclinice în raport cu polimorfismul genelor candidate în dezvoltarea pancreatitei cronice**

A fost analizată interrelația între modificările genice, unii factori de risc exogeni/endogeni și unii parametri clinico-paraclinici specifici pentru PC. Nivelul de fenotipare al PC la pacienții cu mutații genice a fost diferit: la heterozigoții R117H/CFTR pancreatita a debutat la o vârstă mai tânără vs homozigoți și în lipsa mutației respective-29,69±1,27 ani vs 32,04±1,56 ani și 35,82±1,73 ani, F=1,56; p<0,05. Numărul puseelor de pancreatită acută, care au precedat stabilirea diagnosticului de PC a fost mai mare la pacienții heterozigoți cu mutația R122C/PRSS1 vs pacienții la care lipsește mutația respectivă și homozigoți-0,59±0,10 ani vs 0,52±0,11 ani și 0,19±0,08 ani, F=1,56; p<0,05. Intensitatea durerii, mm, conform scalei VAS, a fost mai înaltă la pacienții heterozigoții cu mutația R122C/PRSS1-66,50±4,27 vs homozigoți-59,24±6,02, F=6,02 și mutația N34S/SPINK1-66,73±4,02 vs 63,08±5,10, F=1,64, p>0,05. La nivelul indicilor de laborator ( $\alpha$ -amilaza, lipaza, diastaza, elastaza-1 în materiile fecale) nu au fost decelate diferențe statistic semnificative. Prezența factorilor chimici nocivi de lucru s-a determinat prioritar la pacienții heterozigoți cu mutația R117H/CFTR-29,41% vs 7,41% homozigoți; dereglările de nutriție-cu preponderență la homozigoții R122C/PRSS1-29,62% vs 2,38% heterozigoți, p<0.05. La alți parametri clinico-paraclinici au fost constatate unele diferențe, dar care au fost statistic ne semnificative.

De menționat, că factorii de risc exogeni și endogeni (stresul, substanțele chimice, tabagismul, alcoolul, dereglările dietetice, AF de patologii pancreatice, IMC crescut, patologia biliară, duodenală, infecțiile hepatice virale) s-au detectat cu o frecvență mai mare la pacienții cu mutații genice, favorizând dezvoltarea PC.

Evaluarea interrelației între mutațiile genice și parametrii SO la pacienții cu PC a demonstrat unele modificări: la pacienții cu mutația **R117H/CFTR** s-a constatat scăderea activității SAO, preponderent la homozigoți, dar fără diferențe statistic semnificative: AAT-hexan., mMDPPH/l (7,20±0,30 la homozigoți vs 7,41±0,32 la heterozigoți, F=0,16; p>0,05), AAT-izopr., mMDPPH/l, (6,50±0,35 vs 6,88±0,39, F=0,26; p>0,05); activitatea SOD, u/c și GR,  $\mu$ M/s.l, a fost mai înaltă la homozigoți vs heterozigoți-1275±29,66 vs 1244±27,60, F=0,28;

$p > 0,05$  și respectiv  $-4,22 \pm 0,16$  vs  $4,12 \pm 0,12$ ,  $F = 0,14$ ;  $p > 0,05$ . Unii indici ai POL au fost mai diminuați la homoziigoți vs heterozigoți, dar cu diferențe statistic ne semnificative: HPL-tardivi hexan., uc/ml ( $2,95 \pm 0,46$  vs  $3,26 \pm 0,40$ ,  $F = 0,15$ ;  $p > 0,05$ ), HPL-tardivi-izopr., uc/ml ( $1,85 \pm 0,09$  vs  $1,96 \pm 0,15$ ,  $F = 1,04$ ;  $p > 0,05$ ). Diferențe statistic semnificative s-au determinat: în mutația **R122C/PRSS1**-scăderea activității Catalazei la heterozigoți vs homoziigoți,  $\mu\text{M/s.l}$  ( $8,54 \pm 0,37$  vs  $10,63 \pm 0,81$ ,  $F = 6,24$ ;  $p < 0,01$ ) și elevarea nivelului HPL-timp. izopr. uc/ml la heterozigoți, comparativ cu homoziigoți ( $14,22 \pm 0,31$  vs  $13,89 \pm 0,31$ ,  $F = 3,97$ ;  $p < 0,05$ ); prezența mutației **N34S/SPINK1** a fost însoțită de scăderea nivelului de HPL-timp. izopr. uc/m, la homoziigoți comparativ cu heterozigoți ( $14,40 \pm 0,34$  vs  $13,31 \pm 0,23$   $F = 3,93$ ;  $p < 0,05$ ).

#### **4.4. Determinarea unor criterii de diagnostic și prognostic ale pancreatitei cronice**

Reieșind din scopul stabilit în studiu, identificarea factorilor de risc genetici și nongenetici și a gradului lor de interacțiune poate oferi instrumentul potențial pentru evaluarea riscului de dezvoltare al PC, diagnostic și tratament precoce. Deoarece PCPsT este cea mai severă formă de PC din cele incluse în studiu, cu dezvoltarea în timp scurt a multiplelor complicații, unele dintre ele vitale, cu necesitatea intervențiilor chirurgicale și invalidizarea persoanelor tinere, s-a încercat de a face o analiză a evoluției clinico-paraclinice a PCPsT în raport cu PCR și PCL pentru a contura niște marcheri predictivi de diagnostic și prognostic în dezvoltarea maladiei. S-a dovedit, că numărul factorilor de risc exo-/endogeni pentru PC este mai înalt în grupul de pacienți cu PCPsT, inclusiv tabagismul, alcoolul, dereglările dietetice, patologia colecistului, duodenului, intervențiile chirurgicale anterioare pe abdomen, iar examenul clinico-paraclinic a relevat date mai evidente, cu o multitudine de complicații severe. Analiza genetică a pacienților cu PCPsT vs PCR și PCL a demonstrat o tendință de creștere a frecvenței mutațiilor R117H/CFTR și R122C/PRSS1 și N34S/SPINK1 în rândul homoziigoților.

Prin utilizarea analizei discriminante s-a reușit determinarea a trei grupuri de parametri:

1. clinico-anamnestic (dureri abdominale în etajul superior, alimentație hiperproteică, alimentație hipoproteică, tabagism, consumul de alcool, dureri abdominale epigastrale localizate și cu iradiere, alimentație hiperlipidică),
2. de laborator (lipaza serică, diastaza urinei, FA, limfocite, VSH, Er., bilirubina conjugată, Ca seric,  $\alpha$ -amilaza serică, bilirubina conjugată,  $\alpha$ -amilaza serică),
3. instrumentali (laparotomie, pseudochisturi, chisturi pancreatice, dilatarea D. Wirsung, mărirea dimensiunilor pancreatice, gastropatii congestive), care au demonstrat o diferență evidentă între pacienții cu PCPsT vs PCR și PCL și permit stabilirea corectă și oportună a diagnosticului de PCPsT vs PCR și PCL în  $85,71\% / 90,48\% / 93,75\%$  vs  $96,20\% / 89,87\% / 97,33\%$  de cazuri la diferite etape de asistență medicală.

## SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

**Sinteza rezultatelor** relevă o analiză a datele obținute în studiul prezent vizavi de rezultatele și opiniile expuse în sursele bibliografice din domeniul abordat [Masson E. et al., Whitcomb D. C., Lévy P. ș.a.] referitor la datele clinico-anamnestice, paraclinice, frecvența și caracteristica factorilor de risc identificați în diferite forme clinice de PC. Argumentarea științifică a implicării mutațiilor genice în patogeneză PC și numărul mare de pacienți afectați de această patologie explică interesul vădit pentru evaluarea genelor candidate în PC. Studiul efectuat a elucidat factorii de risc genetici și nongenetici pentru PC în populația heterogenă a RM prin prizma modificărilor clinico-paraclinice, fapt ce ar putea contribui la înțelegerea complexității PC și ar avea un impact pozitiv atât medico-social cât și economic. Identificarea factorilor de risc genetici și nongenetici poate oferi instrumentul potențial pentru evaluarea riscului de dezvoltare al PC, diagnostic, evoluție și tratament precoce.

## CONCLUZII

1. În rezultatul cercetării a fost identificată prezența unui număr mare de factori potențiali de risc la pacienții cu PC ( $9,32 \pm 0,21$ ), care a depășit de 3,5 ori lotul de control ( $p < 0,001$ ); valori medii mai înalte ( $10,14 \pm 0,35$ ) atestându-se la un număr mai mare de pacienți cu PCPsT. În funcție de forma clinică de PC au prevalat: în **PCR** dereglările nutriționale și patologia biliară (90,24%), mutațiile N34S/SPINK1 și R117H/CFTR (75,61%), R122C/PRSS1 (68,29%), patologiile duodenului (48,78%), consumul de alcool (43,90%); în **PCL**-patologia biliară (100%), mutația R122C/PRSS1 (81,58%), dereglările nutriționale (76,32%), mutațiile N34S/SPINK1 și R117H/CFTR (65,79%), hipertrigliceridemia (60,53%), consumul de alcool și virușii hepatici (44,74%); în **PCPsT**-dereglările nutriționale (100%), consumul de alcool (95,24%), tabagismul, patologia biliară, mutațiile N34S/SPINK1 (90,48%), R117H/CFTR (76,19%), R122C/PRSS1 (71,43%), patologiile duodenului și intervențiile chirurgicale anterioare pe abdomen (52,38%). Consumul de alcool și tabagismul s-au confirmat de 2 și, respectiv, de 3 ori mai frecvent la pacienții cu PCPsT vs PCR și PCL [2, 3, 4].
2. Analiza rezultatelor obținute denotă o frecvență mai mare a mutațiilor genice studiate la pacienții cu PC vs lotul de control, statistic semnificativ la nivelul mutației R117H/CFTR ( $p < 0,001$ ); varianta homozigotă fiind atestată într-un număr mai mare în toate mutațiile ( $p < 0,001$ ). Expuse în ordinea de frecvență, mutațiile genice se prezintă astfel: la persoanele sănătoase- N34S/SPINK1 (74%), R122C/PRSS1 (63%), R117H/CFTR (53%); la pacienții cu PC N34S/SPINK1 și R117H/CFTR (78%), R122C/PRSS1 (68%). Asocierile de mutații genice s-au identificat într-un număr mai mare la pacienții cu PC: 3 mutații-mai frecvent în PCPsT

(61,88%), 2 mutații-în PCR (43,92%) și LC (44%), o mutație (24%) sau lipsa mutațiilor (6%)-preponderent în LC. Numărul de mutații și variantele de asociere la o persoană sporesc riscul de dezvoltare al PC [2, 3, 4].

3. Studiul a evidențiat un risc relativ estimat (OR) înalt pentru PC, în intervalul de încredere 95%: la consumatorii de alcool (OR=23,22), în hipertrigliceridemie (OR=66,00), tabagism (OR=9,41), IMC>25 (OR=6,70), hipercolesterolemie (OR=2,41), anamneză familială de pancreatită (OR=3,8). Aprecierea riscului relativ estimat pentru PC, atribuit de portajul markerilor genetici studiați, a demonstrat valori mai înalte în prezența variantei homozigote vs heterozigote, cu precădere în cazul mutației R122C/PRSS1 (OR =15,03), depășind de 2,87 ori riscul relativ atribuit de mutația R117H/CFTR și de 2,75 ori-de mutația N34S/SPINK1.
4. Evaluarea interrelațiilor între mutațiile genice candidate, factorii de risc exogeni/endogeni și parametrii clinico-paraclinici specifici PC a demonstrat, statistic semnificativ, că la pacienții heterozigoți cu mutația R117H/CFTR pancreatita a debutat la o vârstă mai tânără, la heterozigoții cu mutația R122C/PRSS1 pusele de pancreatită acută au fost mai frecvente. Unii factori de risc (stresul, substanțele chimice, fumatul, alcoolul, dereglările dietetice, anamneza familială de pancreatită, IMC crescut, patologia biliară, duodenală, virusii hepatici) s-au detectat cu o frecvență mai mare la pacienții cu mutații genice, favorizând dezvoltarea PC.
5. Rezultatele cercetării au identificat la pacienții cu PC un nivel crescut al indicilor POL și o activitate scăzută a SAO la toți parametrii, atât în faza hexanică, cât și izopropanolică,  $p<0,001$ . Modificări mai semnificative s-au atestat la pacienții cu PCPsT, exprimate prin indici înalți ai POL (HPL-timp. hexan. și izopr., HPL-inter. hexan. și izopr., HPL-tardivi izopr.) și scăderea activității SAO (Catalaza, GR, SOD). Evaluarea interrelației între mutațiile genice studiate și parametrii SO la pacienții cu PC a demonstrat dependențe statistice semnificative: în prezența mutației R122C/PRSS1 s-a atestat scăderea activității Catalazei și creșterea nivelului de HPL-timp. izopr. la heterozigoți; mutația N34S/SPINK1 a fost însoțită de creșterea nivelului de HPL-timp. izopr. la homozigoți. A fost determinată corelația între valorile SO și unii parametri clinico-anamnestici la pacienții cu PC: vârsta la momentul cercetării, durata bolii, vârsta de debut a bolii, intensitatea durerii, IF, IMC [1, 4].
6. Studiul efectuat a relevat valoarea semnificativă a identificării factorilor de risc genetici și non-genetici în calitate de criteriu prognostic al instalării PC. PCPsT s-a caracterizat prin modificări clinico-paraclinice și complicații semnificative, iar utilizarea analizei discriminante a evidențiat prioritatea a trei grupuri de parametri: clinico-anamnestici (dureri abdominale în etajul superior, alimentație hiperproteică, alimentație hipoproteică, tabagism, consumul de alcool, dureri abdominale epigastrale localizate și cu iradiere, alimentație hiperlipidică), de



laborator (lipaza serică, diastaza urinei, FA, limfocite, VSH, Er., bilirubina conjugată, Ca seric,  $\alpha$ -amilaza serică) și instrumentali (laparotomie, pseudochisturi, chisturi pancreatice, dilatarea D. Wirsung, mărirea dimensiunilor pancreatice, gastropatii congestive) în stabilirea oportună a diagnosticului de PCpT, care pot fi utilizați la diferite etape de asistență medicală.

7. Problema științifică soluționată în studiu rezidă în estimarea particularităților clinico-paraclinice și a factorilor de risc în diferite forme clinice de PC, cu evidențierea factorilor ereditar-genetici în patogenia multifactorială a PC și asocierea lor în rândul populației heterogene a RM, relevanțele fiind utile în diagnosticarea precoce a persoanelor ereditar susceptibile pentru PC, identificarea și excluderea factorilor de risc nongenetici, în vederea prevenirii, minimalizării complicațiilor și optimizării tratamentului PC.

#### RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Luând în considerare rezultatele studiului, care denotă un risc genetic sever pentru PC în eșantionul studiat din populația heterogenă a Republicii Moldova, se recomandă colectarea minuțioasă a anamneșticului familial, cu identificarea cât mai precoce a persoanelor ereditar susceptibile pentru PC și investigarea, la necesitate, a genelor candidate (*inovații implimentate nr.5129 din 26.06.2012, nr.5130 din 26.06.2012*).
2. În cazul identificării mutațiilor genice, candidate în dezvoltarea PC, este necesară consilierea corectă a pacientului și a membrilor familiei și excluderea sau minimalizarea factorilor de risc ambientali, în scopul profilaxiei, reducerii frecvenței și complicațiilor acestei patologii. Rolul variațiilor genice, cunoscute în dezvoltarea PC, necesită a fi apreciat în practica medicală în contextul acțiunii factorilor de mediu, metabolici și a altor mutații genice posibile, care pot influența evoluția bolii. Astfel, identificarea factorilor de risc genetici și nongenetici poate oferi instrumentul potențial pentru evaluarea riscului de dezvoltare al PC, diagnostic, evoluție și tratament precoce.
3. Se propune evaluarea indicilor de peroxidare lipidică și ai activității antioxidante la pacienții cu PC, iar în cazul scăderii considerabile a activității sistemului antioxidant este binevenită utilizarea în tratament a preparatelor antioxidante, în vederea reducerii stresului oxidativ (*inovație implimentată nr. 5127 din 16.06.2012*).
4. În scopul stabilirii corecte și oportune a diagnosticului de PC formă pseudotumorală la diferite etape de asistență medicală, se recomandă utilizarea în practica medicilor de familie, a medicilor interniști, gastroenterologi, chirurghi a celor trei grupuri de parametri determinate prin metoda discriminantă (clinico-anamnestici, de laborator, instrumentali).

## BIBLIOGRAFIE

1. Bugai R. Stresul oxidativ în pancreatita cronică. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2016, nr.1 (50), p.115-119.
2. Bugai R. Expresia mutației N34S a genei inhibitorului pancreatic de secreție a tripsinei la pacienții cu pancreatită cronică din Republica Moldova. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2016, nr. 4 (68), p.10-13.
3. Bugai R., Barbacar N., Țîbîrnă I. Mutația genică R117H (CFTR) la pacienții cu pancreatită cronică din Republica Moldova. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2016, nr. 2 (66), p. 95-98.
4. Bugai R., Țîbîrnă I., Barbacar N. Relevanța unor factori de risc genetici și stresul oxidativ la pacienții cu pancreatită cronică latentă din Republica Moldova. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2015, vol. 4 (61), p. 125-129.
5. Dumbrava V.-T. ș.a. Protocol Clinic Național-58. Pancreatita cronică la adult. Chișinău, 2009, 68 p.
6. Dumbrava V.-T., Tofan-Scutaru L. Bolile pancreasului. În: Medicina Internă, vol.II, ediția a 2-a. Chișinău, 2008, p. 214-232.
7. Gudumac V. ș.a. Investigații biochimice. În: Micrometode. Chișinău, 2010, Vol.II., 97 pag.
8. Țîbîrnă I., Bugai R. Pancreatita cronică. Actualitate, etiologie și patogenie (I). Sistemul de clasificări. Diagnosticul de laborator și instrumental (II). În: Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2008; nr. 2 (16), p. 144-158.
9. [www.cnms.md/ro/sistemul-informatic-statistica-medicala-spd-2](http://www.cnms.md/ro/sistemul-informatic-statistica-medicala-spd-2), accesat 23.05.2016.
10. Циммерман Я. С. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы. Часть I. Дефиниция, распространенность, вопросы этиологии и патогенеза. Клин. Мед. 2007 (1), с. 16-20.
11. Brock C. et al. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19:7231–40.
12. Cichoż-Lach H. et al. The NS34 mutation of serine protease inhibitor Kazal type 1 (SPINK1) gene and alcoholic chronic pancreatitis. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(6):277-83.
13. Garg P. K. Chronic Pancreatitis in India and Asia. *Current Gastroenterology Reports.* April 2012, Volume 14, Issue 2, 118-124.
14. LaRusch J. et al. and the North American Pancreatitis Study Group. Mechanisms of CFTR Functional Variants That Impair Regulated Bicarbonate Permeation and Increase Risk for Pancreatitis but Not for Cystic Fibrosis. *PLoS Genet.* Jul 2014; 10(7): e1004376.
15. Lévy P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J.* Oct 2014; 2(5): 345–354.
16. Liu J., Zhang H-Z. A. Comprehensive Study Indicates PRSS1 Gene Is Significantly Associated with Pancreatitis. *Int J Med Sci.* 2013; 10(8):981-987.
17. Majumder S., Chari S. T. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2016 Feb 29. pii: S0140-6736(16)00097-0.
18. Masson E. et al. Conservative Assessment of the Major Genetic Causes of Idiopathic Chronic Pancreatitis: Data from a Comprehensive Analysis of PRSS1, SPINK1, CTSC and CFTR Genes in 253 Young French Patients. *PLoS One.* 2013; 8(8): e73522.
19. Mayerle J. et al. Chronic Pancreatitis-Definition, Etiology, Investigation and Treatment. Clinical Practice Guideline. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 May; 110(22): 387–393.

20. Pelaez-Luna M. et al. PRSS1 and SPINK1 mutations in idiopathic chronic and recurrent acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* Sep 7, 2014; 20(33): 11788–11792.
21. Shahedi K., Pandol S. J., Hu R. Oxidative Stress and Alcoholic Pancreatitis. *Journal of GHR.* 2013, January 21, 2(1): 335-342.
22. Tandon R. K., Garg P. K. Oxidative stress in chronic pancreatitis: pathophysiological relevance and management. *Antioxid Redox Signal.* 2011 Nov 15;15(10):2757-66.
23. Wang L. W. et al. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years. *Pancreas.* 2009;38:248–54.
24. Whitcomb D. C. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterol.* 2013; 144:1292–1302.

### **LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE, ȘTIINȚIFICO-METODICE, DIDACTICE**

- **Articole în reviste științifice internaționale cotate SCOPUS:**

1. **Bugai R.** The estimation of SPINK1 gene polymorphism in chronic pancreatitis patients of the Republic of Moldova. In: *Archives of the Balcan Medical Union.* Chișinău, 2013, vol. 48 (3), p. 255-258. ISSN 0041-6940.

- **Articole științifice în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:**

- **Categoria B:**

2. Țîbîrnă I., **Bugai R.** Pancreatita cronică. Actualitate, etiologie și patogenie (I). Sisteme de clasificări. Diagnosticul de laborator și instrumental (II). În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* Chișinău, 2008, nr. 2 (16), p.144-158. ISSN 1857-0011.
3. **Bugai R.** Pancreatita cronică și mutațiile R122H și N29I ale tripsinogenului cationic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* Chișinău, 2012, nr. 1 (33), p. 86-90. ISSN 1857-0011.
4. **Bugai R.** Rolul mutațiilor genice PSTI/SPINK1 în pancreatita cronică. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* Chișinău, 2012, nr.1 (33), p. 90-93. ISSN 1857-0011.
5. **Bugai R.** Disfuncțiile în pancreatita cronică în raport cu sistemul de peroxidare lipidică și antioxidant, cu abordări terapeutice. *Materialele Congresului III al Medicilor de familie.* În: *Curierul Medical.* Chișinău, 2012, nr. 3 (327), p.71-75. ISSN 1875-0666.
6. **Bugai R.** Impactul unor factori de risc genetici în pancreatita cronică. *Materialele Congresului al III-lea Național de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională.* În: *Sănătate publică, economie și management în medicină.* Chișinău, 2013, nr. 5, p.17-20. ISSN 1729-8687.
7. **Bugai R.** Estimarea polimorfismului genelor PRSS1, SPINK1, CFTR la pacienții cu pancreatită cronică pseudotumorală din Republica Moldova. *Congresul IV Național de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare Internațională, 20 iunie 2014.* În: *Sănătate publică, economie și management în medicină.* Chișinău, 2014, vol.5, p. 157-160. ISSN 1729-8687.
8. **Bugai R., I. Țîbîrnă, N. Barbacar.** Relevanța unor factori de risc genetici și stresul oxidativ la pacienții cu pancreatită cronică latentă din Republica Moldova. *Congresul IV Național de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare Internațională, 25-26 iunie 2015.* În: *Sănătate*

publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2015, vol. 4 (61), p. 125-129. ISSN 1729-8687.

9. **Bugai R.** Stresul oxidativ în pancreatita cronică. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2016, nr. 1 (50), p. 115-119. ISSN 1857-0011.
10. **Bugai R.** Expresia mutației N34S a genei inhibitorului pancreatic de secreție a tripsinei la pacienții cu pancreatită cronică din Republica Moldova. Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare Internațională „Actualități în gastroenterologie și hepatologie”. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2016, nr. 4 (68), p. 10-13. ISSN 1729-8687.
11. **Bugai R.**, Barbacar N., Țîbîrnă I. Mutația genică R117H (CFTR) la pacienții cu pancreatită cronică din Republica Moldova. Materialele conferinței consacrate aniversării a 40 de ani de la fondarea SCM „Sf. Treime”, 17 iunie 2016. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2016, nr. 2 (66), p. 95-98. ISSN 1729-8687.

#### **Categoria C:**

12. **Bugai R.**, Feghiu M., Țîbîrnă I. Particularitățile clinico-evolutive ale ulcerului gastroduodenal cu pancreatită cronică. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2007, vol.3, p. 250-254. ISSN 1857-1719.
13. **Bugai R.**, Țîbîrnă I., Butorov V. Pancreatita cronică și calitatea vieții pacienților. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2008, vol.3, p. 123-129.
14. Țîbîrnă I., **Bugai R.** Pancreatita cronică la femei în sarcină (particularități diagnostice, clinice și de tratament). În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2009, vol. 3, p. 129-135. ISSN 1857-1719.
15. **Bugai R.** Statutul peroxidării lipidice și sistemului antioxidant în pancreatita cronică. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2010, vol. 3, p. 246-251. ISSN 1857-1719.
16. **Bugai R.**, Țîbîrnă I. Conceptul polietologic al pancreatitei cronice. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2011, vol. 3, p. 222-229. ISSN 1857-1719.
17. **Bugai R.** Manifestările clinice în raport cu datele paraclinice și etiopatogenice în pancreatita cronică cu recidive. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2012, vol. 3, p. 147-151. ISSN 1857-1719.
18. **Bugai R.** Frecvența mutațiilor genei CFTR la pacienții cu pancreatită cronică din Republica Moldova. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2013, vol. 3, p. 297-301. ISSN 1857-1719.
19. Taraleș V., **Bugai R.**, Țîbîrnă I. Pancreatita cronică recidivantă cu anamneză familială, aspecte clinico-paraclinice. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2013, vol. 3, p. 301-306. ISSN 1857-1719.

#### **• Teze la forumurile științifice internaționale (peste hotare):**

20. **Bugai R.** Feghiu M. The risc factors of chronic pancreatitis associated with sever abdominal pain. 29<sup>th</sup> Balcan Week. Ecology, Man, Health 28-30.09.2006. Varna, Bulgaria, 2006, p. 116.
21. Țîbîrnă I., **Bugai R.**, Feghiu M., Butorov V. Ciroza hepatică și tulburările funcționale pancreatice. Al XVIII-lea Congres Național de Hepatologie cu participare internațională. În: Romanian Journal of Hepatology. București, Romania, 2008, vol. 20 (1), p. 78.

22. Arteni I., Țîbîrnă I., **Bugai R.** Stresul oxidativ în ulcerul gastroduodenal. Al X-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, 19-21 iunie 2008. În: Romanian Journal of Hepatology. Iași, România, 2008, vol. 17, suppl.1, p. 17.
23. **Bugai R.**, Țîbîrnă I., Arteni I. Afecțiunile digestive-factori de risc în dezvoltarea diferitor forme clinice de pancreatită cronică. Al X-lea Congres Național de Gastroenterologie Hepatologie și Endoscopie Digestivă, 19-21 iunie 2008. În: Romanian Journal of Hepatology. Iași, România, 2008, vol.17, suppl.1, p. 198.
24. **Bugai R.**, Țîbîrnă I. Particularitățile de evoluție ale unor forme de pancreatită cronică cu anamneză familială. The 29<sup>th</sup> National symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. În: Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. Cluj-Napoca, Romania, 2009, vol. 18, suppl. 1, p. 104.
25. **Bugai R.**, Țîbîrnă I. Clinical considerations on the evolutionary forms of chronic pancreatitis in the municipal clinical hospital „Sf. Arh. Mihail” from Chișinău, Republic of Moldova-the retrospective study. The XXX-th National Symposium of Gastroenerology and Digestive Diseases. In: Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. Craiova, România, 2010, vol. 19, suppl. 1, p. 112.
26. **Bugai R.**, Țîbîrnă I., Feghiu M., Arteni I. Evaluarea stresului oxidativ în pancreatita cronică. Al XXXI-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. În: Journal of Gastrointestinal and liver diseases. Mamaia, Romania, 2011, vol. 20, suppl.1, p. 121.
27. Feghiu M., **Bugai R.**, Țîbîrnă I. Particularități evolutive ale pancreatitei cronice asociată cirozei hepatice de diversă etiologie. Al XXXI-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. În: Journal of Gastrointestinal and liver diseases. Mamaia, Romania, 2011, vol. 20, suppl.1, p. 122.
28. **Bugai R.**, Țîbîrnă I., Valentina B., Maria F. The therapeutic efficacy of antioxidants in chronic pancreatitis. Al XXXII-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. In: Journal of gastrointestinal and liver diseases. Târgu-Mureș, România, 2012, vol. 21, suppl. 2, p. 126.
29. Butorov V., Feghiu M., **Bugai R.**, Țîbîrnă I. Inflammatory changes in patients with chronic pancreatitis in association with chronic obstructive pulmonary disease. Al XXXII-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, 14-16 iunie 2012. In: Journal of gastrointestinal and liver diseases. Târgu-Mureș, România, 2012, vol. 21, suppl. 2 p. 127.
30. **Bugai R.**, Țîbîrnă I. Clinical and family history observations in chronic pancreatitis. În: A VI-a Conferință Națională de Genetică Medicală cu participare Internațională. Iași, România, 2012, p. 24-25.
31. Райский Д. **Бугай Р.** Клинико-параклинические аспекты рецидивирующего панкреатита. В: Актуальные Вопросы Медицинской Науки. Ярославль, Россия, 2012, с. 229.
32. **Bugai R.**, Țîbîrnă I., Barbacar N. The polimorfism of cationic trypsinogen gene mutations in chronic pancreatitis with recurrences. 33<sup>th</sup> Romanian National Congress of Gastroenterology and hepatology. In: Journal of Gastrointestinal and liver diseases. Timisoara, Romania, 2013, vol. 22, suppl.1, p. 42-43.

33. **Bugai R.**, Butorov V., Țîbîrnă I. et al. Endocrine insufficiency in chronic pancreatitis with biliary pathology report. 33<sup>th</sup> Romanian National Congress of Gastroenterology and Hepatology. In: Journal of Gastrointestinal and liver diseases. Timisoara, Romania, 2013, vol. 22, suppl.1, june 2013, p. 114.
34. Țîbîrnă I., Butorov V., Feghiu M., **Bugai R.** et al. Digestive system disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. 34<sup>th</sup> Romanian National Congress of Gastroenterology and Hepatology. In: Journal of Gastrointestinal and liver diseases. Oradea, Romania, 2014, vol. 23, suppl.1, p. 240-241.
35. **Bugai R.**, Țîbîrnă I., Barbacar N. Impact of genetic risk factors responsible for chronic pancreatitis susceptibility in population of Republic of Moldova. 34<sup>th</sup> Romanian National Congress of Gastroenterology and hepatology. In: Journal of Gastrointestinal and liver diseases, Oradea, Romania, 2014, vol. 23, suppl.1, p.181-182.
36. **Bugai R.**, Țîbîrnă I., Barbacar N. The genetic aspects of pseudotumoral chronic pancreatitis in patients from Republic of Moldova. 34<sup>th</sup> Romanian National Congress of Gastroenterology and hepatology. In: Journal of Gastrointestinal and liver diseases. Oradea, Romania, 2014, vol. 23, suppl. 1, p.28-29.
37. **Bugai R.**, Barbacar. N, Țîbîrnă I. Chronic pancreatitis with relapsis among the population of the Republic of Moldova and genetic and nongenetic risc factors. The XXXV<sup>th</sup> Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. In: Journal of Gastrointestinal and liver diseases. Iași, Romania, 2015, vol. 24, suppl.1, p. 33.
38. **Bugai R.**, I. Țîbîrnă, V. Gudumac. The evaluation of alcohol and oxidative stress influence in patients with chronic pancreatitis. The XXXV<sup>th</sup> Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. In: Journal of Gastrointestinal and liver diseases. Iași, Romania, 2015, vol. 24, suppl.1, p. 33-34.
39. **Bugai R.**, Butorov V., Țîbîrnă I., Feghiu M. The quality of life in the patients with relapsed chronic pancreatitis in association with other comorbidities. The XXXV<sup>th</sup> Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. In: Journal of Gastrointestinal and liver diseases. Iași, Romania, 2015, vol. 24, suppl.1, p. 34.
40. **Bugai R.** Țîbîrnă I. Barbacar N. The assessment of the relative estimated risc of some genetic and nongenetic factors for chronic pancreatitis in the population of the Republic of Moldova. The XXXVI<sup>th</sup> Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. In: Journal of Gastrointestinal and liver diseases. Cluj-Napoca, Romania, 2016, vol. 25, suppl. 2, p. 64-65.
41. **Bugai R.** Țîbîrnă I. Chronic pancreatitis and the assessment of the endocrine syndrom. The XXXVI<sup>th</sup> Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. In: Journal of Gastrointestinal and liver diseases. Cluj-Napoca, Romania, 2016, vol. 25, suppl. 2, p. 63-64.
42. **Bugai R.** Țîbîrnă I. Barbacar N. The assessment of cationic tripsinogen R122C mutation in patients with chronic pancreatitis in the Republic of Moldova. The XXXVI<sup>th</sup> Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. In: Journal of Gastrointestinal and liver diseases. Cluj-Napoca, Romania, 2016, vol. 25, suppl. 2, p. 250-251.

- **Teze la forumurile științifice internaționale în republică:**

43. Focșa A., **Bugai R.**, Observații clinico-evolutive ale pancreatitei cronice asociate cu alte afecțiuni digestive. I-ul Congres Internațional al studenților și tinerilor medici „MedEspera-2006” 18-20 mai. Chișinău, 2006, p. 47.
44. **Bugai R.**, Țîbîrnă I. Particularități etiopatogenice și clinice ale pancreatitei cronice la persoanele vârstnice. I-a Conferință Internațională de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova, 21 septembrie 2012. In: Arta Medica, Chișinău, 2 (49), 2012, p. 20. Categoria C.
45. **Bugai R.**, Țîbîrnă I., Barbacar N. Assessment of the frequency of CFTR mutations in chronic pancreatitis patients of the Republic of Moldova. In: Archives of the Balcan Medical Union. Chișinău, 2013, vol 48 (3), p. 67-68. ISSN 0041-6940. SCOPUS.
46. **Bugai R.** Share of some genetic and nongenetic risk factors in the patients with pseudotumoral chronic pancreatitis from the Republic of Moldova. 6<sup>th</sup> International Medical Congress for students and Young Doctors „MedEspera”, May 12-14 2016. În: The Abstract Book. Chisinau, 2016, p. 109-110.
47. Feghiu M., **Bugai R.** Corelațiile hepatopatiei cronice și a pancreatitei cronice în intoxicația cronică alcoolică. Materialele Conferinței Naționale în Medicina Internă din Republica Moldova cu participare internațională. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2011, nr.2 (2), p. 75. Categoria B.
48. **Bugai R.** Țîbîrnă I. Spectrul etiopatogenetic al diferitor forme de pancreatită cronică. Materialele Conferinței Naționale în Medicina Internă din Republica Moldova cu participare internațională. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2011. nr. 2 (2), p. 71. Categoria B.
49. Țîbîrnă I., Feghiu M., Butorov V., **Bugai R.** Particularitățile clinico-evolutive ale bronhopneumopatiei obstructive cronice asociate cu diabet zaharat tip II pancreatogen. Materialele primului congres național al societății endocrinologilor cu participare internațională, 9-11 octombrie, 2014. În: Arta Medica. Chișinău, 2014, nr. 2 (53), p. 128-129. Categoria C.
  - **Teze la forumurile științifice naționale:**
50. **Bugai R.** Substratul genetic al pancreatitei cronice forma latentă la pacienții din Republica Moldova. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2014, p. 165. Categoria B.

ADNOTARE

Bugai Rodica

## **Statutul clinico-paraclinic și polimorfismul genetic în pancreatita cronică**

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2017

**Structura tezei:** introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii și recomandări practice, bibliografie (239 de surse), anexe. Lucrarea este expusă pe 168 pagini de text imprimat, dintre care 140-text de bază. Materialul iconografic include 45 figuri, 52 tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 50 de lucrări științifice, inclusiv: 19 articole (11 ca monoautor), 31 rezumate; 42 comunicări la manifestări științifice naționale și internaționale, dintre care-17 rapoarte orale și 25 sub formă de postere; 4 inovații.

**Cuvinte cheie:** pancreatita cronică, polimorfism genetic, stres oxidativ

**Domeniul de studiu:** Boli interne (Gastroenterologie)

**Scopul studiului** a fost studierea particularităților clinico-paraclinice și a statutului genetic în diferite forme clinice de PC pentru evidențierea unor marcheri de diagnostic și prognostic ai afecțiunii pancreatice.

**Obiectivele lucrării:** evaluarea factorilor etiologici în diferite forme clinice de PC; estimarea frecvenței și polimorfismului genelor implicate în fiziopatologia PC; studierea manifestărilor clinico-paraclinice, a parametrilor de peroxidare lipidică și ai activității antioxidante în raport cu polimorfismul genelor candidate, în diferite forme clinice de PC; determinarea unor criterii de diagnostic și prognostic în evoluția PC.

**Noutatea și originalitatea științifică** constă în studierea, în premieră în Republica Moldova, a incidenței și polimorfismului unor gene implicate în PC (R122C/PRSS1, N34S/SPINK1, R117H/CFTR), în contextul interacțiunii cu alți factori de risc ambientali și endogeni, a parametrilor de peroxidare lipidică și ai activității antioxidante în fazele hexanică și izopropanolică pe un eșantion de pacienți cu diferite forme clinice de PC și persoane sănătoase. Au fost evaluate manifestările clinico-paraclinice în diferite forme clinice de PC, în raport cu valorile indicilor SO și polimorfismul genelor studiate. S-a evaluat corelația dintre parametrii POL/SAO și manifestările clinico-anamnestice. Studiul efectuat a relevat valoarea semnificativă a interacțiunii factorilor genetici și nongenetici în calitate de criteriu prognostic al instalării PC.

**Problema științifică soluționată în studiu** rezidă în estimarea particularităților clinico-paraclinice și a factorilor de risc în diferite forme clinice de PC, cu evidențierea factorilor ereditar-genetici în patogenia multifactorială a PC și asocierea lor în rândul populației heterogene a RM, relevanțele fiind utile în diagnosticarea precoce a persoanelor ereditar susceptibile pentru PC, identificarea și excluderea factorilor de risc nongenetici, în vederea prevenirii, minimalizării complicațiilor și optimizării tratamentului PC.

**Semnificația teoretică** constă în evaluarea factorilor de risc genetici și nongenetici și a interacțiunii lor în evoluția diferitor forme clinice de PC pe un eșantion din populația RM, fapt ce permite elaborarea unor criterii de diagnostic și prognostic în dezvoltarea afecțiunii pancreatice.

**Valoarea aplicativă a lucrării:** identificarea oportună a multiplilor factori de risc genetici și nongenetici poate oferi instrumentul potențial pentru evaluarea riscului de dezvoltare al PC, diagnostic, evoluție și tratament precoce.

**Implimentarea rezultatelor științifice** s-a efectuat în cadrul procesului instructiv-didactic al Disciplinei de medicină internă, Departamentul Medicină Internă a IP USMF „Nicolae Testemițanu” și IMSP SCM „Sf. Arh. Mihail” din Chișinău.



## АННОТАЦИЯ

Бугай Родика

### **Клинико-параклинический статус и генетический полиморфизм при хроническом панкреатите**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кишинэу, 2017

**Структура диссертации:** введение, 4 главы, выводы и практические рекомендации, библиографический индекс-239 источников. Работа изложена на 168 страницах напечатанного текста, основной материал-140 страниц. Иконографический материал включает 45 фигур, 52 таблиц. Полученные результаты были опубликованы в 50 научных работах: 19 статей (11 без соавторов), 31 резюме; 42 презентации на национальных и международных научных форумах, из которых: 17 устных докладов и 25 постеров; 4 инновации.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит (ХП), генетический полиморфизм, оксидативный стресс.

**Область исследования:** Внутренние болезни (Гастроэнтерология).

**Цель исследования:** изучение клинико-параклинических особенностей и генетического статуса различных клинических форм ХП с целью определения диагностических и прогностических маркеров заболевания.

**Задачи:** оценка этиологических факторов, частоты и полиморфизма генов, участвующих в развитии различных клинических форм ХП; оценка клинико-параклинических особенностей и параметров перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности в зависимости от полиморфизма исследованных генов, с определением некоторых критериев диагностики и прогноза развития ХП.

**Научная новизна и оригинальность:** впервые, у гетерогенного населения Республики Молдова (РМ), были изучены частота и полиморфизм некоторых генов, участвующих в развитии ХП (R122C/PRSS1, N34S/SPINK1, R117H/CFTR), в контексте взаимодействия с другими факторами риска, эндогенными и окружающей среды, а также показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности в гексановой и изопропаноловой фазе у здоровых лиц и у пациентов с различными клиническими формами ХП. Была оценена степень клинико-параклинических проявлений различных форм ХП в зависимости от параметров оксидативного стресса (ОС) и полиморфизма исследованных генов; проанализирована корреляция между параметрами ОС и клинико-анамнестическими данными. Проведенное исследование определило уровень значимости взаимодействия генетических и негенетических факторов в качестве прогностического и диагностического критерия развития ХП.

**Решенная научная задача** исследования состоит в выявлении, среди гетерогенного населения РМ, клинико-параклинических особенностей и факторов риска при различных клинических формах ХП, наследственно-генетических факторов и их взаимосвязь в многофакторном патогенезе ХП для ранней диагностики лиц с наследственной предрасположенностью к ХП, выявление и исключение негенетических факторов риска, с целью предотвращения, уменьшения осложнений и оптимизации лечения ХП.

**Теоретическое значение заключается** в оценке генетических и негенетических факторов и их взаимодействия на развитие различных клинических форм ХП у населения РМ, что позволяет разработать диагностические и прогностические критерии в развитии ХП.

**Практическая ценность работы:** своевременное выявление многочисленных генетических и негенетических факторов риска может обеспечить потенциальный инструмент для оценки риска развития, профилактики, ранней диагностики и лечения ХП.

**Внедрение научных результатов** было проведено в рамках учебного процесса Дисциплины по внутренней медицине, Департамента внутренней медицины ГУМФ „Николае Тестемицану” и ГКБ „Св. Арх. Михаил”, г. Кишинэу.

## ANNOTATION

Bugai Rodica

### **The clinico-paraclinical status and genetic polymorphism of chronic pancreatitis**

PhD in medical science thesis, Chişinău, 2017

**Thesis structure:** introduction, 4 chapters, conclusions and practical recommendations, bibliographic index-239 sources. The thesis is displayed on 168 printed pages, basic material - on the 140 pages. Iconographic materials include 45 figures, 52 tables. The obtained results are published in 50 scientific works, including: 19 articles (11 as sole author), 31 summaries; 42 presentations at national and international scientific events, of which 17 are oral presentations and 25 posters; 4 innovations.

**Key words:** chronic pancreatitis, oxidative stress, genetic polymorphism

**Field of study:** Internal Diseases (Gastroenterology)

**Purpose of the study:** The assessment of clinical, paraclinical, and genetic particularities of various clinical forms of chronic pancreatitis (CP), with the purpose of highlighting diagnostic and risk markers of the pancreatic disease.

**Objectives of the thesis:** the evaluation of etiologic factors of different clinical forms of CP, with the estimation of frequency and polymorphism of genes involved in CP; the assessment of clinical and paraclinical aspects and changes in the lipid peroxidation and antioxidant activity, in dependence of the polymorphism of the studied genes involved in the development of different clinical forms of CP, with the determination of some diagnostic and prognostic criteria of CP.

**The scientific novelty and the originality** consists in the premiere study, in the heterogenous population of Republic of Moldova (RM), of the incidence and polymorphism of some genes involved in CP in patients with different clinical forms of CP, and healthy persons (R122C/PRSS1, N34S/SPINK1, R117H/CFTR), in the context of interactions with other environmental and endogenous risk factors, and of the lipid peroxidation and antioxidant activity parameters in the hexane and isopropanolic phases. The degree of clinical and paraclinical manifestations was assessed for different forms of CP in dependence of oxidative stress parameters and the polymorphism of studied genes. The correlation between the oxidative stress index values and clinico-anamnestic parameters values was assessed. The study has determined the degrees of the genetic and non-genetic factor interaction as prognostic criteria of CP installation.

**The scientific problem solved** in this study consists in the estimation of clinical and paraclinical particularities and risk factors associated with different clinical forms of CP, with the emphasis, in the heterogeneous population of RM, on hereditary-genetic factors in the multifactorial pathogenesis of CP and their association. The results are useful in the early diagnosis of the persons hereditarily susceptible to CP, in the identification and exclusion of non-genetic risk factors, in order to prevent, minimize complications and optimize the treatment of CP.

**The theoretical significance** consists in the evaluation of genetic and non-genetic risk factors and their interaction in the development of different clinical forms of CP in the population of RM, which allows for the creation of diagnosis and prognosis criteria in the development of this pancreatic disease.

**The applicable value of the work:** timely identification of multiple genetic and non-genetic risk factors can provide potential tools for assessing the risk of CP development, diagnosis, evolution and early treatment of CP.

**The implementation of scientific results** was done in the teaching and learning process of the Internal Medicine Discipline in the Department of Internal Medicine at the "Nicolae Testemiţanu" SUMF and MCH „Sf. Arh. Mihail” in Chişinău.

**BUGAI RODICA**

**STATUTUL CLINICO-PARACLINIC ȘI POLIMORFISMUL  
GENETIC ÎN PANCREATITA CRONICĂ**

**321.01-BOLI INTERNE (GASTROENTEROLOGIE)**

**Autoreferatul  
tezei de doctor în științe medicale**

---

Aprobat spre tipar: 01.02.2017  
Hârtie offset 80g/m<sup>2</sup>.  
Coli de tipar: 2,0

Formatul hârtiei 60x84 1/16  
Tirajul: 100 ex.  
Comanda nr. 0649

---

Tipografia Arva Color SRL  
str. Mircești 22/4, Chișinău, MD-2049