

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

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 616.37-056.7-07

BUGAI RODICA

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

**321.01-BOLI INTERNE
(GASTROENTEROLOGIE)**

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Țîbîrnă Ion

doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Consultant științific:

Barbacar Nicolae

doctor habilitat în științe biologice,
profesor cercetător

Autor:

Bugai Rodica

Chișinău, 2017

© Bugai Rodica, 2017

CUPRINS

FOAIA PRIVIND DREPTUL DE AUTOR.....	2
ADNOTARE (în limba română, rusă și engleză).....	5
LISTA ABREVIERILOR.....	8
ÎNTRUDUCERE.....	10
1. ASPECTE CONTEMPORANE ÎN ETIOPATOGENEZA PANCREATITEI CRONICE.....	16
1.1. Răspândirea pancreatitei cronice (incidența, prevalența).....	16
1.2. Spectrul factorilor etiologici de risc ai pancreatitei cronice	17
1.3. Relevanța genelor candidate în patogeneza pancreatitei cronice.....	28
1.4. Rolul stresului oxidativ în fiziopatologia pancreatitei cronice.....	41
1.5. Concluzii la Capitolul 1	46
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE.....	47
2.1. Caracteristica clinică a persoanelor incluse în studiu	47
2.2. Metode de investigații paraclinice utilizate în studiu.....	51
2.2.1. Investigații biologice.....	51
2.2.2. Investigații endoscopice și imagistice.....	52
2.2.3. Metode de evaluare ale indicilor peroxidării lipidice și activității antioxidante.....	53
2.2.4. Metode de determinare ale polimorfismului genetic.....	53
2.3. Analiza statistică	56
2.4. Concluzii la Capitolul 2.....	56
3. EVALUAREA CLINICO-PARACLINICĂ ȘI A SPECTRULUI ETIOLOGIC	
 ÎN DIFERITE FORME CLINICE DE PANCREATITĂ CRONICĂ.....	58
3.1. Caracteristica datelor clinico-anamnestice în diferite forme clinice de pancreatită cronică.....	58
3.2. Estimarea rezultatelor paraclinice în diferite forme clinice de pancreatită cronică.....	69
3.2.1. Examenul de laborator	69
3.2.2. Examenul instrumental.....	80
3.3. Evaluarea spectrului etiologic cu evidențierea genelor candidate în fiziopatologia pancreatitei cronice.....	84
3.4. Determinarea riscului relativ estimat (OR) în intervalul de încredință (CI) 95% al unor factori de risc pentru pancreatita cronică.....	97
3.5. Concluzii la Capitolul 3.....	98
4. ESTIMAREA PARAMETRILOR STRESULUI OXIDATIV ȘI A POLIMORFISMULUI	
 GENELOR IMPLICATE ÎN PANCREATITA CRONICĂ.....	101
4.1. Parametrii peroxidării lipidice și ai sistemului antioxidant la pacienții cu diferite forme clinice de pancreatită cronică.....	101
4.1.1. Corelația între valorile stresului oxidativ și parametrii clinico-anamnestici la pacienții cu pancreatită cronică.....	107

4.2. Frecvența și polimorfismului genelor candidate în fiziopatologia diferitor forme clinice de pancreatită cronică.....	111
4.3. Aspecte clinico-paraclinice în raport cu polimorfismul genelor candidate în dezvoltarea pancreatitei cronice.....	115
4.4. Determinarea unor criterii de diagnostic și prognostic ale pancreatitei cronice.....	118
4.5. Concluzii la Capitolul 4.....	125
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE.....	127
CONCLUZII GENERALE și RECOMANDĂRI PRACTICE.....	138
BIBLIOGRAFIE.....	141
ANEXE.....	157
Anexa 1. Tabelul A1. Metode de evaluare ale parametrilor POL/SAO utilizate în studiu.....	157
Anexa 2. Tabelul A2. Indicii POL/SAO în funcție de vârsta pacienților cu PC.....	159
Anexa 3. Tabelul A3. Indicii POL/SAO în funcție de cantitatea de alcool consumată de pacienții cu PC.....	160
Anexa 4. Tabelul A4. Indicii POL/SAO în funcție de durata consumului de alcool la pacienții cu PC.....	161
Anexa 5. Tabelul A5. Interrelații între mutația R117H/CFTR, unii factori de risc exogeni/ endogeni și unii parametri clinico-paraclinici cantitativi la pacienții cu PC.....	162
Anexa 6. Tabelul A6. Interrelații între mutația R122C/PRSS1, unii factori de risc exogeni/ endogeni și unii parametri clinico-paraclinici cantitativi la pacienții cu PC.....	163
Anexa 7. Tabelul A7. Interrelații între mutația N34S/SPINK1, unii factori de risc exogeni/ endogeni și unii parametri clinico-paraclinici cantitativi la pacienții cu PC.....	164
Anexa 8. Tabelul A8. Interrelații între mutația R117/CFTR, unii factori de risc exo-/ endogeni și unii parametri clinico-paraclinici calitativi la pacienții cu PC.....	165
Anexa 9. Tabelul A9. Interrelații între mutația R122C/PRSS1, unii factori de risc exo-/ endogeni și unii parametri clinico-paraclinici calitativi la pacienții cu PC.....	166
Anexa 10. Tabelul A10. Interrelații între mutația N34S/SPINK1, unii factori de risc exo-/ endogeni și unii parametri clinico-paraclinici calitativi la pacienții cu PC.....	167
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	168
CV AL AUTORULUI.....	169

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: 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 cli-nico-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 и полиморфизма исследованных генов; проанализирована корреляция между параметрами оксидативного стресса 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.

LISTA ABREVIERILOR

- PC**-pancreatită cronică
PCL-pancreatită cronică latentă
PCR-pancreatită cronică formă dură cu recidive
PCPsT-pancreatită cronică pseudotumorală
PE-pancreatită ereditară
PAI-pancreatită autoimună
PI-pancreatita idiopatică
PCI-pancreatită cronică idiopatică
PCA-pancreatită cronică alcoolică
PCE-pancreatită cronică ereditară
LC-lot de control
PRSS1 (Protease, Serine 1)-gena tripsinogenului cationic
SPINK1/PSTI (Serine **P**roteaze **I**nhibitor **K**azal type1/**P**ancreatic **S**ecretory **T**ripsin **I**nhibitor)-inhibitorul proteazei serinice tip 1 Kazal/ inhibitorul pancreatic de tripsină
CFTR (Cystic **F**ibrosis **T**ransmembrane conductance **R**egulator gene)-gena ce codifică proteina reglatoare transmembranică a fibrozei chistice
AF-anamneză familială
SO-stres oxidativ
SRO-specii reactive de oxigen
RL-radicali liberi
POL-peroxidare lipidică
SAO-sistem antioxidant
AAT hexan.-activitate antioxidantă totală în faza hexanică
AAT izopr.-activitate antioxidantă totală în faza izopropanolică
HPL-timp-hexan.-hidroperoxizi timpurii în faza hexanică (diene conjugate în faza hexanică)
HPL-timp-izopr.-hidroperoxizi timpurii în faza izopropanolică (diene conjugate în faza izopropanolică)
HPL-inter.-hexan.-hidroperoxizi intermediari în faza hexanică (triene conjugate în faza hexanică)
HPL-inter.-izopr.-hidroperoxizi intermediari în faza izopropanolică (triene conjugate în faza izopropanolică)
HPL-tardivi-hexan.-hidroperoxizi tardivi în faza hexanică (baze SCHIFF în faza hexanică)
HPL-tardivi-izopr.-hidroperoxizi tardivi în faza izopropanolică (baze SCHIFF în faza izopropanolică)
DAM-dialdehida malonică
SOD-superoxiddismutaza
GR-glutathionreductaza
NKK-nitrozamina specifică 4 (metilnitrozamina) 1-(3 piridil)-1-butanon

ADO-antidiabetice orale
DZ IN-diabet zaharat insulinnecesitant
DZ INN-diabet zaharat insulinnonnecesitant
HTP-hipertensiune portală
TC-tomografie computerizată
IRM-imagistică prin rezonanță magnetică
USG-ultrasonografie
CPGRE (ERCP)-colangiopancreatografie retrogradă endoscopică
FCS-fibrocolonoscopie
HVB-hepatita virală B
VHB-virusul hepatic B
HVC-hepatita virală C
VHC-virusul hepatic C
HT-hematocrit
IF-indicele fumătorului
IMC-indice de masă corporală
EUROPAC (European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer)-Registrul European pentru Pancreatita Ereditară și Cancerul de Pancreas
SPCE-sindrom postcolecistectomic
CrP-cancer pancreatic
VAS (Visual Analogue scale)-Scala Vizuală Analogică
TOTG-testul oral de toleranță la glucoză
OR, CI 95%-riscul relativ estimat în intervalul de încredere 95%
TAP-peptida de activare a tripsinogenului
CTRC-Chimotripsina C
FC-fibroza chistică
RFLP (restriction fragment length polymorphism)-lungimea fragmentelor amplificate și a fragmentelor polimorfe de digestie
UPR (unfolded protein response)-răspunsul proteinelor nepliate
WNK (with-no-lysine (K) kinases)-kinaze (K) fără-lizină
RE-reticul endoplasmatic
THTR (thiamin transporter)-transporter de tiamină
NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)-factor nuclear kappa B

ÎNTRDUCERE

Actualitatea temei și gradul de studiere al acesteia

Pancreatita cronică (PC) este o patologie complexă, 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% [11, 15]. În RM incidența și prevalența totală a afecțiunilor pancreatice este destul de înaltă și în creștere. Datele pentru an. 2015 reflectă 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 [12].

În PC sunt afectați mai mult bărbații, în special cei de culoare [8, 144], cu vârsta medie de cca 35-55 de ani [11, 31, 136, 144, 219]; peak-ul pentru bărbați este la vârsta de 45-54 ani, apoi scade, la femei atinge un platou, care rămâne stabil după 35 ani [144]. La bărbați predomină mai mult PCA; la femei-PCI și hiperlipidic-indusă; PCE nu diferă de sex [8, 144].

PC este o patologie multifactorială. În pofida faptului că alcoolului i se atribuie rolul de bază ca factor de risc în PC (până la 70%), rolul factorului genetic devine tot mai elocvent în virtutea realizărilor impunătoare obținute în domeniul geneticii. Până în prezent sunt cunoscuți următorii factori genetici de risc, candidați în patogeniza 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, aldehyddehidrogenaza 2, P450-2E1(CYP2E1), Glutation-S-transferaza M1 și T1 (GSTM1, GSTT1); genele ce reglează răspunsul imun (TNF-238A, TNF- α , 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. [11, 17, 48, 73, 74, 98, 108, 110, 205, 131, 132, 140, 141, 205, 213]. PC este în mare parte o maladie multigenică, prin prezența diverselor mutații ale genelor candidate, care prin fenomenul de epistasis cresc riscul de dezvoltare al PC și contribuie la fenotiparea bolii.

Fiecare din factorii de risc enumerați mai sus poate contribui prin diferite mecanisme în fiziopatologia PC, dar riscul de a dezvolta maladia se amplifică la interacțiunea lor. Rata înaltă a incidenței și prevalenței patologiilor 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 ai PC. Datele noi referitor la factorii de risc ai PC pot motiva utilizarea instrumentelor avansate de diagnostic, care vor facilita diagnosticarea PC la etapele precoce.

Scopul cercetării

Studierea particularităților clinico-paraclinice și a statutului genetic în diferite forme clinice de PC pentru evidențierea unor markeri 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. Studiarea 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.

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 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 anamnezic familial 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 precoce a funcției exocrine pancreatice prin determinarea Elastazei-1 în materiile fecale” nr. 5128, 20.06.2012.

Aprobarea rezultatelor

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 XXIXth Balcan Week, Varna Bulgaria, September 27-30, 2006.
- The XXVIIIth 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.
- Congresul II de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională. Chișinău, 22-23 mai, 2008.

- Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie „Sarcina și bolile aparatului digestiv”. Chișinău, 29 mai 2009.
- The XXIXth National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Cluj-Napoca, România, 18-20 iunie 2009.
- Conferința Științifico-practică „Medicina Modernă, Actualități și Perspective”, consacrată aniversării de 40 ani a I.M.S.P. Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății. Chișinău, 27-28 mai 2010.
- The XXXth 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 XXXIth 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.
- XXXIIth Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Targu Mures, România, June 14-16, 2012.
- The XXXIIIth Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Timisoara, România, June 12-15, 2013.
- The XXXIVth Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Oradea, România, June 11-14, 2014.
- Congresul al III-lea Național de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională. Chișinău, 20-21 iunie, 2014.
- The XXXVth Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Iași, România, June 11-13, 2015.
- Congresul IV Național de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare Internațională. Chișinău, 25-26 iunie 2015.
- The XXXVIth Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Cluj-Napoca, România, June 8-11, 2016.

-6th 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 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.

În baza materialului disertațional au fost publicate 50 de lucrări științifice, inclusiv 19 articole (11 ca monoautor), 31 teze; 42 prezentări orale și postere, dintre care 17 orale și 25 sub formă de postere. Au fost obținute 4 certificate de inovație.

Volumul și structura tezei

Teza conține 168 de pagini, inclusiv material de bază-140 pagini, și constă din adnotare, introducere, 4 capitole, bibliografie (239 de surse), sinteza rezultatelor obținute, concluzii și recomandări, 45 figuri, 52 tabele.

Sumarul compartimentelor tezei

Întroducerea expune actualitatea problemei abordate și demonstrează importanța cercetării științifice. Sunt descrise succint etiopatofiziologia PC, manifestările clinice, dificultățile în diagnostic. Se menționează impactul medico-social al PC. Sunt formulate scopul și obiectivele cercetării, valoarea aplicativă a lucrării, noutatea științifică a rezultatelor obținute, problema științifică soluționată, aprobarea rezultatelor cercetării.

Capitolul 1 conține revista literaturii, bazată pe 239 surse bibliografice. În acest capitol sunt prezentate date referitor la aspectele contemporane ale etiopatogeniei, incidenței și prevalenței PC, este descris spectrul factorilor etiologici de risc și importanța lor în fiziopatologia PC, în mod special fiind elucidat aspectul genetic al PC și rolul stresului oxidativ.

În **Capitolul 2** sunt descrise materialul și metodele de cercetare ale persoanelor incluse în studiu: investigațiile clinico-anamnestice, biologice, endoscopice și imagistice, metodele de apreciere ale indicilor de peroxidare lipidică și sistemului antioxidant, metodele de apreciere ale polimorfismului genetic și metodele de analiză statistică. În studiu au fost incluși 100 de pacienți

cu PC, selectați în baza unor criterii de includere și excludere, divizați în 3 subgrupe în funcție de forma clinică de PC (PC formă dură cu recidive, PC formă latentă, PC pseudotumorală) și 100 de persoane practic sănătoase în lotul de control.

În Capitolele 3 și 4 sunt prezentate rezultatele studiului.

Capitolul 3 reflectă rezultatele evaluării clinico-anamnestice, paraclinice și ale spectrului etiologic în diferite forme clinice de PC, este determinat riscul relativ estimat (OR) în intervalul de încredere (CI) 95% al unor factori potențiali de risc pentru PC.

Capitolul 4 conține rezultate referitor la evaluarea parametrilor peroxidării lipidice și ai activității sistemului antioxidant la pacienții cu diferite forme clinice de PC, este determinată corelația dintre valorile SO și alți parametri clinico-anamnestici la pacienții cu PC, este estimată frecvența și polimorfismul unor gene (R122C/PRSS1, N34S/SPINK1, R117H/CFTR) candidate în dezvoltarea diferitelor forme clinice de PC, sunt apreciate aspectele clinico-paraclinice în raport cu polimorfismul genelor implicate în fiziopatologia PC, sunt evaluate interrelațiile parametrilor POL/SAO și mutațiile genice studiate, cu determinarea unor criterii de diagnostic și prognostic ai PC prin utilizarea metodei discriminante.

În **Sinteza rezultatelor** sunt analizate datele obținute în studiul prezent vizavi de rezultatele și opiniile expuse în sursele bibliografice din domeniul abordat, elucidate ulterior în **Concluzii și recomandări practice**.

1. ASPECTE CONTEMPORANE ÎN ETIOPATOGENEZA PANCREATITEI CRONICE

1.1. Răspândirea pancreatitei cronice (incidența, prevalența)

PC este o patologie multifactorială, cu o incidență și prevalență în creștere, în pofida succeselor obținute în domeniul diagnosticării și tratamentului. Prevalența PC este dificil de 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, în pofida faptului că incidența este în continuă creștere în toată lumea [131]. Estimările diverse ale incidenței și prevalenței PC rezultă din dificultățile stabilirii unui diagnostic corect, deoarece nu există teste simple, sigure și accesibile pentru toți pacienții în diagnosticare la etape incipiente, folosirea diferitor criterii și metode de diagnostic, de cultură și arie geografică [37, 118]. Coordonarea datelor statistice de la diferiți specialiști: medici de familie, gastroenterologi, endocrinologi, chirurghi, nutriționiști, interniști ar permite estimarea mai exactă a incidenței și prevalenței PC. În pofida faptului, că în majoritatea țărilor dezvoltate se propagă un mod sănătos de viață, prin micșorarea consumului de alcool și a tabagismului, creșterea incidenței și prevalenței PC ar putea fi explicată prin utilizarea unor metodologii mai performante de diagnostic. Nu există date suficiente privind incidența sau prevalența PC sau a PCE la copii.

Incidența PC/100 000 locuitori este estimată a fi de cca 7-10 persoane [37] și variază între 4,3 bărbați și 2,1 femei în Anglia, 4,5-SUA, 5,5-Polonia, 6,4-23 în Germania, 6,9-Danemarca, 7,7-Franța, 7,8-Cehia, 13,4-Finlanda, până la 114-200 în India [118, 134]. În RM incidența totală a afecțiunilor pancreasului în 2015 a fost de 251 cazuri/100 000, inclusiv la maturi-253; la copii în perioada 2005-2010 a crescut de cca 3 ori, de la 84 la 245 cazuri [12]. 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 [118, 144]. Un studiu publicat în 2010 în Danemarca pe pacienții <30 de ani a relevat o creștere a incidenței PC de la 11,7 la 17/100 000, cu o majorare a numărului de PC biliar-induse, în special la femei și o descreștere a numărului de PC alcool-induse [95].

Prevalența PC/100 000 locuitori variază între 0,4 și 26,4 în Europa, în țările asiatice fiind mai înaltă [118]: Polonia-17, Danemarca-10, Franța-26,4, Japonia-36,9, China 3,8-13,52 [219], ajungând până la 126 în India [72]. În SUA prevalența este de 41/100 000 locuitori, dar se estimează că prevalența PC cu anamnestice de pancreatită acută recurentă este de cca trei ori mai mare [236]. Prevalența PC este subestimată din motiv că se calculează în mare parte reieșind din pacienții spitalizați, dar există mulți pacienți, care nu se adresează la medici și nu sunt spitalizați. Coordonarea datelor statistice de la diferiți specialiști: gastroenterologi, endocrinologi, chirurghi, nutriționiști, interniști ar permite estimarea mai exactă a incidenței și prevalenței PC. 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 [12].

Rata de spitalizare cu PC în Germania este de 10 000 pacienți/an [134], fiind dependentă de sexul pacienților, bărbații sunt afectați mai frecvent; peak-ul de îmbolnăvire se atestă la vârsta de 45-54 ani, apoi scade, iar la femei atinge un platou, care rămâne stabil după 35 ani. Pentru pacienții de culoare rata de spitalizare este de trei ori mai înaltă decât pentru pacienții albi [144]. Peste 100 000 de Americani suferă de PC [227]. La bărbați predomină mai mult PCA, la femei-PCI și hiperlipidic-indusă; PCE nu diferă în funcție de sex [144]. Incidența și prevalența PCA este dificil a fi cuantificată din motiv că mulți potatori nu sunt monitorizați, iar considerațiile vizavi de consumul de alcool sunt variabile. Vârsta medie, la care se stabilește diagnosticul de PC este de cca 35-55 de ani [11, 31, 136, 144, 219], la bărbați la 20-40 ani [134]. 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% [11, 15].

Letalitatea de PC este destul de înaltă: în decursul primilor 10 ani de la stabilirea diagnosticului ea constituie 20%, iar în decursul a 20-25 de ani-până la 50% [15]. Rata de mortalitate la pacienții cu PC depășește cu 36% populația generală [134]. Durata de supraviețuire a pacienților cu PC scade cu cca 23% [132] și este de cca 15-20 ani [118]; unele studii au demonstrat o rată de supraviețuire de 83-85% la pacienții, la care diagnosticul a fost stabilit după 35 de ani [71, 136]. Supraviețuirea până la 10 ani după instalarea PC este de 87-80%, la 10 ani-70%, la 20 ani-45% vs 13 și 20% în lotul de control [134]. În majoritatea cazurilor (60-75%) decesurile survin ca rezultat al efectelor nocive extrapancreatice ale alcoolului și tabagismului asupra altor organe [118]. 1/3 din pacienții cu PC nu pot activa conform profesiei pe care o dețin, cca 40% devin inapți de muncă din cauza bolii [134]. La nivel mondial numărul bolnavilor de pancreatită s-a dublat, invalidizarea primară ajungând la 15% [15].

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

1.2. Spectrul factorilor etiologici de risc ai pancreatitei cronice

PC este o afecțiune inflamatorie-destructivă a pancreasului de geneză diversă, cu evoluție cronică progresivă în faze, caracterizată prin schimbări morfologice ireversibile ale țesutului pancreatic, cu sindrom dur specific și insuficiență exocrină și/sau endocrină [77].

Spectrul factorilor de risc asociați cu PC este larg și implică atât factori genetici cât și nongenetici (ambientali și endogeni). Clasificarea M-ANNHEIM [185] din 2007 este simplă,

obiectivă, exactă și cuprinde o descriere detaliată a factorilor de risc: consumul de alcool, nicotina, nutriționali (alimentația bogată în grăsimi și proteine, hiperlipidemii), ereditari (PE, pancreatita familială, PI instalată precoce, PI instalată tardiv, pancreatitele tropicale (mutații posibile în genele PRSS1, CRTR și SPINK1), factori ai ductului eferent (pancreas divizum, pancreas anular și alte anomalii congenitale ale pancreasului, obstrucții ale ductului pancreatic, cicatricizări posttraumatice ale ductului pancreatic, disfuncții ale sfîcterului Oddi), imunologici (PAI, sindromul Sjögren asociat cu PC, maladiile cronice intestinale asociate cu PC, colangitele primare sclerozante, ciroza primară biliară) și alți factori diverși rar întâlniți și metabolici (hipercalcemia și hiperparatiroidismul, patologia renală cronică, medicamentele, toxinele).

Alcoolul deține unul din rolurile de bază în fiziopatologia PC [18, 131,134, 190, 234]. În țările de Vest cca 40-70% din pancreatite sunt considerate de cauză etilică [11, 54, 234]. Asocierea între afectarea pancreasului și consumul de alcool a fost menționată primar în an.1878 de către Friedreich N. în „Cyclopedia of the Practice of Medicine”, New York. De la ce nivel alcoolul devine patologic este o problemă în mare măsură individuală. Actualmente nu există criterii universale acceptate privind evaluarea alcoolului ca factor de risc al PC, ce țin de epidemiologia, doza și durata consumului de alcool, tipul de alcool, ce provoacă PC. Studiul lui Dufour ș.a. a dovedit, că PC este asociată cu doza și durata consumului de alcool [86], fiind estimat, că pentru a dezvolta PC simptomatică este necesar un consum de cca 80-150gr/zi de alcool, timp de 6-15 ani. Un consens internațional a definit PCA, bazată pe o anamneză clinică specifică și un consum de ≥ 80 gr./zi de alcool timp de câțiva ani pentru bărbați și mai puțin pentru femei, și modificări specifice la examenul imagistic sau morfologice [21]. La unii pacienți PC poate fi indusă de o cantitate mai mică de alcool. Pentru a defini riscul asociat cu un consum mai mic de alcool, clasificarea M-ANNHEIM a calificat consumul de alcool în: moderat (<20 gr de alcool pur/zi), crescut (20-80 gr alcool pur/zi), excesiv (>80gr alcool pur/zi) [185]. Noțiunea de „băutură standard” diferă în diferite țări: în SUA este de 14-15 gr., în Anglia-de 8 gr., în Japonia-de 19,75 gr. alcool pur, de aceea s-a decis ca o „băutură standard” să fie echivalentă cu 10 gr. alcool (1 pahar cu vin sau bere, ½ pahar cu băutură tare) [86]. În SUA consumul moderat de alcool subînțelege <2 băuturi/zi pentru femei și <3 băuturi /zi pentru bărbați; consumul sever->7 băuturi /săptămână sau 3 ocazional la femei și >14 băuturi/săptămână sau 4 ocazional la bărbați; potatorii bingo->4 băuturi succesive la femei și>5 la bărbați [86, 101].

Prevalența PC la persoanele, care consumă alcool este de cca 4 ori mai mare [37]. Vârsta de vârf la care poate apărea PCA este de 40-60 ani, cu diferență de sex, rasă și plasare geografică. Majoritatea din cei afectați sunt bărbați (70-88%) [73, 144, 234]. Prevalarea bărbaților cu PCA poate fi explicată și prin prevalarea consumului de alcool la bărbați. PCA este de 2-3 ori

mai frecventă la persoanele de culoare decât la persoanele albe (86, 235]. Un studiu danez [105] a evaluat efectul diferitor tipuri de alcool (bere, vin, spirt) și frecvența consumului de alcool (lunar, săptămânal, aproape zilnic) la pacienții cu PC și a confirmat, că riscul de PC crește la creșterea dozei de alcool, un risc mai înalt fiind atestat la consumul de bere (>14/săptămână).

Efectul nociv al alcoolului este cauza a cca 2,5 mln. de decesuri și 69,4 mln. de patologii anual în lume [148], patologiiile ficatului și pancreatita constituind cota parte, 31,5% din morbiditatea și mortalitatea alcool-dependentă. PCA este asociată cu o rată de mortalitate ce atinge cca 50% pe parcursul a 20-25 ani, ca rezultat al malnutriției, infecțiilor severe, diabetului, a altor complicații asociate PC și a patologiiilor provocate de alcool [126]. Un studiu efectuat în Federația Rusă a demonstrat că alcoolul crește mortalitatea prin PC atât a femeilor cât și a bărbaților: o creștere cu 1 litru a consumului total de alcool crește cu 7% rata mortalității la bărbați și cu 2,3% la femei; 63,1% din mortalitatea pancreatică la bărbați și 26,8% la femei poate fi atribuită consumului de alcool [168].

Statistica mondială demonstrează o creștere în ultimii ani a consumului de alcool în țările în curs de dezvoltare, de ex. China, India, ca rezultat al urbanizării rapide și o descreștere în multe țări din Europa și America de Nord [76, 234]. Conform datelor din literatură alcoolul este cea mai des întâlnită cauză a PC, în cca 60-70%: 44,5-50% în SUA [52, 236], 95% în Australia, 45%-67,5% în Japonia [72, 144, 150], 79% în Italia, 78%-Germania, 60%-Cehia, 44%-Danemarca, 68%-Mexico, 90%-Brazilia, 80%-Africa de Sud [86]. Afro-Americanii prezintă un risc specific pentru PCA [86].

În pofida faptului, că alcoolul a fost considerat de-a lungul anilor unul din factorii principali de risc pentru PC, prezintă interes faptul că o majoritate impunătoare a alcoolicilor severi nu prezintă nici o afecțiune pancreatică și doar 3%-10% dezvoltă PC [227]. Acest fapt impune susținerea ipotezei, că PC alcoolic-indusă ar avea o predispunere genetică [17]. Există date certe, că unele mutații genice cresc susceptibilitatea pentru PC în asocierie cu alcoolismul și tabagismul, de ex. varianta C.180T a genei CTSC, care este purtată de cca 10% din caucazieni [110]. Grupul PanEuropean de studiu al PC a demonstrat, că polimorfismele rs10273639 în locusul PRSS1-PRSS2 și rs7057398, rs12688220 în locusul Claudinei-2 (CLDN2-PIPPLY1-MORC4) sunt strict asociate cu riscul de PCA [56]. Polimorfismul în gena ce codifică fucosil-transferaza 2 (FUT 2) și grupa de sânge B sunt asociate nu numai cu un nivel înalt de lipază serică la sănătoși, dar și cu un risc dublu de PCA [223]. Susceptibilitatea pentru PCA este determinată și de polimorfismul alcooldehidrogenazei și aldehiddehidrogenazei [17].

Cercetătorii de la Universitatea Școlii de Medicină din Pittsburgh și alte 25 de centre de sănătate din SUA au demonstrat de ce bărbații potatori severi sunt mai susceptibili pentru PC

decât femeile [227]. Ei au decelat prezența unei variante genice pe cromosomul X, lângă gena Claudin-2 (CLDN2), care este prezentă la 26% bărbați fără pancreatită și la cca 50% bărbați cu PCA. Deoarece femeile au doi cromosomi X, în situația când există mutația respectivă, celălalt cromosom sănătos le protejează de PC, fapt ce le lipsește bărbaților cu un cromosom X modificat genetic și unul Y. Mutația susnumită singură nu dezvoltă PC, doar în condițiile când apar alți factori de risc, de ex. alcoolul, crește susceptibilitatea pentru PC. În situația când 16% din bărbații și 10% din femeile SUA consumă alcool la un nivel înalt, 26% bărbați și 6% femei din rândul lor prezintă risc pentru PC.

S-a confirmat, că pancreasul este mai susceptibil la afectare decât ficatul la un consum cronic de alcool, iar calea proapoptotică de stres al RE are un rol cheie în dezvoltarea și progresarea DZ în acest caz [14].

Alcoolul afectează țesutul pancreatic nemijlocit sau prin intermediul produșilor rezultați din metabolismul său. Efectul alcoolului asupra țesutului pancreatic poate fi explicat prin diferite mecanisme: sensitează celulele acinare către diverși stimuli patologici (ex. către colecistokinină, care induce activarea prematură a zimogenilor, către procarboxipeptidaza A indusă de colecistokinină, către coxsackievirus B3), descrește stabilitatea zimogenilor și a membranelor lizosomale, care, de rând cu creșterea sensibilității către colecistokinină, crește susceptibilitatea pentru activarea patologică enzimatică, stimulează eliberarea de colecistokinină din celulele duodenale, crește activitatea enzimelor pancreatice prin creșterea nivelului de cerulină [86], crește secreția de proteine din celulele acinare și descrește producția de lichid și bicarbonați, produși de celulele epiteliale ductale; viscozitatea crescută a lichidului cauzează obstrucția ductală, atrofie acinară și fibroză, crește sinteza litostatinei S1 anormale, un component major al concremenților pancreatici [144], crește nivelul de glicoproteină-2, ce formează agregate fibrilare în suc pancreatic și provoacă precipitarea de proteine și calciu, stimulează fibroza și crește nivelul de macrophage M2 producătoare de tumori [233], crește tonusul sf. Oddi sau îl micșorează, favorizând refluxul biliar în pancreas [11].

Pancreasul are capacitatea de a metaboliza alcoolul pe calea oxidativă și nonoxidativă, iar metaboliții și produșii secundari afectează celulele acinare și activează celulele stelate. Celulele stelate sunt medietori majori ai fibrozei prin formarea de matrice extracelulară și depozitarea ei în spațiile interstițiale sau în zonele unde celulele acinare au dispărut, sau celulele ductale sunt afectate și induc proliferarea și secreția de colageni fibrilari (colagen I, III, fibronectina) [37]. Alcoolul induce SO în țesutul pancreatic [90]. În cea mai mare parte alcooldehidrogenaza, mai puțin catalaza, metabolizează alcoolul pe cale oxidativă până la acetaldehidă, apoi până la acetat. La creșterea consumului de alcool se include citocromul P-450-E1, la început din ficat, apoi din

pancreas. Ca rezultat al metabolizării oxidative se formează SRO, RL; eliberarea de ioni de hidrogen modifică statutul acido-bazic al celulelor, prin reducerea raportului NAD/NADH și creșterea raportului lactat/piruvat, ce rezultă în alterarea severă a celulelor pancreatice. SO distabilizează granulele zimogene și crește riscul de activare al enzimelor digestive. Un rol important în acest sens îl deține refluxul de bilă, bogat în produse oxidate, RL în ducturile pancreatice, ce influențează afectarea oxidativă. Alcoolul crește nivelul componentelor POL (DAM, glutatiunea). Produsele oxidării lipidice afectează membrana lipidică, ce conduce la fragilitatea lisozomilor și a granulelor zimogene, autodigestie, degranularea mastocitelor, agregarea trombocitelor și afectare inflamatorie severă. Esterii etilici ai acizilor grași, metaboliții nonoxidativi ai alcoolului activează tripsinogenul, distrug membrana celulară, distabilizează membranele lizosomale, induc factorii nucleari-(NF- κ B) și AP-1, care reglează producția de citochine, eliberează acizii grași prin hidrolizarea esterilor etilici ai acizilor grași și afectează mitocondriile, dereglează homeostaza calciului, induc dezvoltarea fibrozei pancreatice. În pofida faptului, că calea nonoxidativă deține o parte minoră a metabolismului alcoolului, produsele acesteia-esterii etilici ai acizilor grași lezează sever celulele pancreatice, fiind sintetizate în pancreas într-o cantitate mult mai mare decât în alte organe [5, 30, 143,144, 190, 210, 231].

Răspunsul defect al proteinelor nepliate (UPR) poate influența efectul patologic al alcoolului asupra pancreasului. În condiții normale UPR are funcția de a proteja proteinele nepliate sau pliate incorect în sinteza, procesarea și transportarea lor, ca răspuns la acțiunea diferitor factori de stres, de ex. alcoolul, tabagismul, și este compus din trei elemente de răspuns ale RE. În situația când există un defect al proteinei-1, care leagă boxa X (X-box binding protein 1-XBP1), aceasta rezultă într-un UPR defect, în dereglarea celorlalte două căi de răspuns ale RE și apoptoza celulelor pancreatice [55, 153]; acest mecanism explică de ce la unii potatori se afectează țesutul pancreatic, iar la alții nu.

Consumul cronic de alcool induce disfuncția celulelor- β prin intermediul nitrării glucokinazei și reglării descendente, fapt ce conduce la dereglarea toleranței la glucoză și creșterea rezistenței la insulină [103]. Merită menționat, că cei care beau zilnic sunt mai afectați decât cei, care consumă alcool intermitent și dau o șansă de recuperare organismului. Alcoolul este admis, în unele limite, ca fiind normal și chiar sănătos. Un studiu multicentric a demonstrat că consumul moderat de alcool (<1 băutură pentru femei și <2 băuturi pentru bărbați) are un efect protectiv pentru PC [190].

Tiamina reprezintă un factor important pentru funcționarea celulelor pancreatice acinare; aceste celule folosesc tiamina prin intermediul transportorilor-1 și-2 de tiamină (THTR-1 și THTR-2), care sunt produse ale genelor SLC19A2 și SLC19A3, respectiv). Expunerea cronică la

alcool reduce expresia THTR-1 și THTR-2 la nivel proteic și RNAm, scade activitatea promotorilor SLC19A2 și SLC19A3 în celulele pancreatice, inhibă semnificativ enzimele ce metabolizează tiamina (tiamin-fosfokinaza și tiamin-pirofosfataza) și a teleporului mitocondrial tiamin-fosfatic în celulele pancreatice [203].

Alcoolul crește nivelul de macrofage M2 producătoare de tumori [233], induce expresia α -TNF, activează factorul nuclear NF- κ B, iar prin intermediul fosfadiitilinozil-3-kinazei (P13K), proteinkinazei B (Akt), κ B kinazei inhibitorie (IKK) conduce la metaplazia celulelor acinare pancreatice [203]. Alcoolul este considerat o cauză de risc pentru CrP [22, 209]. Studiul II de Prevenire al Cancerului (CPS-II) din SUA a demonstrat un risc crescut de CrP la bărbați și femei, la un consum >3-4 băuturi/zi de băuturi tari; în SUA CrP fiind a patra cauză de deces de cancer [71]. Dacă vârsta medie, la care se stabilește diagnosticul de CrP este de cca 72 de ani, atunci la potatorii severi (>3 băuturi/zi) este cu o decadă mai devreme-la 61 de ani; la potatorii de bere această vârstă este mai tânără comparativ cu alte tipuri de alcool, cu toate că ajustarea la cantitatea de alcool consumată nu a demonstrat careva diferențe; la 10 ani de la sistarea consumului de alcool dispare riscul de a dezvolta CrP mai devreme [22]. S-a confirmat un risc de CrP de 4,3 ori mai înalt la potatori severi (≥ 21 băuturi/săptămână) asociat cu tabagismul sever (≥ 20 țigări/zi) [209]. Studii recente sugerează că consumul de alcool în cantitate mare (≥ 5 băuturi /zi) și nu cel în cantitate mică sau ușoară, crește riscul de CrP, prin potențarea efectului altor factori de risc (tabagismul, factori nutriționali) sau poate exercita efecte independente genetice sau epigenetice [60]. Un studiu efectuat în Canada [166] nu a depistat o corelație semnificativă între consumul de alcool și CrP, dar a decelat un risc crescut de două ori pentru CrP la potatorii fumători. Din datele prezentate rezultă, că alcoolul necesită prezența altor cofactori pentru a evoca un răspuns celular, iar factorii genetici și/sau de mediu pot modifica capacitatea de protecție/adaptare a celulelor la expunerea de alcool, fapt ce conduce la apoptoză. Sunt necesare studii mai ample, cu identificarea factorilor de risc genetici și nongenetici, care cresc susceptibilitatea pentru afectarea țesutului pancreatic la administrarea alcoolului.

Tabagismul a fost identificat ca factor de risc important în instalarea și evoluția PC [44, 88, 131, 190], cu o prevalență în creștere în unele țări [88]. Primul studiu, în care tabagismul a fost menționat ca factor de risc pentru PC datează din 1982, fiind efectuat de Yen S., Hsieh C. C. și MacMahon B., rezultatele studiilor ulterioare demonstrând o corelație directă între expunerea cronică la fumul de țigară și afectarea țesutului pancreatic. Tabagismului i-a fost atribuit 25% din riscul pentru PC [234].

Fumul de țigară conține peste 4000 de componente, peste 60 sunt carcinogene și doar 2 din ele au fost studiate mai pe larg în fiziopatologia PC: nicotina și NNK [61, 214]. Nicotina

inhalată se cumulează în intestine și pancreas [44]. Tabagismul, datorită complexității conținuturilor sale, afectează țesutul pancreatic prin diferite căi: nicotina și NKK induc reacțiile inflamatorii, produc tumefierea citoplasmatică, vacuolizarea, formarea de nuclee piknotice și kariorexie în celulele pancreatice exocrine [214], nicotina alterează proteomele celulelor pancreatice, crescând expresia proteinelor implicate în inflamația și fibroza țesutului pancreatic, de ex. proteina precursoră a amiloidului [157], crește nivelul de Ca intracelular prin intermediul receptorului acetilcolinic nicotinic și a izoformei lui α -7, cu activare prematură a tripsinei, vacuolizare și necroză sau apoptoză celulară [120, 214, 232], alterează fluxul de singe în țesutul pancreatic [232], afectează secreția pancreatică, activează prematur zimogenii digestivi [223].

A fost demonstrat, că tabagismul este un factor independent în dezvoltarea atât a PC cât și a pancreatitei acute [18, 120, 130, 234, 235], iar efectul lui ar putea fi sinergic cu cel al alcoolului. Maisonneuve P. ș.a. [130] au confirmat, că tabagismul accelerează pancreatita indusă prin alcool, cuantificată prin prezența calcificărilor și a diabetului.

Nicotina este metabolizată prin intermediul citocromului P450, aldehidoxidazei 1, UDP-glucuroniltransferazelor, monooxidazei 3, ce conține flavină [61]. NKK inițiază procesele inflamatorii în macrofagi prin „bioactivare”, proces, ce subînțelege implicarea citocromului P450 (izoformele 2B6, 3A5, 2A3), induce eliberarea de α -TNF, împiedică sinteza de IL-10, reglează numărul și capacitatea supresivă a $CD4^+$, $CD25^+$, amplifică eliberarea acidului arahidonic prin intermediul fosfolipazei A2-II și A2-IV, inițiind inflamația [214]. Inhalarea fumului de țigară induce dezvoltarea SO, exprimat prin creșterea semnificativă a nivelului activității de Zn/Cu SOD, Glutathionperoxidază, metalotioneină, IL-6 [198].

Tabagismul este un factor de risc independent și semnificativ în dezvoltarea PC și a DZ pancreatogen [88]. Fumătorii fac parte din grupul de risc pentru DZ tip II (50% la bărbați și femei), cu un risc major de a dezvolta complicații micro-și macrovasculare, ca rezultat al efectului metaboliților fumului de țigară în asociere cu inflamația și disfuncția endotelială [88]. Tabagismul crește nivelul de glicemie, dereglează toleranța la glucoză, crește rezistența periferică la insulină, crește nivelul de insulină și peptide C, crește nivelul de catecolamine, hormoni, care reglează nivelul de insulină, ce poate conduce la creșterea rezistenței la insulină. Un studiu efectuat pe populația Japoneză cu DZ tip II a decelat o corelație dependentă de timp și doză între tabagism și sistarea lui și controlul glicemic și rezistența la insulină, exprimată prin creșterea semnificativă progresivă a HbA1c la fumători vs nefumători și o decreștere liniară a HbA1c odată cu creșterea numărului de ani de sistare a tabagismului, rezultate similare fiind obținute și pentru rezistența la insulină, fapt ce sublinează importanța sistării tabagismului în managementul DZ [145].

Tabagismul reprezintă o cauză cunoscută atât pentru PC cât și pentru CrP [150, 216]. Fumătorii au un OR de 2,2 vs 1,2 ex-fumătorii, fapt demonstrat de Consorțiumul Internațional al Cancerului de Pancreas (Panc4) [34]. Fumătorii cu PCE își dublează riscul de a dezvolta CrP [94] până la 80%, micșorând vârsta de instalare până la 20 de ani de la apariția primelor semne de pancreatită [125]. Riscul de CrP descrește treptat la sistarea tabagismului timp de 10-20 ani. Există studii, care au confirmat implicarea unor gene în degradarea carcinogenilor din tutun: variantele genelor CYP1B1-4390-GG și uridine 5'-diphosphoglucuronosiltransferaza reduc riscul de CrP, iar variantele GSTM1 cresc acest risc [93]. Carcinogenii din fumul de țigară și metaboliții lor pot avea efect genetic și epigenetic în geneza tumorilor, prin căi de acțiune multimodale, ce se suprapun [60].

A fost demonstrat, că riscul pentru CrP este mai mare la persoanele nefumătoare expuse la fumul de țigară decât la cei fumători [45]. Dacă CrP, conform Societății Americane de Cancer, este diagnosticat în populația generală la cca 72 ani, atunci la fumătorii severi (>1 pachet/zi)-la 62 ani, iar la potatorii severi (>39 gr/zi)-la 61 ani, cu cca 10 ani mai devreme. Merită menționat faptul, că efectul nociv al tabagismului și alcoolului poate fi reversibil prin sistarea lor; după 10 ani de abținere acești pacienți nu mai prezintă risc de CrP la o vârstă mai tânără [22].

Tabagismul crește riscul de pancreatită acută și recidivări ale PC, este asociat cu fibrozarea țesutului pancreatic, fapt dovedit primar de van Geenen E. și coaut. în 2011 [216]; gradul II-III de fibroză pancreatică totală și intralobulară fiind mai frecvente la fumători vs nefumători (42,9% vs 26,5% și 39,3% vs 15,6%).

Relația interactivă între tabagism și alcool a fost confirmată în multiple studii [22, 37, 60, 71, 130, 138, 190, 209, 232, 235], cu toate că unele dintre ele nu au demonstrat nici o corelație [121]. S-a dovedit, că tabagismul crește de 4 ori riscul de progresie al pancreatitei acute în PC [106]. La pacienții fumători vs nefumători PCA se instalează cu 5 ani mai devreme, cu un risc crescut de 5 ori de a dezvolta calcificări pancreatice și de 2 ori de a dezvolta DZ [130]. În pofida faptului, că fumătorii severi sunt de obicei și potatorii severi, s-a dovedit că tabagismul este un factor de risc independent în PC. Un studiu din 2014 a demonstrat, că tabagismul și nu alcoolul este asociat cu insuficiența pancreatică, calcificări pancreatice și modificări morfologice severe (≥ 7 criterii) [127].

A fost dovedit [169], că fumul de țigară crește riscul complicațiilor în PCA în funcție de IF: la un consum de 15 pachete/an PC s-a instalat mai devreme (36 ani vs 46 ani), iar la un consum de 20 pachete/an la 76% din pacienți s-au depistat calcificări și modificări ductale, fără o diferență statistic semnificativă de pacienții cu un consum de 10 pachete/an. Un studiu efectuat pe populația italiană a decelat asocierea CrP cu fumătorii curenți și un risc crescut odată cu

creșterea numărului de țigări/zi (OR 1,68 vs 2,04=20 țigări/zi), fără o asociere pentru foștii fumători (OR 0,98); un risc de 4,3 ori mai mare la fumătorii severi (≥ 20 țigări/zi) și potătorii severi (≥ 21 băuturi/săptămână) vs cei ce nu au fumat nici o dată și au băut < 7 băuturi/săptămână, fapt ce a confirmat, că alcoolul și tabagismul sunt doi factori independenți în dezvoltarea a cca 1/3 din CrP în populația Italiei [128].

Tabagismul induce exprimarea diferențiată a genelor implicate în funcția exocrină pancreatică [232]. Nicotina în doze mici ($< 100 \mu\text{M}$) augmentează secreția de amilază prin intermediul colecistochininei, iar în doze mari (până la 1 mM)-o reduce, fapt ce rezultă în activarea prematură a enzimelor pancreatice în celulele acinare și autodigestia pancreasului [44].

Studii recente au relatat, că NNK poate induce modificări genice la nivelul celulelor acinare. Expunerea cronică la NNK are un impact negativ asupra parametrilor fiziologici și moleculari de asimilare ai tiaminei, prin scăderea nivelului de expresie al THTR-1, THTR-2 și a activității SLC19A2 și SLC19A3 [209].

În pofida faptului, că efectul nociv al tabagismului și alcoolului asupra țesutului pancreatic a fost confirmat, s-a dovedit că nu fiecare persoană, care folosește alcool sau fumează tutun are pancreasul afectat, fapt ce poate fi explicat, probabil, prin amplificarea efectului acestor factori externi nocivi de către unele modificări genetice. Este regretabil faptul, că efectul tabagismului în dezvoltarea PC este subestimat de clinicieni, în pofida efectului nociv dovedit în fiziopatologia pancreasului. Strategia de prevenire a PC include evitarea tabagismului, a consumului excesiv de alcool și adoptarea unui stil de viață sănătos.

Cca o treime din PC pot fi clasificate ca *PCI* [7, 11, 15, 54, 171]. În India au fost raportate la 41,3% pacienți cu PC, în China-la 73,8% [220]. În cca 48% cazuri a fost demonstrat că *PCI* are la bază modificări genetice [132], cel mai des asociate cu *SPINK1* și *CFTR*. La copii, în lipsa altor factori de risc exogeni, *PCI* este estimată în cca 40-60% în țările Vestice [31].

PAI este o formă de pancreatită cu evoluție severă, insuficient studiată până în prezent; se caracterizează prin creșterea nivelului de autoanticorpi către tripsinogeni, creșterea nivelului de C3_e , IgG4, Ig G în jurul ducturilor pancreatice și a celulelor acinare [37, 102]. Există două tipuri de *PAI*: tip I, numit pancreatită sclerozantă limfo-plasmatică sau *PAI*, care se întâlnește mai des în Asia de Est și se instalează la o vârstă de cca 62 de ani și tipul II, numit *PAI* a ductului central, întâlnit în cca 45% în SUA, afectează persoanele tinere de 40-48 de ani [37, 69, 70, 97]. Pentru tipul I este caracteristic un nivel crescut de IgG4, dezvoltă colangită sclerozantă cu apariția icterului, afectează și regiunea retroperitoneală, aorta, glandele mamare, prostata, iar tipul II s-a dovedit a fi asociat cu multiple mutații genice, printre care *PKHD1*, o genă ce codifică fibrocistina/poliductina (o proteină membranară prezentă în rinichi și pancreas), care modifică

expresia beta-galactozidazei și rezultă în afectarea țesutului pancreatic și formare de chisturi pancreatice, fără afectarea altor organe [37, 58, 97]. Circa 10% din pacienții cu tip I de PAI dezvoltă PC sau litiază pancreatică pe termen lung [146].

Factorii ductului efferent. În mod normal ductul pancreatic principal aderă la ductul comun biliar, apoi ambele se scurg în duoden prin papila duodenală principală. La etapa apariției obstrucției parțiale sau complete, compresiei sau inflamației la nivelul țesutului pancreatic va crește presiunea la nivelul ducturilor aferente cu dilatarea proximală stenozei și atrofia celulelor acinare [37]. Pancreasul anular este rar (5-15 cazuri/100000), fiind factor de risc al PC [211]. Pancreas divizum este o varietate anatomică a ducturilor pancreatice, poate fi prezent în 5-10% din populația sănătoasă și are o evoluție benignă la 95% din purtători, fiind în acelaș timp un factor de risc complex pentru PC în asociere cu alți factori genetici și ambientali; se întâlnește în 9% din cazurile de deces de PC autopsiate [211]. Alte studii au demonstrat, că această anomalie anatomică nu cauzează pancreatită acută sau PC [160]. Un studiu efectuat în 2012 a decelat o frecvență de două ori mai mare a pancreas divizum la pacienții cu mutații PRSS1 sau SPINK1 și de șapte ori mai mare la purtătorii de mutații CFTR vs PCI sau alcoolică [29].

Hiperparatireoidismul este un factor de risc în PC, care este discutat pe larg în literatură și trezește multe controverse în vederea rolului său în patogeneza PC [7, 11, 37]. Hipercalcemia conduce la activarea prematură a enzimelor pancreatice, cu lezarea țesutului pancreatic și dezvoltă PC calcificante cu formarea de calculi în țesutul pancreasului și în ducturile lui (pancreo-litiază) în 3,5-5% cazuri [37].

Procese patologice duodenale (ulcerul duodenal, localizat preponderent postbulbar, diverticulul parapapilar al duodenului, stenoizarea duodenului cu creșterea hipertensiunii în lumenul duodenal și dereglarea fluxului sucului biliar și duodenal) conduc la dezvoltarea PC [7, 11, 15].

Virusii hepatici B și C, mononucleoza infecțioasă, citomegalovirusul, parotita epidemică dezvoltă PC în 15-20% [11]. Deseori PC apare ca complicație a unor invazii cu helminți sau opistorhoză [11, 15].

Dintre factorii importanți endogeni, care provoacă PC face parte *patologia biliară*: colecistita cronică calculoasă, SPCE, sludj-ul biliar, dischineziile căilor biliare, preponderent la femei. Există o corelație între litiază și PC. Microliții (d=1-4m) pot trauma sfincterul Oddi, cu dezvoltarea ulterioară a papilostenozei și a hipertensiunii în sistemul căilor biliare extrahepatice, a refluxului biliaro-pancreatic cu bilă infectată. În hipotonia sfincterului Oddi se dezvoltă refluxul duodeno-pancreatic cu pătrunderea în ducturile pancreatice a sucului duodenal, ce conți-

ne enterokinază, care activează tripsinogenul și alți fermenți proteolitici nemijlocit în țesutul pancreatic, cu autoliza structurilor tisulare [11, 15].

Referitor la efectul *factorului nutrițional* în dezvoltarea PC există puține studii [37, 213]. Studiile experimentale efectuate pe animale au confirmat, că dieta bogată în proteine, carbohidrați și grăsimi stimulează tripsina, amilaza și lipaza pancreatice, iar administrarea dietei sărace în proteine scade nivelul de lipază, cu dezvoltarea atrofiei acinare și lobulare, fapt confirmat și la oameni; la oameni dieta bogată în proteine și grăsimi, dar săracă în carbohidrați stimulează eliberarea de tripsină și amilază interdigestiv și postprandial. Malnutriția conduce la dezvoltarea PC prin asocierea efectului SO cu un nivel scăzut de antioxidanți, care, fiind asociat cu alți factori de risc, declanșează verigile procesului inflamator în pancreas. [213]. Dieta bogată în grăsimi vs dieta normală în grăsimi, este asociată cu o vârstă mai tânără de diagnosticare a PC, cu o durere abdominală continuă. Unele studii au demonstrat, că în malnutriție are loc atrofia pancreasului și nu insuficiența pancreatică, insuficiența pancreatică fiind cauză a malnutriției pacienților cu PC [72]. Dieta bogată în grăsimi și proteine poate conduce la litiază biliară [213], care este o cauză destul de frecventă a PC și a celor acute. Modificarea regimului alimentar cu includerea suficientă a proteinelor, micșorarea lipidelor, în special a celor animaliere, a carbohidraților, includerea legumelor minimizează dezvoltarea pancreatitelor biliare, a infiltrării lipidice a pancreasului, a pancreatitelor ischemice ca rezultat al dislipidemiilor [149]. Predominarea PC la bărbați poate fi explicată și prin unele obiceiuri alimentare, dietă bogată în lipide și proteine.

Există o formă de PC nonalcoolică, depistată primar în Indonezia în 1959, și care se întâlnește mai frecvent în țările slab dezvoltate, numită *PC tropicală*. Mecanismul presupus de dezvoltare ține de alimentația cu casava (manion), o rădăcină dulce, ce conține mulți carbohidrați și puține proteine, dar care este asociată și cu unele mutații genice (SPINK1, PRSS1) [37].

Dislipidemiile reprezintă una din cauzele afectării țesutului pancreatic cu o incidență în creștere în lumea contemporană și pot fi primare și secundare [11, 37]. Hiperdislipidemia primară cu dereglarea homeostazei lipidice (tip I, II B, IV și V după D. Fredrickson) dezvoltă PC prin infiltrarea lipidică a celulelor acinare ale pancreasului, microembolia lipidică a vaselor mici, tromboze vasculare în rezultatul acumulării în exces a acizilor grași în pereții vaselor, prin creșterea concentrației de fosfolipază A₂ în suc pancreatic în cca 1,3-3,8%. La persoanele în vârstă (peste 70 de ani), la care sunt afectate aterosclerotice aorta abdominală și ramurile ei, se poate declanșa forma ischemică de pancreatită [11, 15]. Există dovezi sigure, că obezitatea și măsurile conexe cresc riscul de CrP [94].

Cazurile de pancreatită, induse de *medicamente*, sunt tot mai frecvente în ultimii ani și pot fi explicate prin creșterea nivelului de administrare a lor, uneori necontrolată. Utilizarea de

medicamente pancreatotrope este tot mai frecventă la pacienții cu pancreatită acută și mai rară în cea cronică, fiind asociată în mare parte cu consumul de alcool [28]. Peste 100 de medicamente au fost raportate până în prezent ca fiind cauză a pancreatitei acute [115]. Conform OMS, medicamentele, care provoacă cel mai frecvent pancreatite sunt: agenții anti-HIV, antipsihoticele, azatioprina, mesalazina, estrogenii, sulfanilamidele, statinele, tetraciclinele, valproatul, 6-mercaptopurinele, IEC. Durata necesară de administrare a medicamentelor pentru apariția pancreatitelor sau exacerbarea lor este diferită: azatioprina (în doză de 100-150 mg/zi în decurs de 2-4 săptăm.), furosemida (40-100 mg/zi, 3-5 săptăm.), 6-mercaptopurina (75-125 mg/zi, 2-3 săptăm.), metildofa (500-750 mg/zi, 5-7 zile), estrogenii sintetici (>3 luni), sulfasalazina (2-4 g/zi, 1-2 săptăm.), prednizolona (10-200 mg/zi, 3-7 ani); imunodepresanții, unele antibiotice (tetraciclina, eritromicina, ampicilina, 1-3 zile), izoniazida, antiinflamatoarele nonsteroidiene >2 săptămâni [13, 15]. Și mecanismele de acțiune sunt diferite: 1. efect pancreatotoxic (ex. eritromicina provoacă și spasmul sf. Oddi, hipertensiune intraductală pancreatică), 2. prin mecanisme de idiosincrazie (orice antibiotic), 3. reacții alergice (sulfanilamide, aminosalicilate, tetracicline, metronidazol), 4. formarea în rezultatul metabolismului a unui produs pancreatotrop (ex. ceftriaxona formează sludj biliar) [13]. S-a dovedit, că efectul nociv al unor medicamente asupra pancreasului se datorează unor modificări genetice, de ex. variantele HLA-DQA1–HLA-DRB1 conferă susceptibilitate pentru PC indusă de imunosupresantele tiopurinice (azathioprina sau mercaptopurina) în cca 4% din pacienți, 9% la heterozigoți și 17% homozigoți [83].

Sunt necesare investigații ulterioare ale acțiunii medicamentelor asupra țesutului pancreatic, cu atenționarea medicilor în vederea excluderii administrării lor neraționale, supravegherii pacienților, întru prevenirea și minimalizarea efectelor nocive.

1.3. Relevanța genelor candidate în patogeneza pancreatitei cronice

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 [43, 46, 82, 109, 124, 158, 224].

Cu mai mult de un secol în urmă, în 1896, Chiara H. [43] a emis ipoteza, potrivit căreia pancreatitele ar fi rezultatul activării neadecvate a zimogenilor pancreatici, iar Comfort V. și Steinberg A. în an. 1952, au determinat, că PC poate acumula în familiile selectate, sugerând un fundal genetic [50], dar mecanismul genetic exact, care stă la baza patogenezei PC continuă a fi un mister și până în prezent. În 1996 mai multe grupuri de savanți au trasat simultan o genă pentru PE în brațul lung al cromozomului 7 (7q35): prin analiza legăturilor familiale. Le Bodic ș.a. [112] au reușit cartografierea unui defect genetic pe cromozomul 7q35, care a fost confirmat

ulterior de alte 2 grupuri de cercetători [154, 226]. În acelaș an Whitcomb D.C ș.a. au identificat mutația R117H în exonul 3 al tripsinogenului cationic (PRSS₁) [226], care a fost independent confirmată de Férec C. ș.a. [65], iar a doua mutație a genei PRSS1-N21I a fost localizată în exonul 2 în an. 1997 [77]. În 1998, conform noii clasificări a mutațiilor genice umane, mutațiile R117H și N21I au fost denumite în R122H și N29I [23].

Mutațiile R122H și N29I ale genei PRSS1 au fost apreciate ca fiind cele mai frecvente mutații asociate cu PC în Franța, Germania, Marea Britanie, Japonia, Polonia, Australia, America de Nord [151, 171, 175, 212, 228] și nici un caz de PE nu a fost raportat din Africa [212].

Tripsinogenului îi revine rolul principal în patogeneza pancreatitei umane. Conform studiilor genetice efectuate de Rowen L. ș.a. în 1996 [176] s-a dovedit, că există 8 gene ale tripsinogenului, încorporate în locusul receptorilor beta al celulelor-T sau un grup de gene (TCRB) cartografiate pentru 7q35, T1-T8, iar Pandya A. ș.a. [154] și Whitcomb D. C. ș.a. [226], în acelaș an, au confirmat, că gena ce codifică tripsina-1 este menționată ca serin proteaza 1 (PRSS1), cu localizare pe brațul lung al cromosomului 7:7q35.

Este cunoscut faptul, că sucul pancreatic uman conține 3 izoforme ale tripsinogenului, care sunt codificate de gene separate, PRSS1 (protează, serina, 1; OMIM+276000), PRSS2 (OMIM*601564) și PRSS3 [212]. În baza mobilității lor electroforetice ele sunt numite: tripsinogenul cationic (PRSS1), care reprezintă aproximativ 2/3 din tripsinogenul total, tripsinogenul anionic (PRSS2)-1/3 și mezotripsinogenul (PRSS3) cu mai puțin de 5%. Acești trei tripsinogeni reprezintă 23,1%, 16% și 0,5% din proteinele totale secretoare ale pancreasului [171].

Tripsinogenii sunt sintetizați sub formă de pre-pro-enzime în celulele acinare pancreatice în ribosomii atașați de RE și conțin o peptidă de semnalizare compusă din 15 aminoacizi, urmată de o pro-peptidă constituită din 8 aminoacizi, numită peptida de activare a tripsinogenului (TAP). Peptida de semnalizare este eliminată la intrarea în RE, iar pro-enzimele (zimogenii) sunt ambalate în granule zimogenice și secretate în sucul pancreatic [212]. După activarea în intestinul subțire tripsina convertește alți zimogeni pancreatici, așa ca proelastaza, procarboxipeptidaza, profosfolipaza A în formele lor active. Molecula de tripsină este o serin protează constituită din 2 subunități, unite cu un lanț polipeptidic, numită buclă de autoliză „autolysis loop” [225], ce conține un reziduu de arginină la aminoacidul R122, și care este ținta de atac pentru alte enzime ale tripsinei, fiind capabile de a recunoaște arginina și lizina și a liza succesibilitatea polipeptidică în locul de inserție al acestor aminoacizi. Tripsinogenul cationic uman, precursorul tripsinei, poate fi ușor degradat pentru a proteja pancreasul în condiții patologice amenințătoare, pe când tripsina este foarte rezistentă la degradare. Pentru fiecare formă degradarea este controlată de

două evenimente proteolitice inițiale: scindarea legăturii peptidice Leu81-Glu82 de către CTTC și scindarea legăturii peptidice Arg122-Val123 de către tripsină [205]. Există mutații și la nivelul TAP-K23R (c.68A>G), D22G (c.65A>G), D19A (c.56A>G), care conduc la creșterea autoactivării tripsinogenului cationic [65]. În condiții fiziologice tripsinogenul se autoactivează de către tripsină într-o cantitate neînsemnată, cca 5%, în țesutul pancreatic și în mare parte este activat de către enterochinaza intestinală în duoden, asigurând formarea de tripsină care, fiind o endopeptidază, inițiază activarea altor enzime pancreatice, inclusiv și a tripsinogenului; acesta este un proces fiziologic în duoden, care, dacă se produce excesiv în țesutul pancreatic rezultă în autodigestia lui [70, 99, 122, 171]. Un alt mecanism, paralel cu autoactivarea tripsinogenului, este activarea lui de către catepsina B modificată genetic, o hidrolază lizosomală importantă, care are 25,6 kb și 12 exoni [98]. Activarea prematură a tripsinogenului are loc în compartimente membranare, așa ca veziculele autofagice, unde sunt localizați zimogenii și substanțele lizosomale [180]. Un studiu efectuat în 2010 [221] a relevat, că eliminarea de catepsină L reduce severitatea afectării pancreasului. În cazul apariției disbalanței între catepsina B, care activează tripsinogenul și catepsina L, care scindează tripsina, se produce o disfuncție lizosomală cu dereglarea autofagiei, ce rezultă în acumularea în exces a tripsinei în celulele acinare [81]. Există și alți factori, care pot influența procesul de activare al zimogenilor, de exemplu, izoformele Protein-Kinazei C, responsabilă pentru stimularea activării zimogenilor și a NFκB [179], enzimele neutrofile, refluxul de bilă sau suc pancreatic, dereglarea fluxului în ducturile pancreatice sau inflamația. Mecanismul de acțiune al mutațiilor asociate cu PE implică autoactivarea exagerată a tripsinogenilor mutanți, care rezultă în creșterea nivelului de activitate al tripsinogenului [140, 206].

Studii recente au descoperit, că mutațiile PRSS1 cu o penetranță înaltă alterează reglarea activității și degradarea tripsinogenului cationic și prin intermediul altei enzime, de ex. Chymotripsina C (CTTC) [140, 188]. În condițiile unor situații de risc tripsinogenul cationic poate fi rapid degradat pentru a proteja pancreasul, pe când tripsina este foarte rezistentă la degradare [205]. Apariția mutațiilor la nivelul CTTC conduc la pierderea funcției acestei enzime și creșterea riscului de PC [207]. CTTC este o protează digestivă, sintetizată și secretată de celulele pancreatice ca o proenzimă neactivă (zimogen), devine activă în duoden și protejează de PC prin degradarea tripsinogenului, limitând, astfel, efectul dăunător al activării intrapancreatice a tripsinogenului [208, 238]. CTTC stimulează activarea tripsinogenului prin procesarea peptidei de activare la o forma mai scurtă, care este mai ușor scindată de către tripsină și favorizează degradarea tripsinogenului prin scindarea buclei de legare a Ca [206, 208]. Mutațiile genice asociate cu pancreatita induc rezistența tripsinogenului la degradarea dependentă de CTTC

[206]. Zhou J. și Sahin-Tóth M. [238] au înaintat trei mecanisme, prin intermediul cărora mutațiile CTSC ar putea provoca PC: afectarea tripsinogenului și/sau degradarea tripsinei, dereglarea activării carboxipeptidazei de tip A, inducerea stresului RE. Consorțiul Studiului II Pancreatic din America de Nord, care a durat 12 ani și a fost finalizat în 2015, a descoperit o variantă a genei CTSC (C.180T), despre care se crede că ar fi purtată de cca 10% de caucazieni și care s-a dovedit a fi un factor puternic de risc în pancreatitele asociate cu alcoolul și tabagismul [110]. Geisz A. și coautorii în 2013 [74] au concluzionat, că mutațiile D19A, D22G, K23R și K23_I24insIDK ale tripsinogenului cationic formează un subset mecanic distinct de mutații asociate cu PE, care exercită efectul lor în primul rând prin stimularea directă a autoactivării, independent de CTSC.

Mutația R122H/PRSS₁ este localizată în brațul lung al cromosomului 7 (7q35) și conține două substituții nucleotidice (c.365G>A și c.365-366GC>AT), reprezentate prin tranziția adeninei cu guanina (CGC→CAC); în rezultat are loc substituția argininei cu histidina în poziția 122 (R122H) în succesiunea aminoacidică a enzimei [89]. Această mutație este cauza dezvoltării rezistenței tripsinogenului la hidroliză, creșterea stabilității zimogenice și autoactivării necontrolate în cascadă a tripsinogenului, cu activarea ulterioară de către ultimul a altor proenzime și autoliza țesutului pancreatic [228]. Merită a fi subliniat faptul, că toate mutațiile asociate cu pancreatita sunt grupate în partea N-terminală a moleculei, codificată de exonii 2 și 3 [175, 212]. Mutația N29I/PRSS1 a fost decelată primar în 1997 de către Gorry M. ș.a. [77], dar mecanismul prin intermediul căruia această mutație conduce la dezvoltarea PE rămâne deocumdată incert. Se presupune că ea contribuie la autoactivarea tripsinogenului, dereglând interrelația cu inhibitorul pancreatic de secreție al tripsinei [73] sau împiedică inactivarea tripsinei, prin modificarea structurii tripsinei, diminuând accesibilitatea sectorului inițial al hidrolizei sale [40].

Mutațiile R122H și N29I sunt autosomal-dominante și determină dezvoltarea PE cu o penetranță fenotipică de 80-90% și afectare preponderentă a familiilor de culoare albă [89, 159, 170, 175, 199, 212, 226, 228]. La nivel global PE este asociată cu aceste două mutații ale PRSS1 în cca 90% din familiile afectate, inclusiv cu R122H-65% și N29I- 25% cazuri [140].

Mutația R122C a Arg122, c364C>T, la nivelul exonului 3/PRSS1 a fost descoperită în an. 2001 de grupuri independente de cercetători (Pfützer R.H. ș.a., Simon P. ș.a.) și este autosomal-dominantă în dezvoltarea PE, cu o penetranță mai joasă (40,9-67%) decât mutația R122H [58, 132]. Această mutație blochează complet scindarea de către tripsină la nivelul Arg122 și descrește scindarea de către CTSC la nivelul Leu81; are funcția de a reduce activitatea, autoliza și autoactivarea tripsinogenului prin creșterea stabilității tripsinei [89, 206]. Fenotiparea R122C/PRSS1 este dependentă de gen, 53,8% fiind bărbați și 22,2% femei, vârsta

medie de instalare a simptomelor -23,5 ani, dintre care la 62,5% primele simptome se instalează la $12 \pm 7,6$ ani, iar la 37,5%-la $40 \pm 9,8$ ani. Pacienții, la care primele simptome s-au instalat mai devreme au manifestat inflamație acută, iar cei cu o vârstă mai înaintată-au fost diagnosticați cu PC. Durerea abdominală a fost cel mai frecvent simptom, prezentă la 75% pacienți, calcifierea pancreasului-la 62,5%, modificări ductale-la 62,5%, DZ- la 62,5% la o vârstă medie de 41,4 ani, CrP-la 37,5% [85]. Alt studiu [151] a depistat mutația R122C la un număr aproape identic de bărbați și femei și a descris două peak-uri de instalare a simptomelor: la 11-15 ani și 26-40 ani. Faptul că R122C/PRSS1 are un nivel scăzut de fenotipare a dat naștere teoriei, care ar explica dezvoltarea pancreatitei în rezultatul eliminării mecanismului protectiv tripsin-dependent; expresia fenotipică a mutației R122C fiind similară cu cea a mutației R122H, dar mai puțin severă; conform datelor de literatură se întâlnește mai frecvent la heterozigoți [140]. Variantele genice ale PRSS1 au fost identificate la pacienții cu PE, familială sau sporadică, pe când mutațiile PRSS2 sau PRSS3 nu se întâlnesc în pancreatite [41], iar PRSS2 se presupune a avea un rol protector [229]. S-a demonstrat, că 66%–68% din toți pacienții cu PCE au cel puțin o mutație la nivelul PRSS1 [89, 170]. PE clasică se caracterizează printr-o exprimare fenotipică extrem de variabilă a bolii, iar rezultatele cercetărilor efectuate pe parcursul ultimelor decenii implică un model de moștenire mai complex. Un studiu al datelor colectate de către EUROPAC din 14 țări europene [89] a raportat identificarea a 112 familii cu PE, dintre care 58 (52%) aveau mutația R122H și 24 (21%) mutația N29I, confirmată și prin cercetările efectuate în Japonia [151], mutația R122H/ PRSS1 fiind cea mai frecventă modificare genetică asociată cu PE la nivel mondial. Acelaș studiu a determinat un risc estimat pentru CrP în PCE de 67% (95% CI, 50-82).

Conversia genică este un alt mecanism, care poate provoca apariția maladiilor genetic-determinate și este valabilă și pentru PC în cazul conversiei între 2 gene, care controlează activitatea tripsinogenului. În genele tripsinogenului se repetă des locusurile beta ale receptorilor celulelor-T (TCR-beta), care în cazul conversiei pot genera o largă varietate de gene TCR-beta [66].

Ulterior au fost identificate și alte mutații cu rol în fiziopatologia PC genetic-determinate la pacienții cu sau fără AF de pancreatită (-28delTCC, D19A, D22G, K23R, N29I, N54S, P36R, V39A, G83E, K92N, D100H, L104P, A121T, V123M, C139F, N29T, E79K, R116C, A16V, R122C, C111C, D100H, P36R ș.a.), dar într-un număr mai mic de cazuri, mecanismul lor de acțiune exprimându-se prin creșterea activității tripsinei, prin stimularea autoactivării tripsinogenului și/sau inhibarea degradării tripsinogenului CTRC-dependentă sau pliarea defectuoasă a tripsinogenului, care rezultă în retenție intracelulară și degradare cu dezvoltarea stresului RE [65, 89, 188, 206, 212]. La momentul actual baza de date (www.pancreasgenetics.org) include 64 de

variante PRSS1: 34 variante cu sens greșit, 4-sinonime, 1-nonsense, 1-cu microinserție, 1 genă hibrid, 2 mutații legate cu numărul de copii și 21 variante cu regiuni necodificabile; referitor la semnificația clinică: 25 variante sunt patogene, 14-nepatogene, 4-protectoare și 21 variante (preponderent intronice) au o semnificație necunoscută [209]. Un studiu efectuat în 2014 [188] a decelat 13 mutații rare cu rol în dezvoltarea PC și a dovedit că numai mutația D100H crește autoactivarea tripsinogenului, dar această creștere a fost compensată de o reducere marcată a secreției, alte cinci mutații (p.P36R, p.G83E, p.I88N, p.V123M, p.S124F) au demonstrat o scădere a autoactivării datorată creșterii degradării de către CTTC. Alte cinci mutații au fost manifestate prin secreții reduse sever (p.D100H, p.C139F) sau moderat (p.K92N, p.S124F, p.G208A), iar mutația p.K170E-prin secreție crescută moderat; mutația p.I88N crește intens autoactivarea tripsinogenului, dar este rapid degradată de CTTC; alte trei mutații (p.Q98K, p.T137M, p.S181G) nu au avut modificări fenotipice în raport cu tipul sălbatic al tripsinogenului. Mutația A16V sau IVS 2 +56_60 del CCCAG reprezintă a treia mutație comună după R122H și N29I, fiind depistată predominant la pacienții fără AF de pancreatită [212], este suspectă în cauzarea PAI tip I, cu creșterea nivelului tripsinogenului activat prin intermediul CTTC [69].

Studiul EUROPAC a definit diagnosticul de PE în cazul prezenței de pancreatită la două rude de gradul întâi sau trei sau mai multe rude de gradul doi, în două sau mai multe generații cu PA recurentă și/sau PC, pentru care nu există alți factori de precipitare. Cazurile, în care aceste criterii stricte nu au fost îndeplinite, dar a fost identificat mai mult de un membru afectat, cu preponderență în aceeași generație, au fost clasificate ca PC familială [89]. Cu toate acestea, valoarea de diagnostic a acestei clasificări este discutabilă. PE se manifestă mai des la vârsta de 5-10 ani, cu un debut identic pancreatitei acute: se caracterizează de obicei prin dureri abdominale și dereglări dispeptice, care în timp devin mai frecvente și mai pronunțate, crește gradul de insuficiență funcțională și în final se dezvoltă PC [50, 89, 159]. În pofida faptului că maladia este progresantă, cu complicații dese, ea este diagnosticată tardiv. Consumul regulat de alcoolul și într-o cantitate mai mare, la vârsta de 20-25 ani, prezența tabagismului induc al doilea peak de îmbolnăvire [228] Peste 8-10 ani la 20% bolnavi se dezvoltă DZ, la 15-20% bolnavi-steatoarea marcată. Cu toate că debutul bolii este până la vârsta de 18 ani, manifestarea maladiei poate surveni și la vârsta de 30 ani [159]. Criteriile de diagnostic și tratament ale PCE sunt asemănătoare cu cele ale PC de altă origine, iar evoluția bolii și prognosticul sunt imprevizibile. Riscul de dezvoltare al CrP la pacienții cu PCE este de cca 50 ori mai mare, în special în primii doi ani de la diagnosticare, pe când la pacienții cu PC alcoolică acest risc este de 20 ori mai mare [222]. Prevalența și incidența PE este greu a fi estimată din cauza dificultății efectuării testelor genetice pe scară largă. Un studiu efectuat în Franța [170] pe un lot de 60 200 000 de locuitori a decelat

78 de familii și 200 de persoane, care corespundeau criteriilor caracteristice pentru PE. Testarea genetică a determinat o prevalență a PE de 0,3/100 000. Mutații ale PRSS1 au fost depistate în 2/3 cazuri (R122H 78%, N29I 12%, 10% alte mutații), cu o penetranță de 93%, fără a fi determinate careva diferențe clinice și morfologice în funcție de statutul genetic. În alte studii [111] penetranța estimată a PE a fost mai mică, de cca 80%. A fost demonstrată creșterea riscului de PAI, dar cu recidive mai rare, în prezența mutațiilor PRSS1 [39].

Există o mulțime de factori, care frânează activarea precoce a tripsinogenului și a altor proenzime în țesutul pancreasului la diferite nivele și previn autodigestia parenhimului: formarea de enzime pancreatice în forme biochimice inactive; izolarea în spațiu a proceselor de formare și activare a enzimelor; localizarea enzimelor în granulele zimogene ale acinociților ionilor de Ca, ce asigură stabilitatea tripsinei în formă activă; pe parcursul transportării intracelulare proenzimele sunt ambalate în structuri izolate de membrane fosfolipidice (fenomenul de compartimentare); menținerea concentrației mici în citoplasmă a acinociților ionilor de Ca, ce asigură stabilitatea tripsinei în formă activă; secreția de inhibitor pancreatic al secreției de tripsină (SPINK1/PSTI), care inhibă până la 20% din activitatea tripsinei; CTRC, care degradează tripsina și tripsinogenii; capacitatea de autoliză a enzimelor pancreatice R122H dependente; expulzarea zimogenilor din sistemul ductal în lichidul bogat în bicarbonat de sodiu din intestin; producerea în ficat a α 1-antitripsinei și β 2-macroglobulinei, care leagă enzimele pancreatice în ser și lichidul peritoneal, menținerea pH-ului alcalin în ducturile pancreatice și eliminarea rapidă a zimogenilor și a enzimelor activate prematur din pancreas în duoden ș.a. [11, 99, 122]. În condiții normale, mecanismele de adaptare defensive sunt suficiente pentru a proteja pe deplin celule acinare de activarea inadecvată a zimogenilor digestivi, iar atunci când stimulii depășesc mecanismele compensatorii sau reacțiile de compensare devin insuficiente, survine distrugerea țesutului pancreatic.

Prima mutație, care s-a dovedit a avea rol de protecție în PC în populația Europeană a fost mutația G191R a tripsinogenului anionic, descoperită în 2006 [229] pe un lot de pacienți în număr de 2466, dintre care 1857 cu PCE sau PCI și 6459 persoane de control. S-a demonstrat că această mutație atenuiază activitatea tripsinei intrapancreatice prin introducerea unui site nou triptic, care redă enzimei hipersensibilitate la proteoliza autocatalitică și, astfel, previne PC. Corelația altor variante ale PRSS2 cu PC nu au fost demonstrate. G191R, prezentă la heterozigoți, micșorează de cca trei ori riscul de a dezvolta PC [67]. Cu rol protectiv în PC s-au dovedit a fi și variațiile c.-408C>T, c.40±1G>A, c.111C>A, c.200±1G>A ale PRSS1 [140].

Efectul mutațiilor genei SPINK1 în instalarea PC a fost menționat primar în an. 2000. Ulterior au fost efectuate multiple studii, care au demonstrat asocierea între mutațiile genei

SPINK1 cu PC [11, 17, 37, 39, 42, 84, 122, 134, 182, 183, 193, 220, 239]. Gena ce codifică SPINK1 este situată pe brațul lung al cromosomului 5:5q32, are o lungime de aproximativ 7,5 Kb, 4 exoni și 3 introni [87] și codifică o polipeptidă, alcătuită din 79 de aminoacizi (AF286028), care formează două compartimente. Primul este constituit din 56 de aminoacizi și conține trei legături disulfidice și un site de legătură tripsin-specific, format din Lyz-Ile; al doilea compartiment este o peptidă de semnalizare, ce conține 23 de aminoacizi [218].

Inițial SPINK1 a fost izolată din pancreas [100], apoi identificată în celulele producătoare de mucus ale tractului gastrointestinal și într-un șir de alte țesuturi, inclusiv plămâni, ficat, rinichi, ovare, glande mamare. SPINK1 este sintetizată în celulele acinare ale pancreasului, legată cu enzimele digestive în granule secretorii și este capabilă de a lega serina tripsinei cu lizina centrului său activ pentru a forma un complex stabil în raport de 1:1 [59, 171, 218] și asigură o barieră importantă de apărare împotriva activării premature a tripsinogenului în pancreas [84]. Raportul SPINK1/tripsinogen este de 1/20 și SPINK1 poate bloca doar 20% din activitatea tripsinei. În situația când cantitatea sau activitatea SPINK1 este redusă, tripsinogenul se poate activa prematur în tripsină, cu activarea ulterioară a altor enzime și autoliza țesutului pancreatic [87]. În cazul mutației R122H/PRSS1 tripsina și enzimele asemănătoare tripsinei devin inapte de a liza moleculele de tripsinogen și tripsină și, astfel, SPINK1 rămâne unicul mecanism de inactivare. La bolnavii cu PE PSTI continuă să activeze în regim obișnuit, dar capacitatea sa de blocare devine cert insuficientă și, la acțiunea unui factor provocator (de ex. alcoolul), este posibilă activarea în exces a tripsinogenului în tripsină, care nu poate fi inactivată [11].

Există câteva mutații ale SPINK1, cea mai frecventă fiind N34S (c.101A>G). Ea reprezintă substituția asparaginei cu serina în codonul 34 [59, 164]. În PE N34S a fost decelată în 13% [164]. În PCI instalată precoce N34S a fost estimată în una sau ambele alele la 9,1-40% [59, 132, 164, 158], iar în cele alcoolice-la 12-15% din pacienți [59, 164]. În România frecvența mutației N34S a fost identificată la 5% din pacienții cu PCA și la 1,041% din martori [6].

Incidența mutației N34S este de aproximativ 1-4% în populația generală [24, 158], dintre care aproximativ 1% este heterozigotă pentru N34S [130]. Frecvența mutației N34S este considerabil mai mare în rândul pacienților care dezvoltă pancreatite, iar rata asociației pancreatitei este mai mare în tipul homozigot [87, 164]; penetranța mutației N34S la homozigoți este de minimum 25%; 25-40% din pacienții cu PCI sunt purtători ai N34S în una sau ambele alele [2, 164]. Unele studii nu au depistat mutații ale SPINK1 la persoanele sănătoase [158]. N34S/SPINK1 crește riscul PCA de 5 ori, PCI de 15 ori, PC tropicală- de 19 ori [24].

Prevalența și impactul mutațiilor SPINK1 asupra evoluției clinice și a complicațiilor PC

rămâne incertă. N34S/SPINK1 are o prevalență mai mare la pacienții caucazieni cu PC (69,2%), de 5,4% în PC și cca 37,1 % în PCI [182], în India-42% în PCI și 17% în PCA vs 4% în LC [136]. Mutația SPINK1/N34S predispune la instalarea precoce a PI și la apariția mai frecventă a recidivelor de pancreatită, care ar putea duce în final la insuficiență pancreatică [182]. Vue P. M. ș.a. au demonstrat, că mutațiile CFTR, SPINK1 sau PRSS1 sunt prezente într-o treime din pacienții pediatriei cu pancreatită acută recurentă sau PC în care lipsesc alte cauze [217].

Prezența mutației N34S/SPINK1 crește riscul de PC de 10-15-20 ori [24, 132, 142, 174]. Riscul de a dezvolta PC la purtătorii variantei heterozigote a N34S este de 10 ori mai mare, iar în varianta homozigotă acest risc se dublează [132]. Spectrul și frecvența mutațiilor SPINK1 diferă geografic între diferite populații: IVS 3+2T>C este mai frecventă în populația chineză, pe când N34S este mai frecventă în populația țărilor Vestice [219].

Mutațiile SPINK1 își exercită acțiunea prin diferite mecanisme: M1T, care distruge codonul de start, are o rată de moștenire ereditară dominantă, N34S/SPINK1 este autosomal-recisivă, având un rol preponderent modificator în dezvoltarea PC [225].

Alte mutații ale genei SPINK1, cu rol în fiziopatologia PC, dar mai puțin frecvente decât N34S, au fost decelate ulterior: N55S, D50E, Y54H, R65Q, R67C, G48E, N64D, K66N, R67H, T69I, C79F, S10N, N37S, Q68R, -53C > T, -142T > C, -147A > G, c.87+1G>A, c.194+2T>C, c.56-62T>C, c.88-352A>G, -215G-A și -215 G-T, M1T , ș.a. [2, 35, 84, 164, 239]. SPINK1 este una din cele mai vast studiate gene în PC, cu >100 de variante raportate până în prezent [181], dar a fost demonstrat, că nu toate mutațiile au efect patogen în PC. Există ipoteza, conform căreia, mutațiile Q68R și rs10273639 ar avea un rol protector în dezvoltarea PC [35, 36].

A fost demonstrat faptul, că mutațiile genei SPINK1 diminuează pragul de dezvoltare al PC în prezența altor factori genetici și ambientali, singure nefiind în stare să dezvolte PC, în pofida faptului, că atribuie o susceptibilitate severă genetică față de această patologie [136].

Studii recente au relatat, că PSTI/SPINK1 este implicat, de asemenea, în autoreglarea fagocitozei celulelor acinare, proliferarea și creșterea unei varietăți de patologii celulare [218].

O formă de PC, care poate fi atribuită mutațiilor genei SPINK1 este PC tropicală, des răspândită în țările tropicale în curs de dezvoltare și care poate fi divizată în 2 unități consecutive: pancreatita calcifiantă tropicală și diabetul pancreatic fibrocalculos. Prima formă afectează persoanele tinere, se caracterizează prin dureri abdominale, calcificări pancreatice, insuficiență pancreatică, iar în a doua formă predomină DZ [11, 37].

În pofida faptului că mutația N34S/SPINK1 este unul din cei mai severi predictorii și un factor de risc important în fiziopatologia PC, mecanismul de manifestare fenotipică al bolii în această mutație rămâne a fi incert.

PC reprezintă o parte variabilă a sindromului de FC, cauzat de mutații în CFTR [42, 147], prevalență înaltă a mutațiilor CFTR la pacienții cu PC de diversă etiologie fiind elucidată în multiple studii. FC este o tulburare autosomal-recisivă, ce afectează preponderent caucazienii, cu o incidență de cca 1:3000 de născuți vii, 1 din 25 de persoane din această populație fiind purtători ai mutațiilor CFTR [51]. În 1989 CFTR a fost identificată ca genă de bază, iar în 1998 Sharer ș.a. și Cohn ș.a. au prezentat o asociere de mutații CFTR cu PC [49, 192]. Impactul CFTR continuă a fi discutabil, iar rolul unor variante genice în patogenia PC este evident puternic. Varietatea de tulburări pancreatice în mutațiile acestei gene diferă mult, de la pierderea completă a funcției pancreatice până la o funcție pancreatică normală. Gena ce codifică CFTR este localizată pe brațul lung al cromosomului 7:7q31, se întinde pe cca 250 kb și conține 27 exoni de la perechea de baze 116,907,253 la perechea de baze 117,095,955 [173]. CFTR (cunoscut și ca ABCC7) codifică o proteină transmembranară de pe suprafața majorității celulelor epiteliale și funcționează ca un canal AMF-ciclic, ce permite trecerea anumitor anioni prin peretele celular (Cl^- , HCO_3^- ș.a.) datorită gradientului lor electrochimic [108, 114, 194], fiind în acelaș timp reglator al altor canale ionice, de ex. Canalul epitelial de sodiu (ENaC- epitelial sodium channel) și a unui grup de transportori de bicarbonați (SLC26) [107].

De regulă, CFTR se găsește în celulele epiteliale ale multor organe, inclusiv pulmoni, ficat, pancreas, tractul digestiv, organe reproductive, piele. CFTR transportă în pancreas atât clorurile, cât și bicarbonații, ultimii fiind secretați de către celulele ductale cu ajutorul cotransportatorului de sodiu-bicarbonat (NBS sau NBSn1-A, NBC3, SLCA7) [114]. HCO_3^- este cel mai important ion în secreția ductală pancreatică ; pentru a asigura o digestie normală este necesară prezența lui în lichidul secretat de celulele acinare în concentrație de până la 140 mM [152]. De menționat, că CFTR este un canal reglat anionic, ce se deschide sub influența hormonilor secretați în duoden, a polipeptidei intestinale vasoactive prin creșterea AMF ciclic sau a factorilor, ce cresc nivelul de calciu [68, 114]; reglarea se produce și prin intermediul WNK1, SPAK/OSR1, care inhibă antiporterul clorid-bicarbonat (SLC26a6) [155]. În mod normal, proteina CFTR conduce clorurile și tiocinanurile, încărcate negativ, în afara celulei epiteliale. În rezultat se formează un gradient electric și ionii de sodiu, încărcăți pozitiv, se mișcă în aceeaș direcție ca și clorura, printr-o cale paracelulară, cu ieșirea apei din celulă prin osmoză și formarea unui mucus mai lichid. În cazul mutațiilor la nivelul CFTR are loc reducerea fluxului de lichid pancreatic, cu hiperconcentrare de proteine și blocare a ducturilor pancreatice [37, 42, 47, 107, 108, 174, 187, 224], se formeaza secretii vascoase, cu obturarea bronhiilor, canalelor pancreatice, căilor biliare, canalelor deferente (structuri prin care circula lichidul spermatic). Tabloul clinic ale FC include manifestari pulmonare (inflamații ale cailor respiratorii,

manifestari bronho-obstructive, bronhopneumopatii cronice, bronșiectazii, chisturi, abcese și fibroza țesutului pulmonar, afectarea pulmonară fiind cauza decesului la majoritatea bolnavilor), manifestari digestive (ocluzie intestinală prezentă la 15-20% dintre nou născuți, insuficiență pancreatică), afectarea funcției reproductive.

Rezultatele consorțiului NAPS2 și ale Studiului Pancreatitei Ereditare din Pittsburgh din 2011 au confirmat, că mutația R75Q conduce la dereglarea selectivă a transportului de bicarbonați și, astfel, crește riscul de pancreatite și nu de afecțiuni pulmonare, iar coexistența acestei mutații cu mutații ale SPINK1 crește semnificativ riscul de PI [187].

Studii mai recente au relevat, că canalul CFTR, modificat genetic, nu transportă nici antioxidanți în interiorul celulei, pentru a contracara SO neutrofil-asociat din PC [47], fiind implicat și în transportul de glutatation [177].

La momentul actual sunt cunoscute mai mult de 2000 de mutații ale CFTR [108, 201], dar majoritatea dintre ele au o frecvență <0,1% și nu sunt asociate cu FC [186], iar la >85% dintre ele mecanismul de acțiune nu este cunoscut [64]. Aceste mutații pot fi divizate în 6 clase, bazate pe consecințele funcționale ale polimorfismului asupra funcției de canal: clasele I-III sunt considerate severe, clasa IV-de variabilitate medie, V-VI ușoare [98, 225]. Mutațiile CFTR clasele I-III, ce țin de biosinteza (ex. R1162X, F508del, G551D), procesarea defectivă a proteinelor și reglarea defectivă a canalului se manifestă prin insuficiență pancreatică (>95% cazuri), patologii hepatice (3-5% cazuri), diagnosticare la o vârstă tânără (<1 an), meconium ileus (20%); clasa IV (ex. R117H) afectează conductibilitatea; clasa V (ex. C.3737+12191C→T)-sinteza, stabilitatea proteică; clasa VI-abilitatea CFTR de a regla alte canale și sunt asociate cu insuficiența pancreatică în 70-80% cazuri, diagnosticare după vârsta de 10 ani, cu afecțiuni pulmonare ușoare [64, 98, 137]. S-a dovedit, că genotipurile asociate cu efecte fenotipice ușoare au o șansă mai mare de a cauza pancreatite decât genotipurile cu fenotipare moderat-severă [147]. În 2014 LaRush J. ș.a. în asociere cu Grupul Nord American de Studiu al Pancreasului [109] au demonstrat, că 9 mutații CFTR (R74Q, R75Q, R117H, R170H, L967S, L997F, D1152H, S1235R, D1270N), care dereglează mecanismele de activare WNK1-SPAK, cauzează dereglarea selectivă a canalului ce transportă bicarbonații, astfel, afectând selectiv organele ce utilizează CFTR pentru secreția bicarbonaților (pancreasul, sinusurile nazale, vasul deferent) fără a provoca FC clasică. WNK1 este membră a kinazelor, care servesc ca senzori ai osmolarității, concentrației de cloruri și răspund de activarea kinazelor adiționale legate de canalele ionice, inclusiv și CFTR.

Mutația R117H/CFTR (c.350G>A) se referă la clasa IV, este prezentă în 0,3% din populația caucaziană și se poate manifesta printr-o largă varietate de manifestări clinice, în

funcție de prezența altor variații genetice, de ex. tractul Poly-T, care reprezintă un șir de baze timinice, situate în intronul 8 al genei CFTR (3 forme-5T, 7T, 9T) și tractul TG (3 forme-TG11, TG12, TG13), combinațiile acestor gene rezultând într-o largă varietate de prezentări clinice ale FC [137]. Un studiu a depistat mutația R117H în combinație cu haplotipul IVS8-T5 în 2,3% cazuri de pacienți cu PC și 0,7% în LC (OR=3,49; p=0,0007), iar R117H*T7/T9- în 9 din cele 80 cazuri de mutații severe concurente de FC și nici într-un pacient purtător de FC din LC; asocierea de R117H/CFTR cu N34S/SPINK1 în forma heterozigotă-la 5,5% pacienți cu PC (OR=8,74; p=0,0002) [109].

În FC mutația cea mai frecventă este F508del (clasa II) și reprezintă cca 70% din toate alelele mutante. Se presupune că pacienții cu PC izolată, în absența altor manifestări clinice ale FC, ar putea fi purtători ai mutațiilor mai ușoare, clasa V-VI, în cel puțin o alelă. La secvențierea completă a ADN 60% din pacienții cu PC au fost diagnosticați cu mutații CFTR [32, 142]. Riscul de dezvoltare al PC printre purtătorii heterozigoți de mutații CFTR, indiferent de severitatea mutației, este de cca 3-4 ori mai mare față de populația normală, iar pentru heterozigoții cu mutații severe este de 100 ori mai mare; cca 8% din populația cu mutații ușoare CFTR poartă un risc crescut pentru PC. Populația de culoare albă are o frecvență mai mare (1/30) vs populația Asiatică (1/90) de a fi purtători ai mutațiilor CFTR; în populația albă purtătorii sănătoși de mutații severe CFTR (cca 5%) sunt considerați a fi cu risc crescut de PC [3, 4, 142]. Riscul de a dezvolta PCI crește de 3,7 ori la purtătorii de mutații ale FC și de 37 de ori în prezența unei mutații a FC plus o alelă ușoară în *trans* [48].

Prezintă interes faptul, că evoluția clinică a FC poate fi variabilă la pacienții care poartă aceleași mutații, indicând influența factorilor de mediu și, posibil, a altor modificări genetice. Până în prezent nu sunt cunoscute toate mecanismele care stau la baza dezvoltării PC în mutațiile genei CFTR. Studiarea patologiilor asociate cu mutațiile CFTR este limitată de imposibilitatea investigării complete a secvenței genomice a genei CFTR pe loturi mari de pacienți, deoarece această genă codifică 1480 aminoacizi. Noone P. G. ș.a. au demonstrat, că pacienții cu PI au o probabilitate de 4-6 ori mai mare de a fi purtători de mutații CFTR, comparativ cu populația generală, iar pacienții heterozigoți au un risc de 40 ori mai mare pentru pancreatită [142]. Rozendahl ș.a. au descoperit prezența mutațiilor trans-heterozigote la 6,5% pacienți cu PC și la 0,2% din LC, iar 48,2% din pacienții cu PC au prezentat un substrat genetic [174]. Există dovezi ample, că mutațiile SPINK1 și CFTR sunt puternic asociate cu PCI la pacienții de diferită etnie [72]. De asemenea, persoane diferite, dar cu aceeași mutație pot avea grade de afectare diferite, manifestările FC fiind influențate de interacțiunea altor factori genetici cu factorii de mediu și endogeni.

Majoritatea pacienților, care dezvoltă pancreatite genetic-determinate sunt purtători ai mai multor variante de gene sau suportă interacțiunea epistatică între mai multe gene. Fenomenul de epistasis reprezintă capacitatea unei gene de a influența efectul altei gene [107]. A fost demonstrat un epistasis semnificativ între mutațiile CFTR și SPINK1 [187], un studiu [142] a elucidat că mutațiile SPINK1 crează condiții pentru mutațiile CFTR heterozigote de a afecta pancreasul. Îmbinarea de 2 mutații CFTR și mutația N34S/SPINK1 crește riscul pentru pancreatite de 900 ori [78]. 2 studii efectuate în SUA și Franța, au demonstrat că riscul de PCI crește de 40 ori la pacienții, care au 2 mutații ale genei CFTR, de 14 ori în prezența N34S/SPINK1, de 500 ori la asocierea lor [48]. Studiul efectuat de Schneider A. ș.a. a dovedit, că atât variantele severe cât și cele ușoare „benigne” sau neclasificate ale mutațiilor CFTR pot fi asociate cu pancreatite, în special la pacienții cu mutații SPINK1 [187].

Asocierea mutațiilor CFTR cu PA este incertă, fiind absentă în unele studii [190] și prezentă în 23-40% din pacienții Italiani [162]. Depistarea unei mutații CFTR la un pacient cu PI nu deduce că pacientul are FC. Studiile efectuate până în prezent indică, că mutațiile CFTR singure nu sunt suficiente pentru dezvoltarea PC la majoritatea pacienților și sunt necesare studii suplimentare în elucidarea rolului CFTR în patogeneza PC.

În pofida faptului că există multiple date, care demonstrează, că pacienții cu mutații genice au și un risc relativ estimat crescut pentru CrP [234, 222], un studiu efectuat de Schubert S. ș.a. în 2013 a arătat, că mutațiile PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC nu cresc semnificativ riscul de CrP [189]. Alte studii au constatat riscul crescut considerabil de CrP la pacienții cu mutații PRSS1 și SPINK1, care pot servi drept predictor pentru cancer la pacienții cu PC [170, 219]. De aceea, pacienții cu mutații SPINK1 și PRSS1 ar trebui să evite alți factori de risc, de ex. alcoolul, tabagismul, cu monitorizarea clinică și paraclinică.

O altă cauză de afectare a țesutului pancreatic ar fi mutațiile (>200) în CASR, care este un receptor G-cuplat cu proteina plasmatică legată de membrană, ce crește nivelul AMF-ciclic și activează secreția de bicarbonați prin CFTR, detectând și reglând, astfel, nivelul de Ca extracelular, cu micșorarea concentrației de Ca intraacinar și scăderea riscului de autoactivare al tripsinogenului [98, 107, 220, 235]. Pierderea funcției variantelor CASR, în asociere cu mutațiile SPINK1 sau CFTR, afectează funcția celulelor ductale, iar creșterea funcției mutațiilor CASR, asociată cu PCA, afectează funcția celulelor acinare [224]. Există ipoteza, conform căreia, mutația CASR p.R990G ar facilita fibrozarea țesutului pancreatic prin intermediul unui mecanism neidentificat, care este amplificat de alcool și tabagism [235].

Mutațiile KRAS au rol de driver, în CrP fiind cele mai frecvente [82].

Studiile recente au identificat și alte gene, decât cele implicate în „mecanismul de reglare

intrapancreatică a tripsinei”, polimorfismul cărora este asociat cu pancreatita-Claudina 2 (CLDN2) și Carboxipeptidaza A1 (CPA1) [98]. Claudinele participă în transportul lichidului pancreatic, fiind proteine, care formează joncțiuni strânse între membranele apicale și bazo-laterale ale celulelor endoteliale și determină rezistența transepitelială și selectivitatea ionică; în țesutul pancreatic fiind întâlnite claudinele -1,-2,-3,-4 [113]. Carboxipeptidaza A crește riscul de PC prin implicarea stresului RE, indus de plierea defectuoasă [230].

E necesar a menționa faptul, că pacienții, care au susceptibilitate genetică pentru PC necesită consiliere, care este un proces complex cu asistență medicală, psihologică referitor la diagnostic, posibilele probleme de sănătate în viitor, riscurile de recurență și planificarea familiei [200]. Pentru a indica pacienților simptomatici cu PC testarea genetică pentru PRSS1 și SPINK1 este necesară una din următoarele condiții: 1. Pusee acute inexplicabile de pancreatită acută și AF pozitivă. 2. PC inexplicabilă și AF pozitivă. 3. PC inexplicabilă fără anamneză de AF, după excluderea altor cauze. 4. Episoade inexplicabile de pancreatită în copilărie [175]. Testarea genetică ar trebui efectuată doar la pacienții atent selecționați.

Argumentarea științifică a implicării factorilor genetici în patogeneza PC și numărul mare de pacienți afectați de această patologie explică interesul vădit pentru evaluarea genelor candidate pentru PC în populația heterogenă a RM. Rolul variațiilor genice cunoscute în dezvoltarea PC necesită a fi apreciat în contextul acțiunii factorilor de mediu, metabolici și a altor mutații genice posibile, care pot influența evoluția bolii, iar asocierea acestor factori urmează a fi luată în considerare în identificarea cât mai precoce a persoanelor susceptibile pentru PC, profilaxia, reducerea frecvenței, complicațiilor, elaborarea oportună a tratamentului acestei patologii.

1.4. Rolul stresului oxidativ în fiziopatologia pancreatitei cronice

În ultimele decade o atenție deosebită se acordă SO, argumentat 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, 10, 11, 191, 210, 231]. Termenul de „stres oxidativ” a fost introdus de Sies în 1985 [195] și desemnează totalitatea leziunilor oxidative produse de speciile SRO, reprezintă dezechilibrul dintre prooxidanți și oxidanți, în favoarea primilor, ca urmare a acțiunii exagerate a „agresorului” sau/și reducerii capacității de luptă a „apărătorului”. O altă definiție mai practică a SO a fost dată de Lushchak V. în 2014: „SO este o situație în care starea de echilibru a concentrației de SRO este sporită cronic sau tranzitor și rezultă în perturbarea metabolismului celular și devastarea componentelor celulare” [129]. În funcție de intensitate SO poate fi clasificat în: bazal, de intensitate mică, moderată, înalt [129]. În 1990 Basso D. ș.a. au emis ipoteza hiperproducției SRO în PC [27]. Studiile clinice efectuate pe animale din ultimele

decade au sugerat, că SO cronic are un rol decisiv în fiziopatologia PC și perpetuiază simptomele clinice și histologice (durerea și fibroza-necroza) [30, 210].

Agenții responsabili de producerea SO sunt RL, care pot fi grupați în: specii radical (superoxid, hidroxil, radicalul hidroxil, radicalul peroxil, oxidul nitric, alcoxil, hidroperoxil) și specii neradical (peroxid, acid hipocloros, oxigenul singlet, ozonul, dioxigenul, peroxinitritul ș.a. [5, 96, 129]. Deoarece SRO au o durată scurtă de viață și sunt instabili, identificarea lor este dificilă, de aceea pentru aprecierea SO se determină nivelul unor compuși ai POL. DAM este un produs natural final, format în rezultatul POL, ca urmare a peroxidării acizilor grași polinesaturați și metabolismul acidului arahidonic. Nivelul DAM crește semnificativ odată cu creșterea nivelului de RL și este un indicator în estimarea efectului SO asupra lipidelor [5]. HPL-timpurii, HPL-intermediari și HPL-tardivi sunt produsele intermediare ale POL [10]. Efectele nocive ale SRO sunt exprimate prin: lezarea ADN, ce interesează timina, citozina, adenina, guanina, dezoxiriboza, ca rezultat apar injurii celulare și mutații, care sunt parțial reversibile prin fenomenul de reparație ADN („DNA-repair”); inhibiția activității nucleotid-coenzimei, modificări în starea redox a NADPH, perturbarea enzimelor tiol-dependente; modificarea activității enzimelor și a metabolismului lipidic; modificări ale glicoproteinelor (depolarizarea acidului hialuronic), sintezei proteinelor; creșterea turnoverului, creșterea hidrofobicității, creșterea sensibilității la proteoliză, cross-linkajul și agregarea, fragmentarea; peroxidarea lipidelor, modificări în structura și funcțiile membranelor; alterarea proteinelor membranare și tulburări de transport prin membrană; perturbarea imunității locale, generale; reglarea fibroblastică, cu fibrozarea și lezarea ulterioară a celulelor [1, 4, 5, 10, 25, 30, 80, 129]. SO distabilizează granulele zimogene și crește riscul de activare al enzimelor digestive [25]. Peroxidarea membranelor lipidice este un mecanism important al disfuncției celulare în PC, cauzate de SO. POL este inițiată atunci când RL interacționează cu acizii grași polinesaturați din membranele celulare; aceasta rezultă în reacții în lanț cu formare de hidroperoxizi lipidici. În rezultatul afectării membranei celulare sunt afectate o mulțime de funcții celulare (nu sunt asimilați nutrienții, nu sunt recepționate semnalele de la alte celule ș.a.). Produsele POL alterează fluiditatea membranelor mitocondriale și fragmentarea membranelor lizosomale, induc fragilitatea membranelor lizosomale, iar aceste schimbări pot facilita contactul între enzimele digestive și lizosomale, cu inițierea subsecventă a autodigestiei țesutului pancreatic [143].

Antioxidanții sunt substanțe care au rolul de a menține un nivel constant și redus de RL în organism. SAO este reprezentat de enzime antioxidante, grupate în două seturi: I-ul conține enzime antioxidante primare, care interacționează direct cu SRO (SOD, Catalaza, Glutathion-peroxidaza și alte peroxidaze), grupul II-enzime antioxidante auxiliare sau asociate cu I-ul grup

(GR, glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza, 6-fosfogluconat-dehidrogenaza ș.a). Enzimele antioxidante formează grupul de antioxidanți, cu masă moleculară mare, iar grupul de antioxidanți cu masă moleculară mică este constituit din Vit C, E, carotenoizi, antocianine, glutatation, acidul uric, Zn, Cu, metaloproteine-proteine bogate în cisteină, fixatoare de ioni metalici (Co, Zn, Cd, Cu, Fe), albumina plazmatică, glucoza plazmatică, melatonina, histidina, tiroxina, estrogenii, compușii heminici (hemoglobina, mioglobina), bilirubina și alte componente naturale. Antioxidanții neenzimatici pot fi și de origine sintetică: butilhidroxitoluen, dibunol, fenbutol, β -blocații, acidul α -lipoic, cimetidina, oxipurinolul, manitolul, cofeina, lidocaina, acidul benzoic ș.a. [5, 129]. Glutatiooxidaza, în prezența glutatationului, catalizează transformarea hidroperoxidizilor în hidroxiacizi, fapt ce contribuie la suprimarea acțiunii lor toxice asupra membranelor celulare și preîntâmpină inițierea reacțiilor secundare de oxidare a lipidelor [10]. SOD reprezintă I-a linie de apărare împotriva SRO, este responsabilă de detoxifierea și eliminarea radicalului de superoxidază; Catalaza elimină peroxidul de hidrogen, induce interacțiunea lui cu alcoolul; sistemul Glutatiooxidazelor, care conține mai multe enzime; NADPH și glutatationul antioxidant endogenic elimină speciile peroxidului de hidrogen; antioxidanții exogeni (Vit E, Vit C, β -carotina, seleniul, acidul uric, bilirubina, cisteina), reacționează cu radicalii de oxigen și întrerup ciclul de producție a lor [191]. Se disting două clase mari de compuși cu proprietăți antioxidante: hidrofilii (nonpolari) și hidrofobi (polari). La antioxidanții hidrofobi se referă Vit A, Vit E, flavonoizii, bilirubina, melatonina, ei acționând la nivelul membranelor celulare, protejându-le de POL. Antioxidanții hidrofilii sunt: glutatationul, acidul uric, Vit C, tiolii, proteoglicanii, acidul hialuronic, care reacționează cu oxidanții în citoplasmă și plasma sanguină, protejând proteinele, carbohidrații și materialul nuclear [10].

Conform ipotezei SO în PC are loc blocarea metabolismului în celula acinară, fuzionarea granulelor zimogene și a lizosomilor și activarea intracelulară a enzimelor, se produce POL a membranelor celulare, degenerarea mastocitelor, activarea trombocitelor, a celulelor proinflamatorii și sistemului complementar, creșterea activității citocromului P450, se modifică căile de semnalizare intracelulară [5].

A fost confirmat, că enzimele Fazei I ale citocromului P450 sunt induse de expunerea excesivă la substanțele xenobiotice (alcoolul, tabagismul, toxinele dietetice și ambientale), care depășesc capacitatea Fazei a II-a de conjugare a lor din cauza capacității limitate a glutatationului și, în rezultat, apare un exces atât de metaboliți toxici, cât și RL, iar bioactivarea compușilor, care intră ulterior, poate crește toxicitatea lor. Disbalanța creată depășește capacitatea antioxidantă a organismului, care și așa este afectată și dereglează fiziologia normală a celulelor acinare, iar SRO devin mesageri secundari, ce controlează acinarele pancreatice [30].

SRO pot fi produși atât pe cale endogenă cât și exogenă prin acțiunea unor factori ca: alcoolul, care determină prin oxidare formarea de $O_2^{\cdot -}$, fumul de țigară, agenții poluanți din mediul ambiant, poluanții industriali, gazele de eșapament, unele medicamente, traumatismele.

A fost dovedit, că alcoolul, fiind una din cauzele principale ale PC, induce SO în țesutul pancreatic [5, 62, 75, 90, 103, 129, 191]. Implicarea alcoolului în SO din PC a fost demonstrată pentru prima dată de Norton I. D. ș.a. [143], care au depistat o creștere a DAM la 46% și a glutathionului pancreatic total în 22%, fiind explicat ca un fenomen adaptiv de protecție al pancreasului la SO. La pacienții cu PC cu sindrom dur intens valorile POL (DAM) sunt mai elevate vs pacienții fără sindrom dur sau slab manifest [79]. Alcoolul exercită acțiune nemijlocită asupra pancreasului sau prin intermediul metaboliților rezultați din metabolismul oxidativ și neoxidativ. Sursa principală de SRO în consumul de alcool sunt: lanțul respirator mitocondrial; sistemul oxidativ al citocromului P450 din ficat și pancreas, care include familiile CYP1, CYP2, CYP3, implicate în metabolismul și detoxifierea alcoolului, acizilor grași, colesterolului, steroizilor acizilor biliari; alcoolul susține formarea de xantinoxidază, cu generarea de superoxid și peroxid de hidrogen; macrofagii și neutrofilele activate în exces generează radicali de superoxid și peroxid de hidrogen, care afectează celulele pancreatice prin creșterea nivelului de mieloperoxidază, elastază, proteaze acide, leucotriene, prostaglandine [191]. Etanolul este metabolizat prin intermediul a trei căi: alcooldehidrogenaza, sistemul microsomal de oxidare a etanolului și catalaza, fiecare dintre ele generând SRO. În cea mai mare parte alcooldehidrogenaza, mai puțin catalaza, metabolizează alcoolul pe cale oxidativă până la acetaldehidă, apoi până la acetat. SRO rezultate sunt implicate în inhibiția secreției celulelor acinare și inițiază o cascadă de evenimente celulare în țesutul pancreatic cu afectarea lui.

Fumul de țigară induce un dezechilibru major al balanțelor proteaze/antiproteaze și oxidanți/antioxidanți. Inhalarea fumului de țigară induce dezvoltarea SO implicat în patogeneza PC, exprimat prin creșterea semnificativă a nivelului activității Cu/Zn SOD, Glutathionperoxidazei, metalotioneinei, IL-6 la fumători [198]. Un rol important în afectarea pancreatică îl deține refluxul de bilă, bogat în produse oxidate, RL în ducturile pancreatice, ce influențează afectarea oxidativă [90].

SO induce dezvoltarea PC, preponderent la etapele inițiale, dar și PC, la rândul ei, induce SO prin dezvoltarea insuficienței pancreatice și scăderea nivelului de absorbție a antioxidantilor exogeni [25, 75] și prin DZ pancreatogen. SRO și speciile reactive de nitrogen provoacă disfuncția celulelor- β , cresc rezistența la insulină și dezvoltă DZ. În DZ sursa principală de SO sunt mitocondriile. Studii recente arată, ca DZ tip II și rezistența la insulina se asociază cu o diminua-

re a funcției oxidante mitocondriale în mușchii scheletici, cu generare excesivă de SRO. Hiper-glicemia se asociază cu scăderea expresiei Catalazei, SOD și creșterea producției de peroxid de hidrogen. Mai mult, în acest tip de diabet, mitocondriile sunt mai mici și mai predispuse să producă superoxid. La pacienții diabetici, ca urmare a stărilor de hiperglicemie, se produce o intensificare a agresiunii oxidative prin autooxidarea glucozei, formarea produșilor avansați de glicozilare, a SRO, apărute ca rezultat al acestor procese, se produc disfuncții la nivelul endoteliului, intensificarea proliferării celulelor musculare netede, se dezvoltă micro-și macroangiopatii, care amplifică SO prezent și induc ateroscleroza. Un studiu a demonstrat, ca atât glucoza, cât și acizii grași liberi pot iniția formarea de RL pe calea mecanismelor mitocondriale și a NADPH-oxidazei din mușchi, adipocite, celule beta și alte tipuri de celule [26].

S-a dovedit, că în PC nivelul de SRO și markeri ai lipoperoxidării este mai elevat comparativ cu pancreatita acută, fapt datorat, probabil, expunerii de durată la SO prin utilizarea îndelungată a alcoolului și micșorarea cantității antioxidanților naturali alimentari [5].

Teoria SO este susținută de studiile, care demonstrează că suplimentele antioxidante ameliorează durerea și chiar sistează cascada fibrotică [30, 72, 210]. Primele studii clinice, referitor la evaluarea antioxidanților în tratamentul pancreatitelor acute și cronice, au fost efectuate de Braganza și coaut. la Manchester Royal Infirmary, an. 1990, ulterior efectul benefic al antioxidanților în tratamentul sindromului dolor și SO la pacienții cu PC a fost confirmat în multiple studii [30, 210]. Nu există studii complexe, care să elucideze nivelul produșilor POL și activitatea SAO în faza hexanică și izopropanolică la pacienții cu PC.

Cuantificarea POL/SAO în funcție de etiologia și evoluția PC și mecanismul lor de implicare în diferite forme clinice de PC necesită studiere în continuare.

Analiza surselor bibliografice a confirmat, că PC este o patologie multifactorială, cu o fiziopatologie complexă, impact social sever, iar incidența și prevalența patologiilor pancreasului în populația RM este înaltă și în continuă creștere. Problema de cercetare propusă în studiu rezidă în studierea unui eșantion de pacienți cu diferite forme clinice de PC și persoane sănătoase din populația heterogenă a RM prin analiza manifestărilor clinico-paraclinice, a factorilor potențiali de risc, inclusiv a polimorfismului genetic (R122C/PRSS1, N34S/SPINK1, R117H/CFTR), indicilor de peroxidare lipidică și ai activității antioxidante în fazele hexanică și izopropanolică.

Scopul acestei cercetări constă în studierea particularităților clinico-paraclinice și a statutului genetic în diferite forme clinice de PC pentru evidențierea unor markeri de diagnostic și prognostic ai afecțiunii pancreatice.

Reieșind din scopul studiului, am trasat următoarele obiective:

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

1.5. Concluzii la Capitolul 1

1. PC este o patologie multifactorială, cu implicarea factorilor genetici și nongenetici.
2. SO i se atribuie un rol important în fiziopatologia PC.
3. La momentul actual nu există studii complexe, care ar elucida nivelul produșilor POL și activitatea SAO în fazele hexanică și izopropanolică la pacienții cu PC.
4. Incidența și prevalența PC la nivel mondial sunt în creștere, în pofida succeselor obținute în diagnosticul și tratamentul acestei patologii.
5. Indicii înalți ai incidenței și prevalenței patologiilor pancreasului în populația heterogenă a RM impun sporirea vigilenței medicinei multidisciplinare în vederea studierii mai profunde a factorilor de risc, cu excluderea factorilor modificabili, identificarea persoanelor genetic susceptibile pentru PC, utilizarea metodelor de diagnostic performante și accesibile și 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 caz-control. Numărul necesar de pacienți cu PC pentru lotul de cercetare s-a calculat prin intermediul următoarei formule:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde:

P_0 = probabilitatea de apariție a fenomenului. Conform datelor statistice, proporția pacienților cu PC din numărul total de pacienți cu pancreatită este în mediu de 70% ($P_0=0,70$)

P_1 = proporția pacienților cu PC în lotul de cercetare se determină prin următoarea formula: $P_1 = P_0 \times RP / (1 + P_0 (RP - 1))$, unde $RP=3$, $P_1=0,875$

$P = (P_0 + P_1)/2=0,7875$

Z_{α} – valoare tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 95,0%, atunci coeficientul $Z_{\alpha}=1,96$

Z_{β} – valoare tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 80,0%, atunci coeficientul $Z_{\beta}=0,84$

f = proporția subiecților, care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigației, $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1)

Întroducând datele în formulă am obținut

$$n = \frac{1}{(1-0,1)} \times \frac{2(1,96 + 0,84)^2 \times 0,7875 \times 0,2125}{(0,700 - 0,875)^2} = 95$$

S-a demonstrat, că pentru cercetare sunt necesare două loturi cu raportul de 1.0:1.0.

Studiu efectuat a cuprins 100 de pacienți cu PC (lotul de cercetare), 77 (77%) -internați în SCM „Sf. Arh. Mihail” din Chișinău, în secțiile de gastroenterologie și chirurgie și 23 (23%)- în secția de chirurgie hepatobiliopancreatică a SCR din Chișinău, în perioada anilor mai 2009-iulie 2012. Lotul de control (LC) a inclus 100 de persoane practic sănătoase.

Criterii de includere în studiu: pacienți cooperanți de ambele sexe, acordul pacientului, vârsta >18 ani, prezența criteriilor anamnestice, clinice, paraclinice, specifice PC.

Criterii de excludere din studiu: pacienți cu patologii cronice concomitente decompensate, boli acute extrapancreatice, cancer pancreatic, modificări ischemice pe traseul ECG.

Pentru persoanele incluse în studiu au fost completate protocoale de codificare ale datelor colectate, cu un număr de 390 de parametri unici, care au inclus date anamnestice, clinice, obiec-

tive și paraclinice, elucidate în design-ul studiului (Figura 2.1). La colectarea anamnesticului o deosebită atenție s-a acordat prezenței AF de PC, cu specificarea gradului de rudenie al acestora. Gradul I de rudenie a fost considerat între părinți-copii, gradul II-între frați și surori, bunici-nepoți, gradul III- între străbunici și strănepoți, nepoți de frate/soră, unchi/mătuși, gradul IV-între stră-străbunici și stră-strănepoți, copii ai nepoților de la frate/ soră, veri primari.

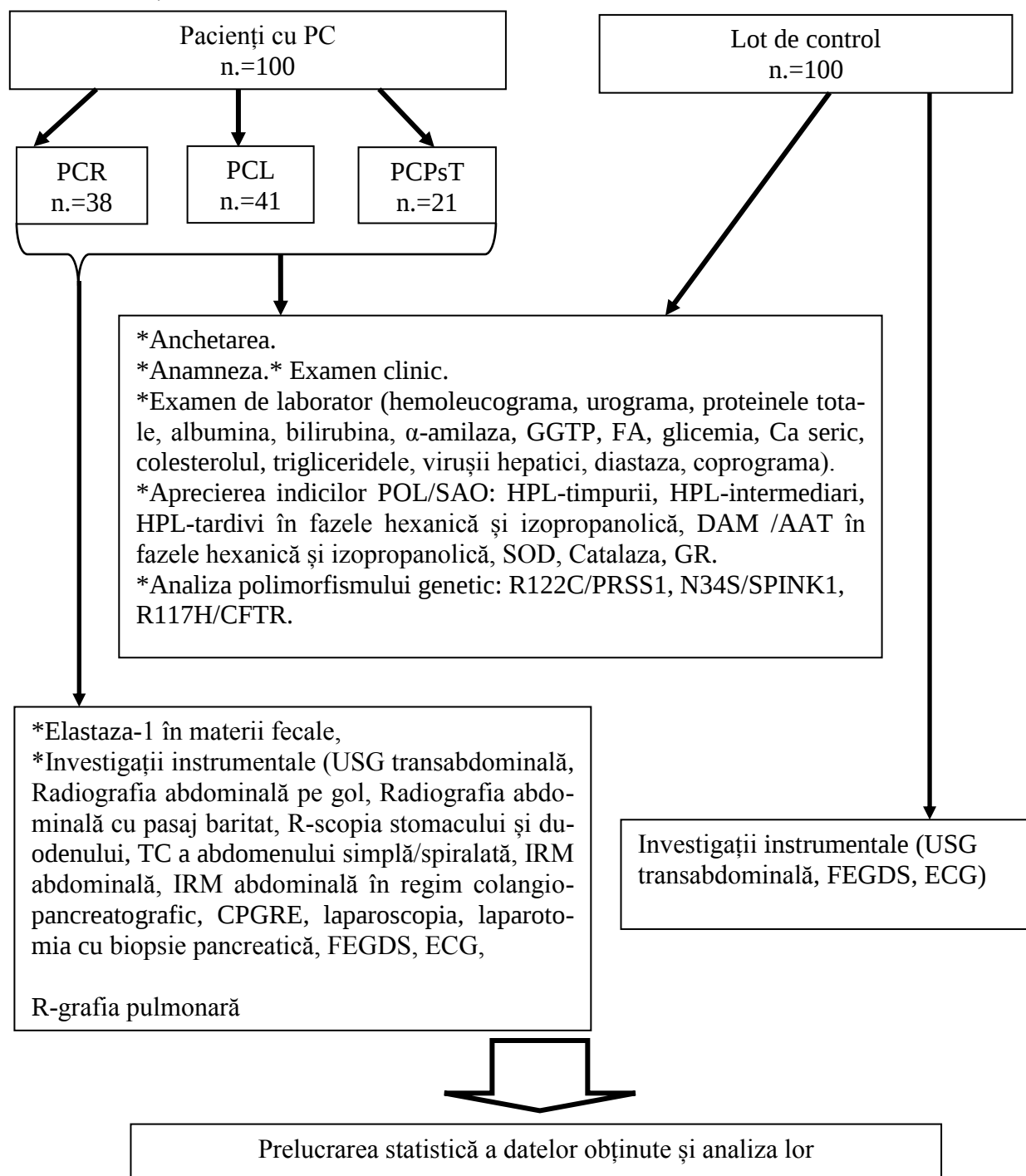


Fig. 2.1.Design-ul studiului

Modificările clinico-paraclinice, specifice PC au fost apreciate în conformitate cu recomandările Societății Europene de Gastroenterologie, Asociației Internaționale de Pancreatologie

și Protocolului Clinic Național [7].

Repartizarea pacienților în 3 subloturi de studiu s-a efectuat în funcție de variantele clinice ale PC, în baza clasificării după Timmerman I. S. din 2007 [16]. Conform particularităților clinice, deosebim PC formă dură cu recidive (PCR), PC pseudotumorală (PCPsT) și PC latentă (PCL). PCPsT se caracterizează prin hipertrofie disarmonioasă a pancreasului, segmentară, cel mai frecvent cefalică, cu semne clinice și paraclinice de compresiune asupra structurilor de vecinătate (duoden, stomac, arbore portal), PCL-printr-o evoluție latentă, sindrom duror practic absent sau slab manifestat, insuficiență exocrină și/sau endocrină [7].

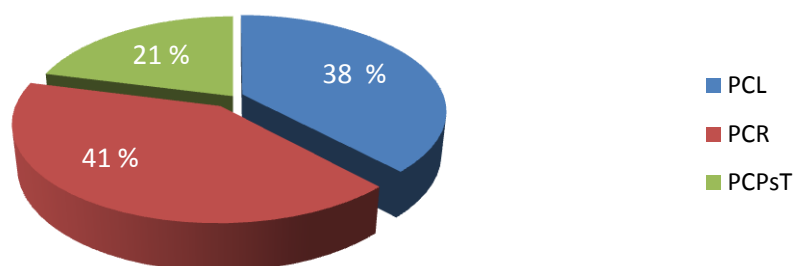


Fig. 2.2. Repartizarea pacienților conform formelor clinice de PC

Din numărul total de pacienți (Figura 2.2), cei cu PCR au constituit 41% (n=41), PCPsT-21% (n=21) și PCL-38% (n=38).

În funcție de gen, grupul de pacienți cu PC a fost alcătuit din 55 bărbați (55%) și 45 femei (45%), LC- din 56 bărbați (56%) și 44 femei (44%), $\chi^2=0,02$, $p>0,05$.

Vârsta medie a pacienților la momentul cercetării a fost de $47,02 \pm 0,93$ (19-59 ani) vs LC- $23,23 \pm 0,49$ ani (19-39 ani). În funcție de vârstă (Figura 2.3) pacienții au fost repartizați în subgrupe, conform recomandărilor OMS [92].

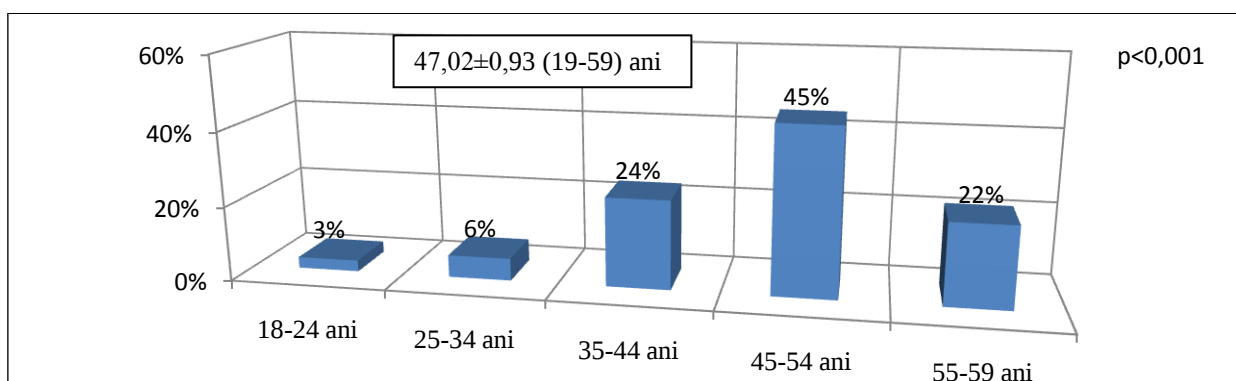


Fig. 2.3. Repartizarea pacienților cu PC după vârstă la momentul cercetării

Datele relevă o frecvență mai înaltă a PC în grupul de vârstă de 45-54 ani-45%; 35-44 ani-24% și 55-59 ani-22%, $\chi^2=152,45$, $p<0,001$.

Luând în considerare faptul, că factorii de risc genetici pot determina un debut al bolii mai precoce, am analizat și vârsta de debut a PC la pacienții studiați. Rezultatele demonstrează o

vârsta medie de debut de $31,67 \pm 0,89$ ani, predominant (45%) la vârsta de 25-34 ani; la 35-44 ani-31%, 45-54 ani și 18-24 ani-10%, <18 ani-7% (Figura 2.4).

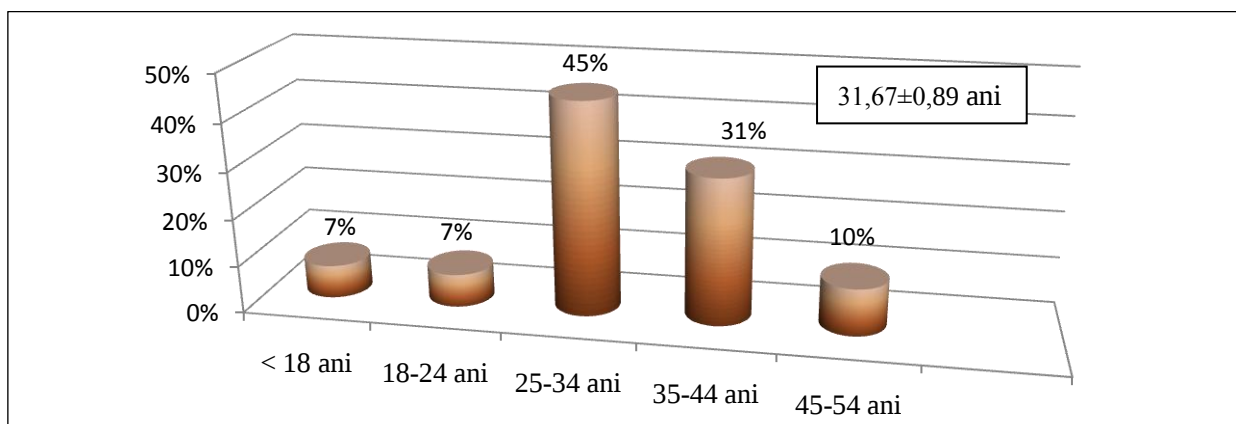


Fig. 2.4. Repartizarea pacienților cu PC după vârsta de debut a bolii

PC a fost diagnosticată la o vârstă medie de $36,49 \pm 0,94$ ani, cu preponderență în grupul de vârstă de 35-44 ani (44%); 25-34 ani-25%, 45-54 ani-24%, <18 ani-4%, 18-24 ani-3% (Figura 2.5).

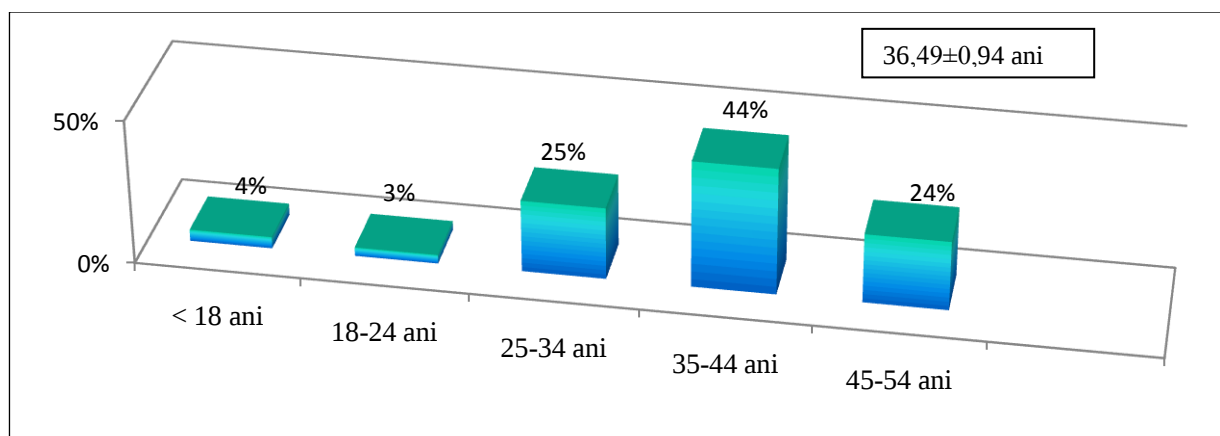


Fig.2.5. Repartizarea pacienților cu PC după vârsta de diagnosticare a bolii

Durata medie a patologiei pancreatice a fost de $15,95 \pm 0,82$ ani, inclusiv o durată < 5 ani- la 8 (8%) pacienți, 5-10 ani-la 21 (21%), >10 ani-la 71 (71%) (Figura 2.6).

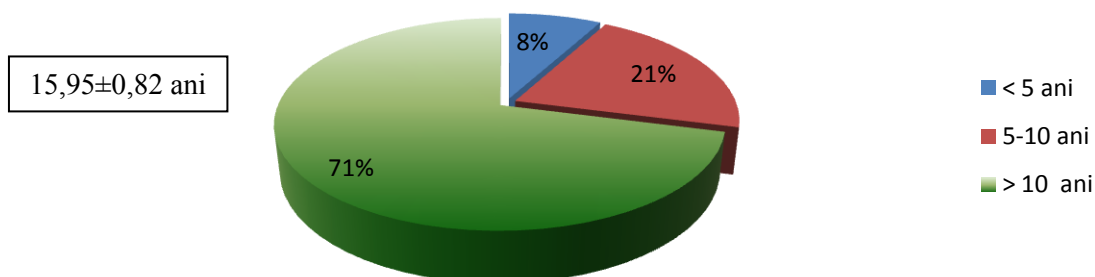


Fig. 2.6. Durata bolii la pacienții cu PC

Perioada medie de timp de la apariția primelor semne clinice până la diagnosticarea PC a fost de $5,06 \pm 0,52$ ani.

A fost calculat IF (pachete/an)=numărul de țigări fumate într-o zi x stagiul fumătorului (ani):20.

S-au determinat datele antropometrice, ce țin de înălțime și masa corporală, pentru calcularea indicelui de masă corporală (IMC) Quetelet (kg/m^2)= $\text{masa (kg)}/\text{înălțimea (m}^2\text{)}$, unde kg reprezintă masa corporală în kilograme și m^2 -pătratul înălțimii în metri.

Pentru confirmarea clinică a PC s-au determinat puncte și zone dureroase, specifice patologiei pancreasului: punctele Desjardins, Mayo-Robson, Gubergriț, Cacia; zonele: coledoco-pancreatică Chauffard, Gubergriț-Sculischi, Mayo-Robson, Zaharin-Ghed. A fost determinat caracterul, localizarea sindromului dolor și iradierea lui.

În scopul evaluării intensității durerii, conform recomandărilor OMS, a fost utilizată Scala Vizuală Analogică (VAS). Pacienții au fost instruiți să indice pe o linie de la 0 la 10 cm nivelul senzației lor dureroase: distanța de la capătul 0 la nivelul indicat reprezintă nivelul analog al durerii lor, care este utilizat ca indice numeric al severității durerii [91]. Durerea indicată în limita valorilor 1-3 cm a fost apreciată ca fiind ușoară, reprezentând pentru pacient o simplă jenă, un disconfort ușor, 4-6 cm-ca durere moderată, cu afectarea capacității de odihnă, de concentrare ș.a.m.d. și 7-10 cm-ca durere severă, insuportabilă.

Consumul de alcool a fost calculat în conformitate cu recomandările clasificării M-ANNHEIM din 2007 [185].

S-au evaluat factorii de risc genetici și nongenetici (ambientali și endogeni) pentru PC în funcție de forma clinică.

2.2. Metode de investigații paraclinice utilizate în studiu

2.2.1. Investigații biologice

Examinarea de laborator a pacienților cu PC și a persoanelor din LC s-a realizat conform design-ului studiului, prin metode unificate.

Hemoleucograma a fost efectuată la analizatorul „PCE-210”, urograma-la analizatorul „Uryxxon^R-500; pentru examinarea sistemului de hemostază a fost folosit analizatorul Trombostat BE, Behnk Electronic; indicele protrombinic determinat după metoda Quick, cu utilizarea reagentului Quick-coag., Canada, iar fibrinogenul-cu folosirea reagentului Dia-Fib, Budapesta; proteinele totale, albuminele, bilirubina, AlAt, AsAt, α -amilaza, lipaza, GGTP, FA, glicemia a jeun au fost determinate la analizatorul automat PROM Selecta. Markerii hepatitelor virale B, C (HBsAg, AntiHBcor sum, AntiHCV, AntiHBsAg, AntiHDV) au fost detectați prin utilizarea metodei de analiză imunoenzimatică-ELISA de generația IV,V.

Funcția exocrină a pancreasului a fost evaluată prin determinarea nivelului de α -amilază, lipază în ser, diastază în urină, elastază-1 în materiile fecale, examenul coprologic al materiilor fecale. Examenul coprologic macro- și microscopice s-a efectuat prin metoda uzuală; pentru depistarea amidonului extra- și intracelular, a florei iodofile a fost utilizată colorarea cu Sol. Lugol, pentru acizii grași-Sol. Albastru de Metilen apoasă 0,5-1,0%, pentru grăsimile neutre, săpunuri-Sol. saturată alcoolică de sudan III. Nivelul de elastaza-1 în materiile fecale a fost determinat prin metoda imunoenzimatică (EIA). Diastaza urinei s-a determinat prin metoda fermentativă, la analizatorul Stat Fax-1904. Funcția endocrină a pancreasului a fost apreciată conform criteriilor OMS, prin determinarea glicemiei *a jeun* și testul oral de toleranță la glucoză (TOTG). Normoglicemie *a jeun* sau bazală este considerat nivelul glucozei în plasma sanguină $<6,1$ mmol/l; glicemie bazală modificată-la o glicemie bazală în plasma de la $>6,1$ la $<6,9$ mmol/l; diagnosticul preventiv de DZ poate fi stabilit la un nivel al glicemiei bazale de $\geq 7,0$ mmol/l, dar necesită confirmare prin determinări repetate ale nivelului de glicemie. Efectuarea TOTG se indică peste 2 ore după încărcarea cu glucoză: toleranță normală la o glicemie plasmatică $<7,8$ mmol/l, scăderea toleranței la glucoză-la o glicemie plasmatică de la $\geq 7,8$ mmol/l-până la $11,1$ mmol/l ; un diagnostic prezumptiv de DZ poate fi stabilit la o glicemie plasmatică $\geq 11,1$ mmol/l, dar necesită confirmare prin investigații ulterioare. Simptome clasice ale hiperglicemiei sunt considerate: poliuria, polidipsia, pierderea ponderală. TOTG este indicat în cazul când glicemia bazală este în normă, dar sunt prezenți factori de risc sau glicemia bazală este mai mare decât norma, dar sub 7 mmol/l; este contraindicat în cazul glicemiei bazale normale constant, a DZ manifest, pe fundalul proceselor inflamatorii, a traumatismelor și intervențiilor chirurgicale [63].

2.2.2. Investigații endoscopice și imagistice

USG transabdominală este metoda cea mai accesibilă, ieftină și inofensivă în diagnosticarea PC și a fost folosită la toate persoanele luate în studiu, cu utilizarea aparatelor „Aloka”, Siemens SI-400”, „SSD 280, SSD-118, SSD 210-DXII ”cu scaning liniar, sectorial și convex, cu frecvența în limitele 35-7 MHz și lungimea de locație de la 8 la 25.

FEGDS a fost efectuată cu ajutorul aparatelor firmei „Olimpus”, Japonia, tip GDB-GV-40, GYF-K2 și GYF-XQ-10, anestezia inelului faringian cu sol. Trimecain de 2%.

CPGRE este metoda standard de aur în diagnosticarea PC, fiind efectuată la 10 pacienți. În realizarea CPGRE s-a utilizat duodenoscopul flexibil cu optică laterală „Olimpus” (Japonia).

Pentru efectuarea TC a abdomenului, simplă, s-a utilizat tomograful „Somaton Emotion-Siemens”, „GE 9000”, iar pentru TC abdominală spiralată-aparatele „Somatom Sensation 64”, Siemens, „Bright speed 16 slices”, „Somatom Emotion DUO” „Aquilon 32”, Toshiba.

Arteriografia abdominală prin TC s-a efectuat la aparatul „Sensation 64”, cu utilizarea substanței de contrast Visipaque 320-100 ml; IRM a abdomenului-la aparatul Magniton-Open „Siemens”.

Pentru excluderea sau confirmarea afectării organelor adiacente pancreasului, care imită tabloul clinic specific pancreatitei, s-au efectuat: FEGDS, ECG, R-grafia pulmonară, Irigoscopia, FCS, s-a studiat și analizat starea altor organe și sisteme: respirator, cardiovascular, urologic, neurologic, la necesitate a fost solicitată consultarea specialiștilor: chirurg, neurolog, cardiolog.

2.2.3. Metode de evaluare ale indicilor peroxidării lipidice și activității antioxidante

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.

Ca specimen a fost folosit sângele venos, în cantitate de 3 ml, care a fost centrifugat, iar plazma obținută a fost investigată instant sau păstrată la-20⁰ C până la utilizare. În calitate de aparat s-a folosit spectrofotometrul CФ-40 (ЛОМО-Россия), cu utilizarea setului standard de reactive IBL (Germania). Producții POL: primari (HPL-timpurii sau diene conjugate), secundari sau intermediari (HPL-intermediari sau triene conjugate) și finali (HPL-tardivi sau baze Schiff), cu înregistrarea separată a lipoperoxizilor în fazele hexanică (peroxidarea compușilor hidrofobi-lipidelor neutre și a altor substanțe hidrofobe) și în faza izopropanolică (peroxidarea fosfolipidelor și a altor compuși hidrofilii) s-au determinat în conformitate cu metoda lui Galactionova L. P. ș.a.; DAM-prin utilizarea procedurii descrise de Livovskaia E. I. ș.a.; dozarea activității antioxidantilor hidrofobi nepolari și hidrofilii polari-conform procedurilor descrise de Kostiu V. A. ș.a. și Livovskaia E. I. ș.a; activitatea SOD-conform procedurilor descrise de Nishikimi M.; activitatea Catalazei-prin procedura descrisă de Koroliuc M. A.; activitatea GR - conform procedurii descrise de Vlasova S. N. (Tabelul A1). Metodele susnumite au fost utilizate în modificarea lui Gudumac V. ș.a. [9].

2.2.4. Metode de determinare ale polimorfismului genetic

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, colectat în eprubete „Eppendorf” în volum de 1,5 ml în prezența a 5 μl de EDTA, care, fiind astfel pregătit, poate fi utilizat instant sau poate fi congelat la -20⁰C pentru păstrare îndelungată. Polimorfismul genelor candidate s-a identificat prin metoda reacției de polimerizare în lanț (*polymerase chain reaction*) și metoda de analiză a lungimii

fragmentelor amplificate și a fragmentelor polimorfe de digestie (*restriction fragment length polymorphism*, RFLP). Reacția de polimerizare în lanț s-a efectuat în următoarele condiții: Soluția tampon:-50 mM tris · HCl, pH 8,0; 100mM NaCl; 0,1 mM EDTA; 1mM DTT; 1% Triton X-100; 30% glicerol; 5 U Tag polimerază.

Amplificarea probelor de ADN uman pentru determinarea polimorfismului genei SPINK1, mutația N34S, cu primerii forward și revers:

-forward N34S 5'-AACCAGGGAGATCTGTGATA-3':

- revers N34S 5' - GTCAGCCACATCAATAGAGG-3'

Amplificarea probelor de ADN uman pentru determinarea polimorfismului genei PRSS1, mutația R122C, cu primerii forward și revers:

- forward R122C 5'- GGTCCTGGGTCTCATACCTT-3'

- revers R122C 5'- GGGTAGGCTTCACACACACTT-3'

Produsele de amplificare se separă în gel de agaroză de 2% și se colorează cu bromură de etidium.

Condiții de amplificare soluție:

pentru o reacție în 30 μl de soluție:

H₂O - 13,8 μl

5x Mix tampon - 6,0 μl

MgCl₂ 25mM - 3,0μl

dNTP (1 mM fiecare) - 3,0 μl

Primer forward -1 μl

Primer revers -1 μl

Tag Polimeraza - 0,2 μl - 1,0 U (5,0 U/μl)

ADN - 2 μg

Condiții de amplificare cicluri:

95 °C - 3 min 1 ciclu

95 °C - 1 min

60 °C - 1 min 35 cicluri

72 °C - 2 min

72 °C - 7 min 1 ciclu

30 °C - 3 min

Master Mix pentru 30 probe de amplificare (soluția se pregătește înainte de folosire la 0°C și se păstrează în baie de gheață): H₂O-414,0 μl; Mix tampon-180.0μl; MgCl₂ 25mM-90,0 μl; dNTP (1 mM fiecare) -90,0 μl; Primer forward - 30 μl; Primer revers-30 μl; Tag Polimeraza- 6,0 μl = 1.0 U (5,0 U/μl).

Tuburile se marchează în prealabil, conform probelor de ADN, care se adăuga în ele.

Soluția Master Mix se repartizează în trei tuburi, marcate în prealabil, în alicote câte 28 μl la 0 °C. În tuburi se introduc câte 2 μg de ADN la 0 °C. Produsele de amplificare se separă în gel de agaroză de 2% și se colorează cu bromură de etidium.

Amplificarea probelor de ADN uman cu primerii pentru determinarea polimorfismului R117H al genei CFTR:

-forward 117H 5'-ACCCGGATAACAAGGAGGAGG-3'

-revers 117H 5'-GGCCTGTGCAAGGAAGTATT-3'

Digestia fragmentelor de ADN amplificate s-a efectuat în următoarele condiții: 10 mM tris · HCl, pH 7,4; 50 mM NaCl; 0,1 mM EDTA; 1 mM DTT; 0,5 mg/ml BSA; 0,1% Triton X-100; 20% Glicerol; 5U Dde → la 37°C pentru 12 ore. Digestia fragmentelor amplificate de ADN cu Mbo I s-a efectuat în următoarele condiții: 10 mM tris · HCl, pH 7,4; 50 mM NaCl; 0,1 mM EDTA; 0,5 mg/ml BSA; 20% Glicerol; 5U Mbo I → la 37°C pentru 12 ore.

Produsul de amplificare (15 μl) se tratează cu enzima de digestie Dde I (2 U/μl) timp de 12 ore la 37 °C. Produsele de digestie se separă în gel de agaroză de 2% și se colorează cu bromură de etidium. Apoi produsul de amplificare (15 μl) se tratează cu enzima de digestie Mbo I (2 U/μl) timp de 12 ore la 37 °C.

Condițiile de amplificare soluție și condițiile de amplificare cicluri sunt identice metodei descrise pentru mutațiile N34S/SPINK1 și R122C/PRSS1.

Master Mix pentru 13 probe de amplificare (soluția se pregătește înainte de folosire la 0 °C și se păstrează în baie de gheață): H₂O -179,4 μl; 5x Mix tampon-78 μl; MgCl₂ 25 mM-39 μl; dNTP (1 mM fiecare)-39 μl; Primer forward-13 μl; Primer revers -13 μl; Tag Polimeraza-2,6 μl (5,0 U/μl).

Tuburile se marchează în prealabil, conform probelor de ADN, care se adaugă în ele.

Soluția Master Mix se repartizează în trei tuburi, marcate în prealabil, în alicote cu un volum de 28 μl la 0°C. În tuburi se introduc câte 2 μg de ADN la 0 °C. Produsul de amplificare (15 μl) se tratează cu enzima de digestie Dde I (2 U/μl) timp de 12 ore la 37 °C.

Soluția tampon pentru reacția de digestie cu Dde I: 6 mM tris HCL, pH 7,9; 6 mM MgCl₂; 50 mM NaCl; 1 mM DTT (ditiotritol).

Produsele de digestie se separă în gel de agaroză de 2% și se colorează cu bromură de etidium.

Soluția Master Mix: H₂O-414,0 μl; Mix tampon-180,0 μl; MgCl₂ 25mM-90,0 μl; dNTP (1mM fiecare)-90,0 μl; Primer forward-30 μl; Primer revers -30μl; Tag Polimeraza -6,0 μl =1,0 U (5,0 U/μl).

Tuburile se marchează în prealabil, conform probelor de ADN, care se adaugă în ele.

Soluția Master Mix se repartizează în trei tuburi, marcate în prealabil, în alicote câte 28 μl la 0 °C. În tuburi se introduc câte 2 μg de ADN la 0 °C. Produsele de amplificare se separă în gel de agaroză de 2% și se colorează cu bromură de etidium.

Soluția Master Mix: MgCl₂ 25mM-150μl; dNTP (1 mM fiecare)-150 μl; Primer forward-50 μl; Primer revers-50 μl; Tag Polimeraza-10 μl (5,0 U/μl)

Tuburile se semnează în prealabil, conform probelor de ADN, care se adaugă în ele.

Soluția Master Mix se repartizează în cinci tuburi semnate în prealabil, în alicote a câte 26,7 μ l la 0 °C. În tuburi se introduc câte 2 μ g de ADN la 0 °C. Produsul de amplificare (15 μ l) se tratează cu enzima de digestie **Mbo I** (2 U/ μ l) timp de 12 ore la 37°C.

Soluția tampon pentru reacția de digestie cu: Mbo I: 6 mM tris HCl, pH 7,5; 6 mM MgCl₂; 50 mM NaCl; 1 mM DTT.

Produsele de digestie se separă în gel de agaroză de 2% și se colorează cu bromură de etidium.

Analiza electroforetică a fragmentelor de ADN s-a efectuat în gel de agaroză. Gelul de agaroză s-a pregătit în felul următor: 2 gr. de agaroză (firma Promega) s-au dizolvat în 98 ml soluție tampon, 20 mM tris acetat, pH 8,0; 0,1 mM EDTA prin încălzire până la fierbere. După răcire până la 50°C soluția de agaroză s-a aranjat în forme speciale și s-a incubat la temperatura mediului ambiant timp de 30 min, după care s-a turnat în forme speciale până la solidificare (30-50 min). Ulterior, în gel de agaroză de 2% în buzunărașe speciale s-au introdus eșantioanele de ADN pentru examinarea electroforetică. După finalizare gelul s-a incubat în soluție de bromură de etidium pentru colorare, apoi s-a examinat sub razele ultraviolete de 305 nm, fiind documentat prin fotografiere.

2.3. Analiza statistică

Analiza statistică s-a realizat 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 statistică 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 χ^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 dispersionale și a procedurii ANOVA (Analysis of Variances). 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.

Prezentarea datelor statistice s-a realizat prin procedee tabelare și grafice cu ajutorul programului Microsoft Excel Worksheet.

2.4. Concluzii la Capitolul 2

1. Cercetarea realizată a inclus 100 de pacienți cu PC, dintre care 55% au fost bărbați, cu o vârstă

medie la momentul cercetării de $47,02 \pm 0,93$ ani.

2. Vârsta medie de debut a bolii s-a stabilit la $31,67 \pm 0,89$ ani, la majoritatea pacienților (45%) patologia debutând la vârsta de 25-34 ani.
3. Perioada medie de timp de la apariția primelor semne clinice până la diagnosticarea PC a fost de $5,06 \pm 0,52$ ani; vârsta medie, la care s-a stabilit diagnosticul de PC, fiind de $36,49 \pm 0,94$ ani.
4. Durata medie a patologiei pancreatice a constituit $15,95 \pm 0,82$ ani, inclusiv o durată < 5 ani (8%), 5-10 ani (21%), > 10 ani (71%).
5. Metodele performante de diagnostic clinic, paraclinic și analiză statistică, utilizate în studiu, au permis cuantificarea factorilor de risc în eșantionul de pacienți cu PC și persoane sănătoase din RM și elaborarea unor criterii de diagnostic și prognostic.

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

Analiza după gen a pacienților incluși în studiu a relevat prevalența bărbaților în grupul de pacienți cu PCPsT-18 (85,71%) vs 3 (14,29%) femei; în PCR-17 (41,46%) vs 24 (58,54%), în PCL raportul a fost aproape identic-20 (52,63%) bărbați și 18 (47,37%) femei, cu o diferență statistică între grupe, $p < 0,01$ (Figura 3.1).

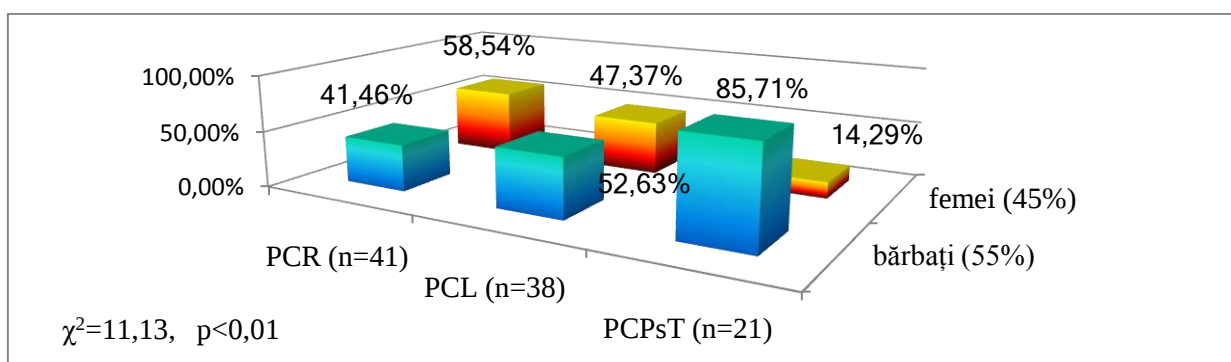


Fig. 3.1. Caracteristica după gen a pacienților cu diferite forme clinice de PC

Vârsta medie la momentul cercetării a fost mai mare la pacienții cu PCL-49,71 $\pm$ 1,21ani (19-59 ani); în PCPsT-47,90 $\pm$ 1,73 (13-59 ani) și PCR-45,54 $\pm$ 1,74 (19-59 ani), fără diferențe statistice semnificative, $p > 0,05$ (Figura 3.2).

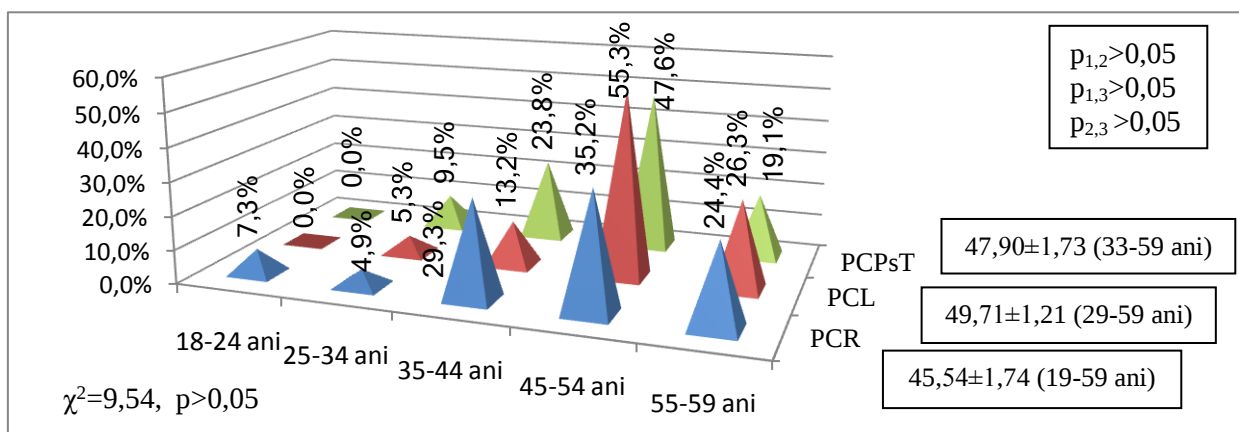


Fig. 3.2. Repartizarea pacienților cu diferite forme clinice de PC după vârsta la momentul cercetării

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

În funcție de vârsta la momentul cercetării pacienții au fost repartizați în subgrupe, conform recomandărilor OMS [132]. Se constată o frecvență mai înaltă a PC în grupul de vârstă 45-54 ani, fără diferențe statistice, $\chi^2=9,54, p > 0,05$ (Figura 3.2). În grupul de pacienți cu PCR

s-au atestat: 14 (35,15%)-cu vârstă 45-54 ani, 12 (29,27%)-35-44 ani, 10 (24,39 %)-55-59 ani, 3 (7,32%)-18-24 ani, 2 (4,88%)-25-34 ani; PCL: 21 (55,26%) cu vârstă 45-54 ani, 10 (26,32%)-55-59 ani, 5 (13,16%)- 35-44 ani, 2 (5,26%) 25-34 ani; PCPsT: 10 (47,62%) pacienți în grupul de vârstă 45-54 ani, 5 (23,81%) -35-44 ani, 4 (19,05%) -55-59 ani, 2 (9,52%)- 25-34 ani.

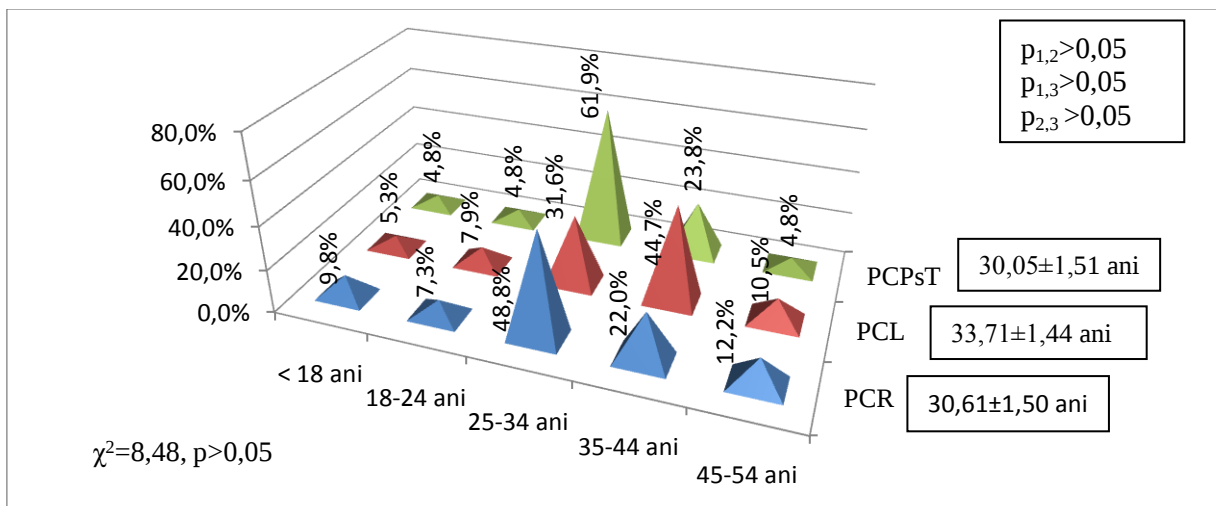


Fig. 3.3. Repartizarea pacienților cu diferite forme clinice de PC după vârsta de debut a bolii

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 debut a bolii a fost mai mică la pacienții cu PCPsT (30.05 ± 1.51 ani); în PCR- 30.61 ± 1.50 ani și PCL - 33.71 ± 1.44 , $p > 0.05$ (Figura 3.3). Evaluarea pacienților după vârsta de debut a bolii a demonstrat, cu preponderență, un debut la vârsta de 25-34 ani pentru pacienții cu PCPsT (61,90%) și PCR (48,78%); PCL a debutat mai frecvent la vârsta de 35-44 ani (44,74%), $\chi^2=8.48$, $p > 0.05$ (Figura 3.3).

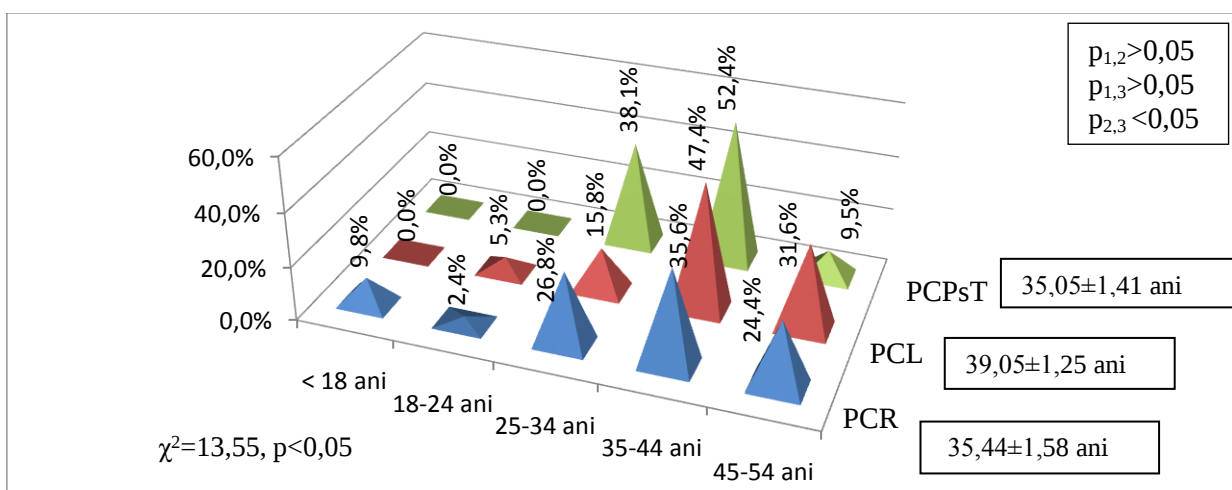


Fig. 3.4. Repartizarea pacienților cu diferite forme clinice de PC după vârsta de diagnosticare a bolii

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

PC este o maladie cu un debut în mare parte lent sau voalată de clinica altor patologii, de aceea deseori este diagnosticată tardiv. Vârsta medie de diagnosticare a bolii (Figura 3.4) a fost mai mare la pacienții cu PCL ($39,05 \pm 1,25$ ani); în PCR- $35,44 \pm 1,58$ ani și PCPsT- $35,05 \pm 1,41$ ani, $p > 0,05$, cel mai frecvent fiind diagnosticată în perioada de vârstă de 35-44 ani: PCPsT-52,38%, PCL-47,37%, PCR-35,59%, $\chi^2 = 13,55$, $p < 0,05$ (Figura 3.4).

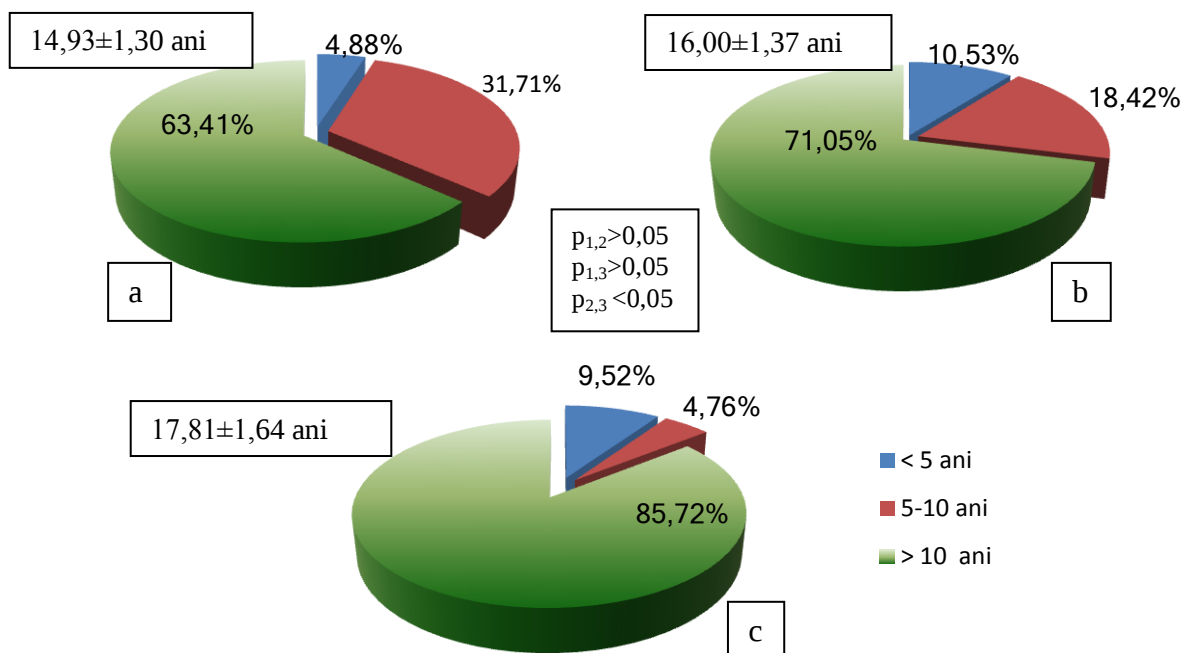


Fig. 3.5. Durata bolii la pacienții cu diferite forme clinice de PC: PCR (a), PCL (b), PCPsT (c)

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

Durata patologiei pancreatice a fost mai mare la pacienții cu PCPsT ($17,81 \pm 1,64$ ani); în PCL- $16,00 \pm 1,37$ ani și PCR- $14,93 \pm 1,30$ ani, $p > 0,05$ (Figura 3.5). În grupul cu PCR au prevalat pacienții cu o durată a bolii >10 ani-26 (63,41%); durată de 5-10 ani-13 (31,71%), <5 ani-2 (4,88%); în grupul cu PCL mai mulți pacienți au remarcat o durată a bolii >10 ani-27 (71,05%); 5-10 ani-7 (18,42%), <5 ani-4 (10,53%); în grupul cu PCPsT-preponderent >10 ani-18 (85,72%), <5 ani-2 (9,52%) pacienți, 5-10 ani-1 (4,76%), $\chi^2 = 6,83$, $p < 0,05$.

Perioada de timp de la apariția primelor semne clinice până la diagnosticarea PC a fost mai lungă la pacienții cu PCL, fiind în medie de $5,34 \pm 0,90$ ani, și depășind de 1,11 ori PCR ($4,83 \pm 0,73$) și de 1,07 ori PCPsT ($5,00 \pm 0,42$ ani), $p > 0,05$.

Debutul PC (Figura 3.6) a fost în mare parte insidios, cu apariția semnelor clinice specifice PC, dar care au fost în mare parte neglijate inițial de pacienți. Debutul acut a fost relatat mai frecvent de pacienții cu PCPsT (42,86%); în PCR-la 13 (31,71%) și PCL-9 (23,68%); debutul lent a predominat în PCL (76,32%), fiind remarcat în PCR-de 28 (68,29%) și PCPsT-12 (57,14%) pacienți.

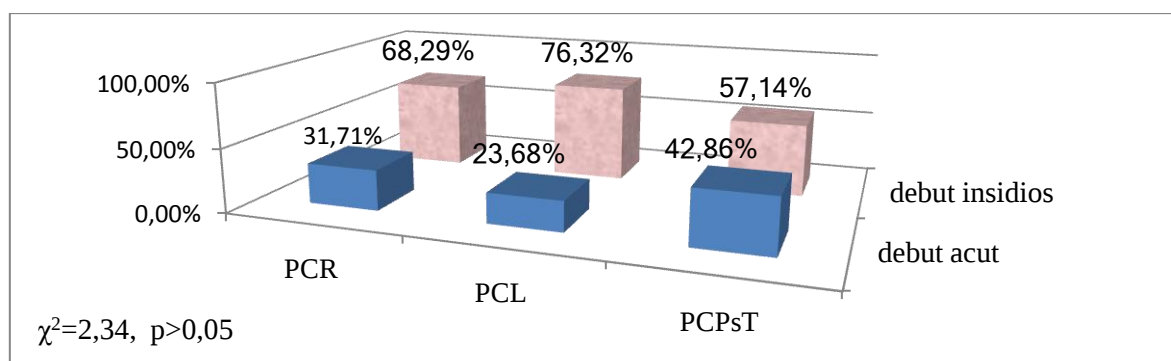


Fig. 3.6. Caracteristica după debut a diferitor forme clinice de PC

Puseele de pancreatită acută, care au precedat stabilirea diagnosticului de PC au fost mai frecvente în lotul de pacienți cu PCPsT- $0,81\pm 0,11$, comparativ cu $0,44\pm 0,09$ la pacienții cu PCR și $0,29\pm 0,09$ cu PCL, cu o diferență statistic semnificativă între PCPsT și PCR- $p<0,05$ și PCPsT și PCL- $p<0,001$. Puseele de pancreatită acută, menționate după stabilirea diagnosticului de PC au fost, la fel, mai frecvente în lotul de pacienți cu PCPsT- $3,48\pm 0,58$ vs $1,15\pm 0,35$ în PCR și $0,40\pm 0,23$ în PCL, cu o diferență statistic semnificativă între PCPsT și PCR- $p<0,01$, și PCPsT și PCL- $p<0,001$ (Tabelul 3.1). 1 pacient din lotul cu PCR a remarcat 17 pusee de pancreatită acută, cu internare în staționar, 14 dintre ele fiind tratate prin intermediul CPGRE.

Tabelul 3.1. Caracteristica puseelor de pancreatită acută la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Indicele evaluat	PCR ⁽¹⁾ M±ES	PCL ⁽²⁾ M± ES	PCPsT ⁽³⁾ M±ES	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{2,3}
<i>Pusee de pancreatită acută, care au precedat d-cul de PC, n.</i>	0,44±0,09	0,29±0,09	0,81±0,11	>0,05	<0,05	<0,001
<i>Pusee de pancreatită acută, după diagnosti-carea PC, n.</i>	1,15±0,35	0,40±0,23	3,48±0,58	>0,05	<0,01	<0,001

Legendă : p_{1,2}. diferențe statistice între pacienții cu PCR și PCL
p_{1,3}. diferențe statistice între pacienții cu PCR și PCPsT
p_{2,3}. diferențe statistice 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 (40%); intelectuali-32 (32%), persoane neangajate-21 (21%), iar în funcție de forma clinică de PC s-a confirmat o frecvență mai înaltă a PCPsT la persoanele angajate în activitatea fizică-13 (61,90%); neangajați-6 (28,57%), intelectuali-2 (9,52%); PCR-cu aceeași frecvență la intelectuali și la cei angajați în activitatea fizică-câte 13 (31,71%), pensionari-4 (9,76%); PCL-predominant la intelectuali-17 (44,74%), angajați în activitatea fizică-14 (36,84%) și neangajați-6 (15,79%) (Figura 3.7).

Din sindroamele clinice (Figura 3.8) cel mai frecvent au fost remarcate sindromul dolo și manifestările insuficienței exocrine pancreatice-la 100% pacienți, $p<0,001$.

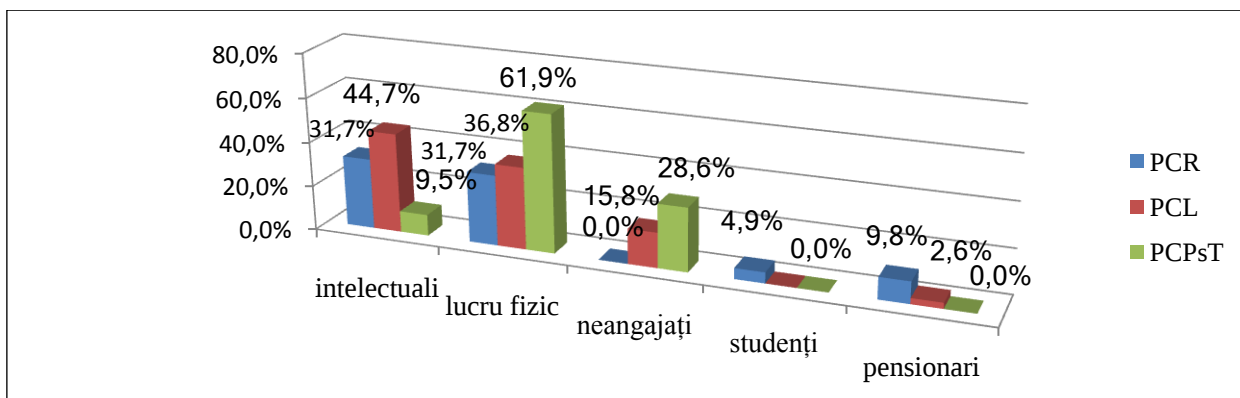


Fig. 3.7. Activitatea profesională a pacienților cu diferite forme clinice de PC

Sindromul dispeptic atestat la 37 (97,37%) pacienți cu PCL, 39 (95,24%) cu PCR, 20 (95,24%) cu PCPsT, $\chi^2=0,30$, $p>0,05$; pierderea ponderală-preponderent în PCPsT-20 (95,74%), 21 (51,22%) în PCR și 12 (31,58%), PCL- $\chi^2=22,09$, $p<0,001$; manifestări ale sindromului endocrin-prioritar la pacienții cu PCL-26 (68,42%); în PCPsT-7 (33,33%) și PCR-8 (19,51%), $\chi^2=20,15$, $p<0,001$; sindromul alergic: la pacienții cu PCR-6 (14,63%) și PCL-5 (13,16%), $\chi^2=5,89$, $p>0,05$.

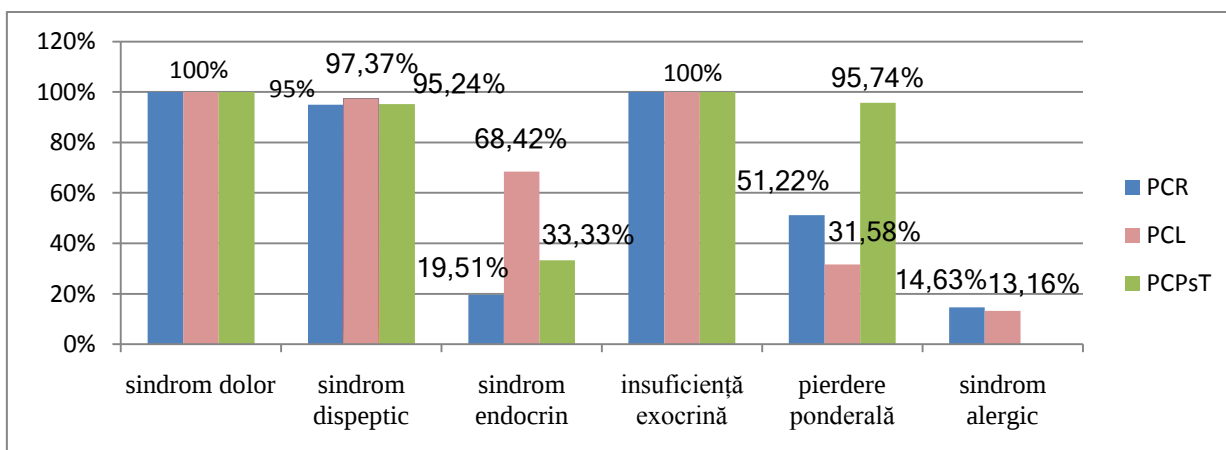


Fig. 3.8. Sindroamele clinice prezente la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Durerea, conform scalei VAS, a fost apreciată ca fiind ușoară (1-3 puncte) cu precădere la pacienții cu PCL-la 36 (94,74%) și un pacient (4,76%) cu PCPsT; medie (4-6 puncte), preponderent la pacienții cu PCR-5 (12,20%); 1 (2,63%) cu PCL și 1 (4,76 %) cu PCPsT; severă (7-10 puncte) la pacienții cu PCPsT-19 (90,48%) și PCR -36 (87,80%), $\chi^2=90,57$, cu o diferență statistic semnificativă între grupe, $p<0,001$ (Figura 3.9). Valoarea medie a durerii, conform scalei VAS, a fost de $62,26 \pm 3,00$ mm și s-a deosebit statistic semnificativ între grupele de pacienți: în PCPsT- $90,62 \pm 1,15$ mm, PCR- $81,02 \pm 1,41$ mm, PCL- $26,34 \pm 1,88$ mm, $p<0,001$ (Figura 3.9).

La pacienții cu PCL durerea (Tabelul 3.2) s-a apreciat sub formă de discomfort-la 16 (42,11%), sâcâitoare-la 22 (57,89%); în PCPsT-la 16 (76,19%) pronunțată, 4 (19,05%)-arzătoare, 1 (4,76%)-violentă; la pacienții cu PCR-arzătoare la 18 (43,90%), pronunțată-la 7 (17,97%), sur-

dă, sâcâitoare-la 16 (39,02%), diferența între grupele de pacienți fiind statistic semnificativă, $p < 0,001$. Durere permanentă, continuă, cu intensificări periodice a fost stabilită preponderent la pacienții cu PCPsT- 95,24%; intermitentă, de lungă durată în PCR-46,34%, $p < 0,001$.

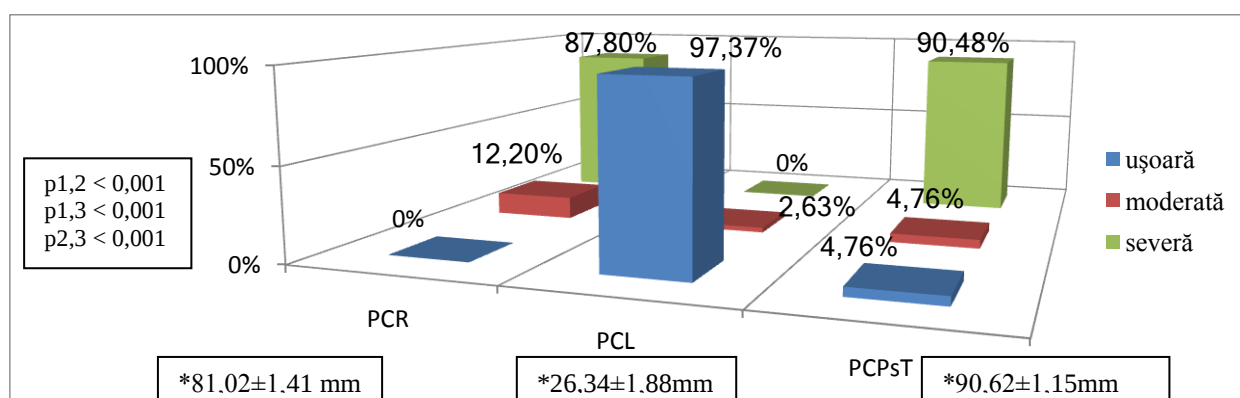


Fig. 3.9. Valoarea medie și intensitatea durerii, conform scalei VAS, la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Legendă: p1,2- diferențe statistice între pacienții cu PCR și PCL
p1,3- diferențe statistice între pacienții cu PCR și PCPsT
p2,3- diferențe statistice între pacienții cu PCL și PCPsT
*-valoarea medie a durerii

Factorii, care au provocat durerea au fost în mare parte alimentele grase, picante: la 100% pacienți cu PCR și PCPsT și 36 (94,74%) cu PCL, $p > 0,05$; alcoolul-la 20 (95,24%) pacienți cu PCPsT, 20 (52,63%) cu PCL și 20 (48,78%) cu PCR, $p < 0,01$; periodic la îngerarea oricărui aliment-la 19 (90,48%) pacienți cu PCPsT, 31 (75,61%) cu PCR și 8 (21,05%) cu PCL, $p < 0,001$ și chiar a apei la 1 (4,76%) pacient cu PCPsT (Tabelul 3.2). Apariția durerii preponderent în a II-a jumătate a zilei a fost menționată în: PCPsT la 20 (95,24%) pacienți, PCR-38 (92,68%), PCL-29 (76,32%), $p < 0,05$; la începutul meselor la: 19 (90,48%) pacienți cu PCPsT, 14 (34,15%)-PCR, 1 (2,63%)-PCL, $p < 0,001$; imediat după îngerarea alimentelor indiferente cu accentuare bruscă la sfârșit, la: 19 (90,48%) pacienți cu PCPsT, 24 (58,54%)-PCR și 9 (23,68%)-PCL, $p < 0,001$; la 30-40 min. după masă: la 23 (60,63%) cu PCL, 18 (43,90%)-PCR, 4 (19,05%)-PCPsT, $p < 0,01$; la câteva ore după prânz la: 6 (15,79%) pacienți cu PCL, 4 (9,76%)-PCR, 2 (9,52%)-PCPsT, $p > 0,05$; nocturn: la 15 (71,43%) pacienți cu PCPsT, 12 (29,27%)-PCR și 4 (10,53%)-PCL, $p < 0,001$ (Tabelul 3.2).

Modificarea durerii în timp de la apariția ei, caracterizată prin micșorare, a fost mai evidentă la pacienții cu PCL-26 (68,42%); în PCR-12 (29,27%) și PCPsT-3 (14,29%); creșterea durerii a avut o pondere mai mare la pacienții cu PCPsT-18 (85,71%); în PCR-19, PCL-2 (5,26%), $p < 0,001$ (Tabelul 3.2.)

La majoritatea pacienților cu PCPsT durerea și-a avut sediul în etajul abdominal superior-19 (90,48%); difuză la 1 (4,76%) pacient; în propriu epigastriu, local-1 (4,76%), cu iradiere-20

(95,24%), inclusiv cu iradiere în spate, coloana vertebrală-18 (85,71%), unghiul costovertebral stâng-20 (95,24%), în centură-19 (90,48%), semicentură pe stânga-18 (85,71%), semicentură pe dreapta-9 (42,86%), spate+hipocondrul stâng-17 (80,95%), hipocondru stâng-15 (71,43%), regiunea precordială-3 (14,29%); durere cu localizare în hipocondrul stâng, local-5 (23,81%), cu iradiere-15 (71,43%), inclusiv în spate, coloana vertebrală-15 (71,43%), unghiul costovertebral stâng-16 (76,19%), în centură-18 (85,71%), semicentură pe stânga-16 (76,19%), semicentură pe dreapta-3 (14,29%), regiunea lombară-3 (14,29%), durere în regiunea subombilicală, local-14 (66,67%), cu iradiere-4 (19,05), inclusiv în regiunea inghinală stângă-1 (4,76%), flancul stâng-2 (9,52%), flancul drept-4 (19,95%), spate-4 (19,95%) (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.2. Caracteristica sindromului dolo la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Indicele evaluat		PCR n. (%)	PCL n. (%)	PCPsT n. (%)	χ^2	p
Intensitatea durerii (VAS)	ușoară	0	37 (97,37)	1 (4,76)	90,57	<0,001
	moderată	5 (12,20)	1 (2,63)	1 (4,76)		
	severă	36 (87,80)	0	19 (90,48)		
Caracterul Durerii	discomfort	0	16 (42,11)	0	94,40	<0,001
	sâcâitoare surde	16 (39,02)	22 (57,89)	0		
	arzătoare	18 (43,90)	0	4 (19,05)		
	pronunțate	7 (17,07)	0	16 (76,19)		
	violente	0	0	1 (4,76)		
Durata durerii	permanentă, continuu cu intensificări periodice	22 (53,66)	34 (89,47)	20 (95,24)	21,28	<0,001
	intermitentă, de lungă durată	19 (46,34)	4 (10,53)	1 (4,76)		
Durere provo- cată de:	alimente grase, picante	41 (100)	36 (94,74)	21 (100)	3,30	>0,05
	alcool	20 (48,78)	20 (52,63)	20 (95,24)	13,88	<0,01
	orice aliment	31 (75,61)	8 (21,05)	19 (90,48)	35,60	<0,001
	apă	0	0	1 (4,76)	3,80	>0,05
Perioa- da apa- riției durerii	la începutul mesei	14 (34,15)	1 (2,63)	19 (90,48)	46,51	<0,001
	imediat după îngerare, cu accentuare la final	24 (58,54)	9 (23,68)	19 (90,48)	23,56	<0,001
	la 30-40 min, după masă	18 (43,90)	23 (60,53)	4 (19,05)	9,44	<0,01
	la câteva ore după masă	4 (9,76)	6 (15,79)	2 (9,52)	0,83	>0,05
	a II-a jumătate a zilei	38 (92,68)	29 (76,32)	20 (95,24)	4,27	<0,05
	nocturn	12 (29,27)	4 (10,53)	15 (71,43)	23,55	<0,001
Modifi- carea durerii în timp	nemodificată	10 (24,39)	10 (26,32)	0	40,76	<0,001
	micșorare	12 (29,27)	26 (68,42)	3 (14,29)		
	accentuare	19 (46,34)	2 (5,26)	18 (85,71)		

Pacienții cu PCR au acuzat dureri în etajul abdominal superior-11 (26,83%); difuză-2 (4,88%); în propriu epigastriu, local-1 (2,44%), cu iradiere-29 (70, 3%), inclusiv cu iradiere în spate, coloana vertebrală -24 (58,54%), unghiul costovertebral stâng-25 (60,98%), în centură-20 (48,78%), semicentură pe stânga-14 (34,15%), semicentură pe dreapta-2 (4,88%), spate + hipo-

condrul stâng-14 (34,15%), hipocondrul stâng-10 (24,39%), regiunea precordială-1 (2,44%); durere cu localizare în hipocondrul stâng, local-14 (9,76%), cu iradiere-34 (82,93%), inclusiv în spate, coloana vertebrală -31 (75,61%), unghiul costovertebral stâng-33 (80,49%), în centură-29 (70,73%), semicentură pe stânga-26 (63,41%), regiunea lombară-1 (2,44%), durere în regiunea subombilicală, local-23 (56,10%), cu iradiere-1 (2,44%), inclusiv în regiunea inghinală stângă-1 (2,44%), flancul stâng-1 (2,44%), flancul drept-1 (2,44%), spate-la 1 (2,44%) pacient. (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Caracteristica durerii după localizare la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Indicele evaluat		PCR n. (%)	PCL n. (%)	PCPsT n. (%)	χ^2	p
Sediul durerii: -Difuză		2 (4,88)	4 (10,53)	1 (4,76)	1,71	>0,05
-Abdominal superior		11 (26,83)	5 (13,16)	19 (90,48)	37,58	<0,001
-Propriu epigastriu	local :	1 (2,44)	10 (26,32)	1 (4,76)	49,71	<0,001
	iradiere:	29 (70,73)	4 (10,53)	20 (95,24)		
spate, coloana vertebrală		24 (58,54)	4 (10,53)	18 (85,71)	35,18	<0,001
unghi costovertebral stâng		25 (60,98)	2 (5,26)	20 (95,24)	49,41	<0,001
în centură		20 (48,78)	2 (5,26)	19 (90,48)	42,34	<0,001
semicentură pe stânga		14 (34,15)	0	18 (85,71)	45,81	<0,001
semicentură pe dreapta		2 (4,88)	0	9 (42,86)	28,04	<0,001
spate+hipocondru stâng		14 (34,15)	0	17 (80,95)	41,76	<0,001
hipocondru stâng		10 (24,39)	0	15 (71,43)	36,82	<0,001
regiunea precordială		1 (2,44)	0	3 (14,29)	7,63	<0,05
-Hipocondru stâng	local:	4 (9,76)	13 (34,21)	5 (23,81)	33,18	<0,001
	iradiere:	34 (82,93)	9 (23,68)	15 (71,43)		
spate, coloana vertebrală		31 (75,61)	7 (18,42)	15 (71,43)	29,52	<0,001
unghi costovertebral stâng		33 (80,49)	8 (21,05)	16 (76,19)	32,42	<0,001
în centură		29 (70,73)	1 (2,63)	18 (85,71)	51,79	<0,001
semicentură pe stânga		26 (63,41)	6 (15,79)	16 (76,19)	26,39	<0,001
semicentură pe dreapta		0	0	3 (14,29)	11,64	<0,01
regiunea lombară		1 (2,44)	0	3 (14,29)	7,63	<0,05
-Regiunea sub-ombilicală	local:	23 (56,10)	7 (18,42)	14 (66,67)	33,44	<0,001
	iradiere:	1 (2,44)	2 (5,26)	4 (19,05)		
reg,inghinală stângă		1 (2,44)	0	1 (4,76)	1,63	>0,05
flancul stâng		1 (2,44)	0	2 (9,52)	4,29	>0,05
flancul drept		1 (2,44)	2 (5,26)	4 (19,05)	6,17	<0,05
spate		1 (2,44)	0	4 (19,05)	11,29	<0,01

Grupul de pacienți cu PCL au localizat durerea în etajul abdominal superior-5 (12,16%); difuză la 4 (10,53%); în propriu epigastriu, local-10 (26,32%), cu iradiere-4 (10,53%), inclusiv cu iradiere în spate, coloana vertebrală-4 (10,53%), unghiul costovertebral stâng-2 (5,26%), în centură-2 (5,26%); durere cu localizare în hipocondrul stâng, local-13 (34,21%), cu iradiere-9 (23,68%), inclusiv în spate, coloana vertebrală-7 (18,42%), unghiul costovertebral stâng-8

(21,05%), în centură-1 (2,63%), semicentură pe stânga-6 (15,79%); durere în regiunea subombilicală, local-7 (18,42%), cu iradiere în flancul drept-2 (5,26%) pacienți (Tabelul 3.3) .

Tabelul 3.4. Manifestări clinice ale sindromului dispeptic și endocrin la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Indicele evaluat	PCR n. (%)	PCL n. (%)	PCPsT n. (%)	χ^2	p
Micșorarea sau lipsa apetitului	13(31,71)	10(26,32)	21 (100)	34,07	<0,001
Repulsie la alimente grase	27 (65,85)	10 (26,32)	20 (95,24)	28,44	<0,001
Eructație cu aer și alimente	41 (100)	35 (92,11)	20 (95,24)	3,24	>0,05
Hipersalivare	26 (63,41)	6 (15,79)	1 (4,76)	29,82	<0,001
Grețuri	39 (95,12)	31 (81,58)	21 (100)	7,05	<0,05
Vome	22 (53,66)	2 (5,26)	21 (100)	51,15	<0,001
Meteorism, flatulență excesivă	41 (100)	36 (95,12)	21 (100)	3,33	>0,05
Diaree	32 (78,05)	17 (44,74)	21 (100)	21,81	<0,001
Diaree, alterată cu constipație	12 (29,27)	20 (52,63)	11 (52,38)	5,35	>0,05
Episoade hipoglicemice	5 (12,20)	11 (28,95)	12 (57,14)	13,94	<0,01
Episoade hiperglicemice	5 (12,20)	21 (55,26)	7 (33,33)	16,55	<0,001
Polidipsie	7 (17,07)	21 (55,26)	6 (28,57)	13,17	<0,01
Poliurie	6 (14,63)	9 (23,68)	5 (23,81)	1,25	>0,05
Polifagie	5 (12,20)	18 (47,37)	4 (19,05)	13,23	<0,01

Evaluarea sindromului dispeptic la pacienții cu diferite forme clinice de PC (Tabelul 3.4) a relevat micșorarea sau lipsa apetitului la 100% pacienți cu PCPsT, 13 (31,71%) cu PCR și 10 (26,32%) cu PCL, $p<0,001$; repulsie la alimente grase la 20 (95,24%) pacienți cu PCPsT, 27 (65,85%) cu PCR și 10 (26,32%) cu PCL, $p<0,001$; eructație cu aer și alimente ingerate la 41 (100%) pacienți cu PCR, 20 (95,24%) cu PCPsT și 35 (92,11%) cu PCL, $p>0,05$; hipersalivare la 26 (63,41%) pacienți cu PCR, 6 (15,79%) cu PCL și 1(4,76%) cu PCPsT, $p<0,001$; grețuri la 100% pacienți cu PCPsT, 39 (95,12%) cu PCR și 31 (81,58%) cu PCL, $p<0,05$; vome la 100 % pacienți cu PCPsT, 22 (53,66%) cu PCR și 2 (5,26%) cu PCL, $p<0,001$; meteorism, flatulență excesivă la 100 % pacienți cu PCPsT și PCR, 36 (94,74%) cu PCL, $p>0,05$; diaree la 100 % pacienți cu PCPsT, 32 (78,05%) cu PCR și 17 (44,74%) cu PCL, $p<0,001$; diaree, alterată cu constipație la 20 (52,63%) pacienți cu PCL, 11 (52,38%) cu PCPsT și 12 (29,27%) cu PCR, $p>0,05$.

Sindromul endocrin (Tabelul 3.4) s-a manifestat clinic prin episoade hipoglicemice la 12 (57,14%) pacienți cu PCPsT, 11 (28,95%) cu PCL și 5 (12,20%) cu PCR, $p<0,01$; episoade hiperglicemice-la 21 (55,26%) cu PCL, 7 (33,33%) cu PCPsT și 5 (12,20%) cu PCR, $p<0,001$; polidipsie-la 21 (55,26%) cu PCL, 6 (28,57%) cu PCPsT și 7 (17,07%) cu PCR, $p<0,01$; poliurie la 5 (23,81%) cu PCPsT, 9 (23,68%) cu PCL și 6 (14,63%) cu PCR, $p>0,05$; polifagie la 18 (47,37%) cu PCL, 4 (19,05%) cu PCPsT și 5 (12,20%) cu PCR, $p<0,01$.

Tabelul 3.5. Dereglarea funcției endocrine la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Indicele evaluat		PCR n. (%)	PCL n. (%)	PCPsT n. (%)	χ^2	p
Dereglarea funcției endocrine		8 (19,51)	25 (65,79)	5 (23,61)	20,20	<0,001
Scăderea toleranței la glucoză		0	1 (2,63)	0	24,39	<0,01
DZ tip II, IN		2 (4,88)	4 (10,53)	3 (14,29)		
DZ tipII, INN, ADO		5 (12,20)	17 (44,76)	2 (9,52)		
DZ tipII, INN, fără ADO		1 (2,44)	3 (7,89)	0		
DZ, grad de severitate:	<i>ușor</i>	2 (4,88)	8 (21,05)	0	24,50	<0,001
	<i>mediu</i>	6 (14,63)	16 (42,11)	4 (19,05)		
	<i>grav</i>	0	0	1 (4,76)		
DZ, nivel de compensare:	<i>compensat</i>	2 (4,88)	6 (15,79)	1 (4,76)	18,60	<0,01
	<i>subcompensat</i>	2 (4,88)	4 (10,53)	1 (4,76)		
	<i>decompensat</i>	4 (9,76)	14 (36,84)	3 (14,29)		

Dereglarea funcției endocrine s-a detectat la 38 (38%) pacienți cu PC, mai frecvent în PCL-25 (65,79%); în PCR-8 (19,51%), PCPsT-5 (23,61%), $p < 0,001$. Scăderea toleranței la glucoză s-a înregistrat la 1 (2,63%) pacient cu PCL; DZ tip II IN mai frecvent la pacienții cu PCPsT-3 (14,29%); în PCL-4 (10,53%), PCR- 2 (4,88%); DZ tip II INN cu ADO-la 17 (44,76%) pacienți cu PCL, 5 (12,20%) cu PCR, 2 (9,52%) cu PCPsT; DZ tip II INN, fără ADO- la 3 (7,89%) pacienți cu PCL, 1 (2,44%) cu PCR, $p < 0,01$ (Tabelul 3.5).

Conform gradului de severitate al DZ, mai frecvent a fost atestat gradul mediu, cu precădere la pacienții cu PCL-16 (42,11%), în PCPsT-4 (10,05%) și PCR-6 (14,63%); gradul ușor-mai frecvent la pacienții cu PCL-8 (21,05%), în PCR-2 (2,44%); evoluție gravă-la 1 (4,76%) pacient cu PCPsT, $\chi^2 = 24,50$, $p < 0,001$ (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.6. Manifestări clinice la pacienții cu diferite forme de PC

Indicele evaluat	PCR n. (%)	PCL n. (%)	PCPsT n. (%)	χ^2	p
Tegumente uscate, hipoelastice	12 (29,27)	11 (28,95)	15 (71,93)	12,61	<0,01
Tegumente umede, transpirate	2 (4,88)	1 (2,63)	5 (23,81)	9,16	<0,05
Sp. Bartelheimer	1 (2,44)	0	7 (33,33)	23,34	<0,001
Sp.Terner	1 (2,44)	0	5 (23,81)	15,16	<0,01
Sp „picăturilor de rubin"	39 (95,12)	32 (84,21)	21 (100)	5,50	>0,05
Limba uscată, saburată	37 (90,24)	36 (94,74)	20 (95,24)	0,82	>0,05
Glosită	0	1 (2,63)	0	1,65	>0,05
Fisuri în unghiurile orificiului bucal	0	0	2(9,52)	7,58	<0,05
Alte manifestări ale hipovitaminozei	10 (24,39)	4 (10,53)	7 (33,33)	4,72	>0,05
Abdomen destins din contului meteorismului	41 (100)	37 (97,37)	21 (100)	1,65	>0,05

Referitor la nivelul de compensare al DZ în toate grupele de pacienți s-a atestat predominant nivelul decompensat, cu relevanță în PCL-14 (36,84%); nivelul compensat: în PCL-

6 (15,79%), PCR-2 (4,88%), PCPsT-1 (4,76%) și nivelul subcompensat: în PCL-4 (10,53%), PCR-2 (4,88%), PCPsT-1 (4,76%), $\chi^2=18,60$, $p<0,01$.

Examenul obiectiv a decelat manifestări mai evidente la pacienții cu PCPsT vs PCR și PCL, manifestate prin tegumente uscate, hipoelastice-15 (71,93%) vs 12 (29,27%) și 11 (28,95%), respectiv, $\chi^2=12,61$, $p<0,01$; tegumente umede, transpirate-5 (23,81%) vs 2 (4,88%) și 1 (2,63%), $\chi^2=9,16$, $p<0,05$; simptomul Bartelheimer-7 (33,33%) vs 1 (2,44%) cu PCR, $\chi^2=23,24$, $p<0,001$; simptomul Turner-5 (23,81%) vs 1 (2,44%) cu PCR, $\chi^2=15,16$, $p<0,01$; simptomul „picăturilor de rubin”-21 (100%) vs 39 (95,12%) și 32 (84,21%), $\chi^2=5,50$, $p>0,05$; limba uscată, saburată-20 (95,24%) vs 37 (90,24%) și 36 (94,74%), $\chi^2=0,82$, $p>0,05$; abdomen destins din contul meteorismului-100% cu PCPsT și PCR vs 37 (97,37%) cu PCL, $\chi^2=1,65$, $p>0,05$; manifestări ale hipovitaminozei-predominant la pacienții cu PCPsT-9 (42,86%) vs 10 (24,39%) cu PCR și 5 (13,16%) cu PCL, $\chi^2=4,72$, $p<0,05$ (Tabelul 3.6).

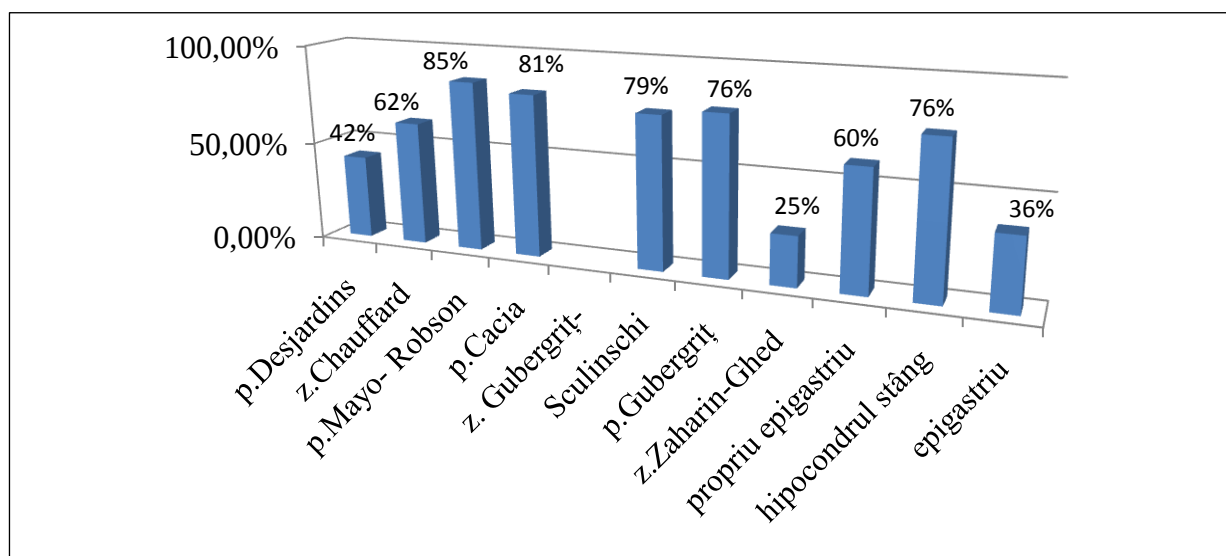


Fig. 3.10. Zone dureroase la palparea abdomenului la pacienții cu PC

Au fost analizate zonele abdominale dureroase la pacienții cu PC (Figura 3.10), o frecvență mai înaltă atestându-se la pacienții cu PCPsT în raport cu PCR și PCL: punctul Desjardins-la 12 (57,14%) pacienți vs 16 (39,02%) și 14 (36,84%) $p>0,05$; zona coledocopancreatică Chauffard-19 (90,48%) vs 31 (75,61%) și 12 (31,58%) $p<0,001$; punctul Mayo-Robson-21 (100%) vs 36 (87,80%) și 28 (73,68%) $p<0,05$; punctul Cacia-17 (80,95%) vs 33 (80,49%) și 31 (81,58%) $p>0,05$; zona Gubergriț-Sculinschi-21 (100%) vs 40 (97,56%) și 15 (39,47%) $p<0,001$; punctul Gubergriț-21 (100%) vs 36 (87,80%) și 22 (57,89%) $p<0,001$; zona Zaharin-Ghed-6 (28,57%) vs 17 (41,46%) și 2 (5,26%) $p<0,01$; propriu epigastriu-19 (90,48%) vs 29 (70,73%) și 12 (31,58%) $p<0,001$; hipocondru stâng-19 (90,48%) vs 35 (85,37%) și 22 (57,89%) $p<0,01$; toată zona epigastrală-14 (66,67%) vs 14 (34,15%) și 8 (21,05%), $p<0,01$.

Examenul clinico-paraclinic a confirmat la pacienții cu PC și afectarea sistemului nervos: slăbiciune generală, astenie, fatigabilitate, polineuropatie-la 38 (100%) pacienți cu PCL, 20 (95,24%) cu PCPsT, 38 (92,68%) cu PCR, $p < 0,01$, care poate fi ca manifestare a DZ, insuficienței pancreatice exocrine, acțiunii factorilor ambientali (ex. alcool, tabagism ș.a.)

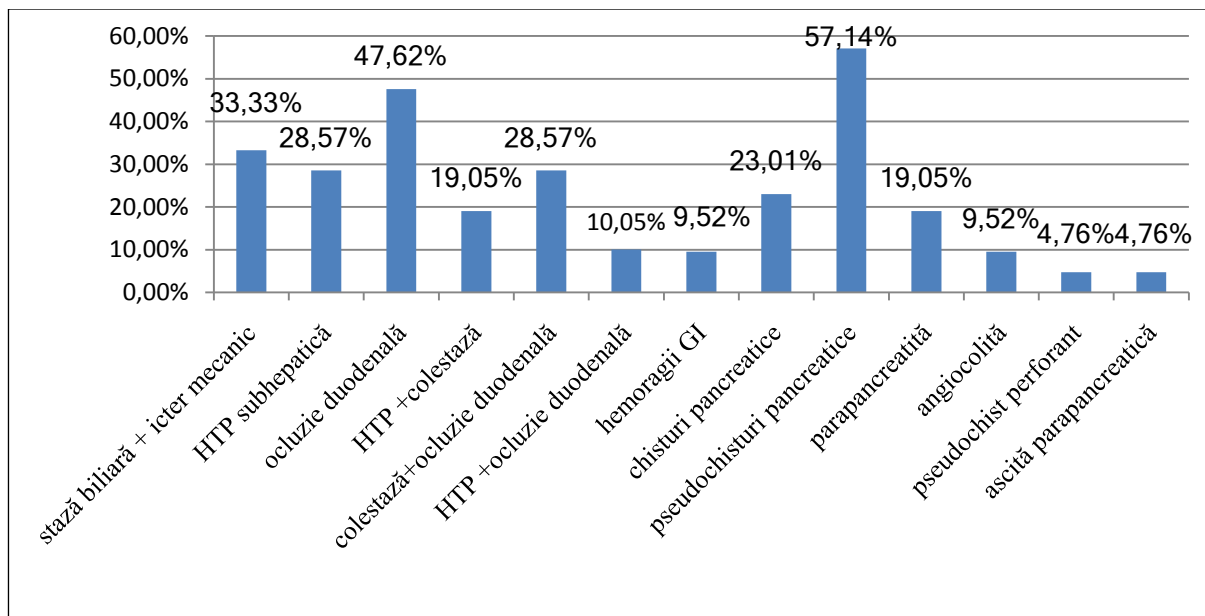


Fig. 3.11. Complicații confirmate la pacienții cu PCPsT

PCPsT la pacienții luați în studiu s-a manifestat printr-o gamă largă de complicații: stază biliară cu icter mecanic-la 7 (33,33%), HTP subhepatică-6 (28,57%), ocluzie duodenală-10 (47,62%), colestază hepatică+HTP subhepatică-4 (1,05%), colestază hepatică+ocluzie duodenală-6 (28,57%), HTP+ocluzie duodenală-4 (10,05%), hemoragii gastrointestinale-2 (9,52%), chisturi pancreatice-5 (23,61%), pseudochisturi pancreatice-12 (57,14%), parapancreatită-4 (19,05%), angiocolită-2 (9,52%), perforație a pseudochistului în abdomen-1 (4,76%), ascită parapancreatică-1 (4,76%), sclerozare a pancreasului-2 (9,52%) (Figura 3.11).

În grupul de pacienți cu PCPsT au fost efectuate 2 splaniectomii endoscopice, 7 pancreatojejunoanastomoze pe ansă izolată a la Roux (Puestow 2), 2 pancreatojejuno-anastomoze+coledocojejunoanastomoze pe ansă bispiculară a la Roux, 6 chistpancreatojejuno-anastomoze pe ansă izolată a la Roux, 3 drenări externe ecoghidate ale chisturilor pancreatice, 2 pancreatojejunoanastomoze, 5 coledocojejunoanastomoze, 2 gastrojejunoanastomoze, 1 înlăturare de calcul prin intermediul CPGRE, 42,6 % din pacienți au fost operați în repetate rânduri și au suportat până la 4 intervenții chirurgicale pe pancreas.

3.2. Estimarea rezultatelor paraclinice în diferite forme clinice de pancreatită cronică

3.2.1. Examenul de laborator

Persoanele incluse în studiu au fost supuse unui examen de laborator standardizat, con-

form design-ului propus. Analiza hemoleucogramei a decelat modificări, care au diferențiat statistic semnificativ pacienții cu PC de LC (Tabelul 3.7). Valori statistice înalt semnificative au fost observate la pacienții cu PC la nivelul Hb: de 6,6 ori mai mulți pacienți vs LC au avut Hb scăzută (33% vs 5%) (Tabelul 3.7), preponderent la pacienții cu PCPST (57,14% vs 31,71% și 21,05% în PCR și PCL); și de 8 ori mai mulți au avut Hb crescută (8% vs 0), $\chi^2=37,05$, $p<0,001$, predominant la pacienții cu PCR -12,20 % vs 7,89 % în PCL; valoarea medie a Hb (g/l) fiind mai mică la pacienții cu PC vs LC ($129,80\pm1,58$ vs $137,80\pm1,05$, $p<0,001$), cu precădere în PCPST- $124,33\pm3,60$ vs $132,50\pm2,43$ și $130,2,46\pm2,46$ PCL și PCR, $p>0,05$ (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.7. Parametrii hemoleucogramei la pacienții cu PC vs LC

Indicele evaluat (valori de referință)		LC		Pacienți cu PC		χ^2	p
		n.	%	n.	%		
		M±ES		M±ES			
Hb, g/l (b.130-160 / f.120-140)	↓	5	5	33	33	37,05	<0,001
	↑	0	0	8	8		
		137,80±1,05		129,80±1,58			
Er., x10 ¹² /l (b.4,5-5,0/ f.3,7-4,7)	↓	0	0	11	11	32,18	<0,001
	↑	1	1	19	19		
		4,42±0,03		4,45±0,05			
HT. % (b. 40-48 / f. 36-42)	↓	-	-	16	17,78	1,13	>0,05
	↑	-	-	32	35,56		
		-		38,40±0,55			
Trombocite, x10 ⁹ /l (180-320)	↓	1	1	11	11	8,09	<0,05
	↑	2	2	12	12		
		237,47±4,53		244,57±6,02			
Leucocite,x10 ⁹ /l (4,0-9,0)	↓	3	3	8	8	16,44	<0,001
	↑	1	1	17	17		
		5,90±0,13		7,22±0,28			
nesegmentate, % (1-6)	↓	1	1	7	7	21,78	<0,001
	↑	1	1	20	20		
		2,67±0,12		4,70±0,34			
segmentate, % (47-72)	↓	1	1	22	22	21,81	<0,001
	↑	2	2	1	1		
		63,12±0,54		54,29±1,02			
eozinofile, % (0,5-5)	↑	3	3	11	11	10,42	<0,01
		1,76±0,28		2,33±0,25			>0,05
limfocite, % (19-37)	↓	2	2	8	8	31,45	<0,001
	↑	2	2	31	31		
		26,85±0,57		32,09±1,01			
Monocite, % (3-11%)	↑	3	3	9	9	10,19	<0,01
		5,38±0,18		5,34±0,17			>0,05
VSH, mm/oră (b, 2-10 f, 2-15)	↓	0	0	1	1	23,94	<0,001
	↑	2	2	25	25		
		5,21±0,28		9,85±1,00			

Valori scăzute ale Er. s-au identificat mai frecvent la pacienții cu PC (11%) vs LC (0%) (Tabelul 3.8), prevalent în grupul cu PCPsT (28,57%) vs 9,76% și 2,63% cu PCR și PCL; valoarea medie a numărului de Er. ($\times 10^{12}/l$) fiind mai mică la pacienții cu PCPsT ($4,15 \pm 0,11$ vs $4,62 \pm 0,07$ și $4,45 \pm 0,07$ cu PCL și PCR), cu diferențe statistice semnificative (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Parametrii hemoleucogramei la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Indicele evaluat (valori de referință)		PCR ⁽¹⁾ n. (%)	PCL ⁽²⁾ n. (%)	PCPsT ⁽³⁾ n. (%)	χ^2		p	
					p1,2	p1,3	p2,3	
		M $\pm$ ES	M $\pm$ ES	M $\pm$ ES				
Hb, g/l (b.130-160 f. 120-140)	↓	13 (31,71)	8 (21,05)	12 (57,14)				
	↑	5 (12,20)	3 (7,89)	0				
		130,54 $\pm$ 2,46	132,50 $\pm$ 2,43	124,33 $\pm$ 3,60	>0,05	>0,05	>0,05	
Er., $\times 10^{12}/l$ (b.4,5-5,0 f.3,7-4,7)	↓	4 (9,76)	1 (2,63)	6 (28,57)	10,78		<0,05	
	↑	7 (17,07)	10 (26,32)	2 (9,52)				
		4,45 $\pm$ 0,07	4,62 $\pm$ 0,07	4,15 $\pm$ 0,11	>0,05	<0,05	<0,01	
HT, % (b. 40-48 f. 36-42)	↓	15 (38,46)	8 (21,05)	10 (76,92)	13,75		<0,01	
	↑	12 (30,77)	18 (47,37)	2 (15,38)				
		38,45 $\pm$ 0,76	39,92 $\pm$ 0,70	33,84 $\pm$ 1,82	>0,05	<0,05	<0,01	
Trombocite $\times 10^9/l$ (180-320)	↓	3 (7,32)	8 (21,05)	0	9,82		<0,05	
	↑	4 (9,76)	3 (7,89)	5 (23,01)				
		249,37 $\pm$ 8,37	224,90 $\pm$ 9,61	270,81 $\pm$ 14,1	>0,05	>0,05	<0,05	
Leucocite, $\times 10^9/l$ (4,0-9,0)	↓	2 (4,88)	5 (13,16)	1 (4,76)	10,66		<0,05	
	↑	6 (14,63)	3 (7,89)	8 (38,10)				
		7,02 $\pm$ 0,39	6,49 $\pm$ 0,31	8,92 $\pm$ 0,86	>0,05	>0,05	<0,05	
nesegmentate, % (1-6)	↓	3 (7,32)	1 (2,63)	2 (9,52)	7,03		>0,05	
	↑	11 (26,83)	3 (7,89)	6 (28,56)				
		5,12 $\pm$ 0,63	4,03 $\pm$ 0,37	5,40 $\pm$ 0,76	>0,05	>0,05	>0,05	
segmentate, % (47-72)	↓	10 (24,39)	11 (28,95)	1 (4,76)	6,38		>0,05	
	↑	1 (2,44)	0	0				
		53,17 $\pm$ 1,85	51,63 $\pm$ 1,22	61,29 $\pm$ 1,68	>0,05	<0,01	<0,001	
eozinofile, % (0,5-5)	↑	3 (7,32)	6 (15,79)	2 (9,52)	1,52		>0,05	
		2,15 $\pm$ 0,34	2,70 $\pm$ 0,47	2,00 $\pm$ 1,48	>0,05	>0,05	>0,05	
limfocite, % (19-37)	↓	3(7,32)	1 (2,63)	4 (19,05)	18,73		<0,01	
	↑	10 (24,39)	20 (52,63)	1 (4,76)				
		32,58 $\pm$ 1,68	35,39 $\pm$ 1,36	25,14 $\pm$ 1,92	>0,05	<0,01	<0,001	
monocite, % (3-11%)	↑	3 (7,32)	2 (5,26)	4 (19,04)	2,87		>0,05	
		5,10 $\pm$ 0,27	5,58 $\pm$ 0,25	5,38 $\pm$ 0,41	>0,05	>0,05	>0,05	
VSH, mm/oră (b. 2-10 f. 2-15)	↓	1 (2,44)	0	0	26,39		<0,00	
	↑	7 (17,07)	4 (10,53)	14 (66,67)			1	
		7,56 $\pm$ 1,09	6,68 $\pm$ 0,83	20,05 $\pm$ 3,22	>0,05	<0,01	<0,001	

Legendă: p1,2- diferențe statistice între pacienții cu PCR și PCL
p1,3- diferențe statistice între pacienții cu PCR și PCPsT
p2,3- diferențe statistice între pacienții cu PCL și PCPsT

Nivelul de trombocite a fost modificat mai evident la pacienții cu PC vs LC: la 11% s-a determinat un nivel scăzut, $\chi^2=8,09$, $p<0,05$ (Tabelul 3,7), predominant în lotul cu PCL (21,25%)

și crescut la 12%, prevalent la pacienții cu PCPsT (23,01%), $\chi^2=9,82$, $p<0,05$; valoarea medie a numărului de trombocite ($\times 10^9$) fiind mai mare la pacienții cu PC vs LC ($244,7\pm 6,02$), $p>0,05$, cu precădere în PCPsT ($270,81\pm 14,1$), diferența fiind statistic semnificativă numai între PCL și PCPsT, $p<0,05$ (Tabelul 3.8). Leucocitele au fost modificate preponderent la pacienții cu PC: la 8% s-a atestat leucopenie, $\chi^2=16,44$, $p<0,001$ (Tabelul 3.7), cu prevalare în PCL; leucocitoza a fost prezentă la 17%, la un număr mai mare de pacienți cu PCPsT (38,10%), $\chi^2=10,66$, $p<0,05$, valoarea medie a numărului de leucocite ($\times 10^9$) fiind mai mare la pacienții cu PC vs LC ($7,22\pm 0,28$ vs $5,90\pm 0,13$, $p<0,001$), cu precădere în PCPsT ($8,92\pm 0,86$ vs $7,02\pm 0,39$ și $6,49\pm 0,31$ în PCR și PCL), diferența fiind statistic semnificativă numai între PCL și PCPsT, $p<0,05$ (Tabelul 3.8). Analizând formula leucocitară observăm, că există o diferență statistic concludentă între toate componentele formulei leucocitare la pacienții cu PC vs LC, cu excepția valorii medii a numărului de eozinofile și monocite. Diferențe înalt semnificative s-au atestat la valoarea neutrofilelor: nesegmentate crescute la mai mulți pacienți cu PC (20%), $\chi^2=21,81$, $p<0,001$ (Tabelul 3.7), prevalent la pacienții cu PCPsT (28,56% vs 26,83% și 7,89% cu PCR și PCL), $\chi^2=7,03$, $p>0,05$, valoarea medie a numărului de nesegmentate (%) fiind mai mare la pacienții cu PC vs LC ($4,70\pm 0,12$ vs $2,67\pm 0,12$, $p<0,001$), predominant în PCPsT ($5,40\pm 0,76$ vs $5,12\pm 0,63$ și $4,03\pm 0,37$ în PCR și PCL), cu o diferență statistic nesemnificativă între valorile medii, $p>0,05$ (Tabelul 3.8). Un nivel crescut de eozinofile s-a determinat într-un număr mai mare de pacienți cu PC vs LC (11% vs 1%), $\chi^2=10,42$, $p<0,01$ (Tabelul 3.7), în mare parte în lotul cu PCL (15,79% vs 7,32% și 9,52% în PCR și PCPsT), fără o diferență statistic semnificativă între grupe, $\chi^2=1,52$, $p>0,05$, valoarea medie (%) a numărului de limfocite fiind mai mare la pacienții cu PC vs LC ($32,09\pm 1,01$ vs $26,85\pm 0,57$), $p<0,001$), cu precădere în PCL ($2,70\pm 0,47$ vs $2,15\pm 0,34$ și $2,00\pm 1,48$ în PCR și PCPsT), $p>0,05$ (Tabelul 3.8), explicat prin prezența sindromului alergic la acest grup de pacienți. Limfopenia a fost atestată la 8% pacienți cu PC vs 2% în LC (Tabelul 3.8), mai frecvent în lotul cu PCPsT (19,05% vs 7,32% și 2,63% în PCR și PCL); limfocitoză-preponderent în PCL (52,63% vs 24,39% și 4,76% în PCR și PCL), $\chi^2=18,73$, $p<0,01$, valoarea medie (%) fiind mai mare la pacienții cu PC vs LC ($32,09\pm 1,01$ vs $26,85\pm 0,57$, $p<0,001$) și în PCL ($35,39\pm 1,36$ vs $32,58\pm 1,68$ și $25,14\pm 1,92$ în PCR și PCPsT), diferența fiind statistic semnificativă numai între PCR și PCPsT, $p<0,01$ și între PCL și PCPsT, $p<0,001$. Valorile medii ale VSH (mm/oră) au fost de cca 2 ori mai înalte în grupul de pacienți cu PC vs LC ($9,85\pm 1,00$ vs $5,21\pm 0,28$), cu o diferență statistică înalt semnificativă, $p<0,001$ (Tabelul 3.7), cu valori evident mai înalte în lotul cu PCPsT ($20,05\pm 3,22$ vs $7,56\pm 1,09$ și $6,68\pm 0,83$ în PCR și PCL), diferența fiind statistic semnificativă între PCR și PCPsT, $p<0,01$ și între PCL și PCPsT,

$p < 0,001$; VSH crescut la un număr mai mare de pacienți cu PCPsT (66,67% vs 17,07% și 10,53% în PCR și PCL), $\chi^2 = 26,39$, $p < 0,001$ (Tabelul 3.8).

Pentru identificarea modificărilor biochimice specifice PC, inclusiv în diferite forme clinice de PC, s-au determinat parametri propuși în design-ul studiului.

Funcția exocrină a pancreasului a fost analizată prin determinarea nivelului de enzime pancreatice (α -amilaza serică, lipaza serică, diastaza în urină, elastaza-1 în materiile fecale), a proteinelor totale, albuminelor și a coprogramei.

Tabelul 3.9. Valorile medii ale indicilor biochimici ai funcției exocrine pancreatice la pacienții cu PC vs LC

Indicele evaluat (valori de referință)	LC M $\pm$ ES	Pacienți cu PC M $\pm$ ES	p
α -amilaza, ser, un/l (0-86)	37,94 $\pm$ 2,25	95,67 $\pm$ 13,49	<0,001
lipaza, ser, un/l (13-60)	26,58 $\pm$ 1,35	76,11 $\pm$ 3,46	<0,001
proteine totale, ser, g/l (85-105)	74,29 $\pm$ 0,59	70,99 $\pm$ 0,85	<0,001
albumine ser, g/l (38-54)	46,76 $\pm$ 0,41	41,65 $\pm$ 0,77	<0,001
diastaza, urină, un/l (0-400)	76,6 $\pm$ 6,87	433,43 $\pm$ 30,75	<0,001
elastaza-1, materii fecale, μ g/g (>200)		191,48 $\pm$ 18,15	

Observăm (Tabelul 3.9), că la pacienții cu PC vs LC se atestă valori mai înalte ale enzimelor pancreatice, cu o diferență statistică înalt semnificativă, $p < 0,001$: α -amilaza serică, un/l-95,67 $\pm$ 13,49 vs 37,94 $\pm$ 2,25, de 2,52 ori mai mare; lipaza serică, un/l-76,11 $\pm$ 3,46 vs 26,58 $\pm$ 1,35, de 2,86 ori mai mare; diastaza urinei, un/l-433,43 $\pm$ 30,75 vs 76,6 $\pm$ 6,87, de 5,66 ori mai mare. Elastaza-1 în masele fecale a fost examinată numai la pacienții cu PC, în scop de confirmare a diagnosticului, valoarea medie fiind de 191,48 $\pm$ 18,15 μ g/g. Ca consecință a maldigestiei, în rezultatul insuficienței pancreatice exocrine, la pacienții cu PC s-a identificat un nivel mai jos al indicilor proteici: proteinele totale, g/l-70,99 $\pm$ 0,85 vs 74,29 $\pm$ 0,59, albuminele serice g/l-41,65 $\pm$ 0,77 vs 46,76 $\pm$ 0,41, $p < 0,001$.

Tabelul 3.10. Indicii biochimici ai funcției exocrine la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Indicele evaluat (valori de referință)		PCR n. (%)	PCL n. (%)	PCPsT n. (%)	χ^2	p
α -amilaza, ser, un/l (0-86)	↑	14 (34,15)	11 (28,95)	13 (61,90)	6,67	<0,05
lipaza, ser, un/l (13-60)	↑	29 (70,73)	23 (60,53)	20 (95,24)	8,14	<0,05
proteine totale, ser, g/l (85-105)	↓	6 (14,63)	1 (2,63)	6 (28,57)	9,97	<0,05
albumine ser, g/l (38-54)	↓	14 (34,15)	5 (13,16)	18 (85,71)	30,84	<0,001
diastaza, urină, un/l (0-400)	↑	25 (60,98)	10 (26,32)	17 (80,95)	18,42	<0,001
elastaza -1, materii fecale, μ g/g (>200)	>200	2 (14,29)	3 (23,08)	0	1,21	>0,05
	100-200	11 (78,57)	10 (76,92)	0		
	<100	1 (7,14)	0	0		

Numărul de persoane, la care s-au atestat modificări ale enzimelor pancreatice și ale indi-

cilor proteici serici (Tabelel 3.10) a fost mai mare în lotul de pacienți cu PCPsT vs PCR și PCL: α -amilaza serică-61,90% vs 34,15% și 28,95%, $\chi^2=6,67$, $p<0,05$; lipaza serică-95,24% vs 70,73% și 60,53%, $\chi^2=8,14$, $p<0,05$; diastaza în urină-80,95% vs 60,98% și 26,32%, $\chi^2=18,42$, $p<0,001$; proteinele totale serice-28,57% vs 14,63% și 2,63%, $\chi^2=9,97$, $p<0,05$; albuminele serice-85,71% vs 34,15% și 13,16%, $\chi^2=30,84$, $p<0,001$. Elastaza-1 în materii fecale, la un nivel de 100-200 $\mu\text{g/g}$, a fost înregistrată la 78,57% pacienți cu PCR și 76,92% cu PCL, <100 $\mu\text{g/g}$ -la 7,14% cu PCR, $\chi^2=1,21$, $p>0,05$.

Tabelul 3.11. Valorile medii ale indicilor biochimici ai funcției exocrine la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Indicele evaluat (valori de referință)	PCR ₍₁₎ M $\pm$ ES	PCL ₍₂₎ M $\pm$ ES	PCPsT ₍₃₎ M $\pm$ ES	p1,2	p1,3	p2,3
α -amilaza, ser, un/l (0-86)	67,48 $\pm$ 4,73	65,01 $\pm$ 5,95	206,19 $\pm$ 57,54	>0,05	<0,05	<0,05
lipaza, ser, un/l (13-60)	72,65 $\pm$ 3,99	60,31 $\pm$ 2,77	111,44 $\pm$ 10,38	<0,05	<0,01	<0,001
proteine totale, ser, g/l (85-105)	71,53 $\pm$ 1,32	72,85 $\pm$ 7,53	66,56 $\pm$ 1,99	>0,05	<0,05	<0,05
albumine, ser, g/l (38-54)	41,68 $\pm$ 1,09	46,00 $\pm$ 1,01	33,70 $\pm$ 1,05	<0,001	<0,001	<0,001
diastaza, urină, un/l (0-400)	409,09 $\pm$ 33,02	347,95 $\pm$ 40,60	635,63 $\pm$ 98,72	>0,05	<0,05	<0,05
elastaza-1, feca- lii, $\mu\text{g/g}$ (>200)	170,82 $\pm$ 16,55	213,73 $\pm$ 32,90		>0,05		

Legendă: p1,2- diferențe statistice între pacienții cu PCR și PCL
p1,3- diferențe statistice între pacienții cu PCR și PCPsT
p2,3- diferențe statistice între pacienții cu PCL și PCPsT

Valorile medii ale enzimelor pancreatice la pacienții cu diferite forme clinice de PC (Tabelul 3.11) s-au deosebit statistic semnificativ și au fost mai înalte în lotul de pacienți cu PCPsT vs PCR și PCL: α -amilaza serică, un/l-206,19 $\pm$ 57,54 vs 67,48 $\pm$ 4,73 și 65,01 $\pm$ 5,95; lipaza serică, un/l-111,44 $\pm$ 10,38 vs 72,65 $\pm$ 3,99 și 60,31 $\pm$ 2,77; diastaza în urină, un/l-635,63 $\pm$ 98,72 vs 409,09 $\pm$ 33,02 și 347,95 $\pm$ 40,60.

Tabelul 3.12. Indicii de colestază la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Indicele evaluat (valori de referință)			PCR n. (%)	PCL n. (%)	PCPsT n. (%)	χ^2	p
Bilirubina, μmol/l	totală (0-17)	↑	5 (12,20)	1 (2,63)	5 (23,81)	6,30	<0,05
	directă (0-5,1)	↑	3 (7,32)	1 (2,63)	7 (33,33)	13,99	<0,01
	indirectă (0-12)	↑	10 (24,39)	6 (15,79)	5 (23,81)	1,01	>0,05
FA, un/l, (100-290)		↑	2 (4,88)	2 (5,26)	16 (76,19)	59,59	<0,001
GGTP, un/l (b. 5-45, f. 5-35)		↑	12 (29,27)	12 (31,58)	15 (71,43)	9,26	<0,01

Proteinele totale și albuminele serice au atins un nivel mai jos la pacienții cu PCPsT vs PCR și

PCL-33,70±1,05 vs 71,53±1,32/72,85±7,53 și, respectiv, 33,70±1,05 vs 41,68±1,09 și 46,00±1,01. Nivelul mediu al elastazei-1 în materiile fecale (μg/g) s-a dovedit a fi mai scăzut la pacienții cu PCR vs cei cu PCL-170,82±16,55 vs 213,73±32,90.

Indicii de colestază la pacienții cu PC (Tabelul 3.13) au avut un nivel mediu mai înalt comparativ cu LC: bilirubina totală, μmol/l-18,05±3,85 (6,20-352) vs 14,61±0,46, (6-25,80), p<0,01; bilirubina directă, μmol/l -8,13±2,41 (1-203) vs 3,02±0,16 (1-7,40), p<0,05; FA, un/l-215,98±12,27 (38-798,30) vs 156,24±4,28 (16,20-338), p<0,001; GGTP, un/l-59,80±6,81 (17-368,20) vs 29,77±1,06 (10,10-326), p<0,001. Modificări mai evidente ale valorile indicilor de colestază (Tabelul 3.14) și a numărului de pacienți (Tabelul 3.12), la care acești indici au fost majorați s-au atestat în lotul cu PCPsT, sindromul de colestază fiind una din manifestările de bază ale acestei forme de PC. Bilirubina totală a fost crescută la 23,81% pacienți cu PCPsT vs 12,20% cu PCR și 2,63% cu PCL, $\chi^2=6,30$, p<0,05; bilirubina directă-la 33,33% cu PCPsT vs 7,32% PCR și 2,63% cu PCL, $\chi^2=113,99$, p<0,01; FA-76,19% în PCPsT vs 5,26% în PCL și 4,88% în PCR, $\chi^2=59,59$, p<0,001; GGTP-la 71,43% cu PCPsT vs 31,58% în PCL și 29,27% în PCR, $\chi^2=9,26$, p<0,01.

Tabelul 3.13. Valorile medii ale indicilor de colestază la pacienții cu PC vs LC

Indicele evaluat (valori de referință)		LC	Pacienți cu PC	p
Bilirubina totală, μmol/l (0-17)	M±ES	14,61±0,46	18,05±3,85	<0,01
	min-max	6,00-25,80	6,20-352,00	
Bilirubina directă, μmol/l (0-5,1)	M±ES	3,02±0,16	8,13±2,41	<0,05
	min-max	1,00-17,40	1,00-203,00	
Bilirubina indirectă, μmol/l (0-12)	M±ES	11,59±0,38	10,66±1,68	>0,05
	min-max	3,20-22,00	2,80-149,00	
FA, un/l, (100-290)	M±ES	156,24±4,28	215,98±12,27	<0,001
	min-max	16,20-338,00	38,00-798,30	
GGTP, un/l (b.-5-45 f.- 5-35)	M±ES	29,77±1,06	59,80±6,81	<0,001
	min-max	10,10-326,00	17,00-368,20	

Valorile medii ale bilirubinei totale și a bilirubinei directe au fost mai înalte la pacienții cu PCPsT, dar fără o diferență statistic semnificativă din cauza valorii crescute a erorii standard în PCPsT vs PCR și PCL, cauzată de diapazonul mare de valori (bilirubina totală 2,80-149,00, bilirubina directă-1,00-203,00 μmol/l). Nivelul FA și GGTP s-a deosebit statistic semnificativ la pacienții cu PCPsT de PCR și PCL: FA, un/l-353,24±40,57 vs 191,57±9,68, p<0,001 și 166,48±9,67, p<0,001, iar GGTP, un/l-100,10±19,36 vs 52,00±10,25, p<0,05 și 45,92±7,81, p<0,05 (Tabelul 3.14).

Nivelul glicemiei a jeun (Tabelul 3.15) la pacienții cu PC s-a deosebit statistic concludent

de LC-6,31±0,29 (3,50-19,20) vs 4,65±0,04 mmol/l (4,00-5,60) mmol/l, p<0,001. Nivelul de Ca seric este un indiciu sigur de proces inflamator în țesutul pancreatic. Se dezvoltă ca rezultat al acțiunii enzimelor pancreatice, activate și eliminate în exces în țesutul pancreatic, valori medii mai joase înregistrându-se la pacienții cu PC vs LC-2,16±0,02 (1,10-2,60) vs 2,26±0,03 (2,0-2,50) mmol/l, p<0,01. Metabolismul lipidic s-a dovedit a fi mai afectat la pacienții cu PC: colesterolul, mmol/l-4,95±0,14 (2,72-11,40) vs 4,83±0,04 (3,70-6,00) în LC, p>0,05, trigliceridele, mmol/l-1,70±0,09 (0,20-5,59) vs 1,05±0,03 (0,32-1,96) în LC, p<0,001.

Tabelul 3.14. Valorile medii ale indicilor de coleastă la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Indicele evaluat	PCR ⁽¹⁾ M±ES	PCL ⁽²⁾ M±ES	PCPsT ⁽³⁾ M±ES	p1,2	p1,3	p2,3
Bilirub. totală, μmol/l (0-17)	13,33±1,31	10,96±0,97	40,11±17,59	>0,05	>0,05	>0,05
Bilirub. directă, μmol/l (0-5,1)	5,40±0,83	4,00±0,62	20,96±11,06	>0,05	>0,05	>0,05
Bilirub. indirectă, μmol/l (0-12)	9,61±1,76	7,19±0,43	19,00±7,00	>0,05	>0,05	>0,05
FA, un/l (100-290)	191,57±9,68	166,48±9,67	353,24±40,57	>0,05	<0,001	<0,001
GGTP, un/l (b. 5-45, f. 5-35)	52,00±10,25	45,92±7,81	100,10±19,36	>0,05	<0,05	<0,05

Legendă: p1,2- diferențe statistice între pacienții cu PCR și PCL

p1,3- diferențe statistice între pacienții cu PCR și PCPsT

p2,3- diferențe statistice între pacienții cu PCL și PCPsT

Hipercolesterolemia și hipertrigliceridemia au fost atestate preponderent la femei-44,44% vs 23,64% bărbați, $\chi^2=4,85$, p<0,05 și respectiv 46,67% vs 34,55%, $\chi^2=1,52$, p>0,05. Modificările spectrului lipidic au fost apreciate în conformitate cu recomandările Societății Europene de Cardiologie și Protocolului Clinic Național (MS RM, PCN „Dislipidemiile”, Chișinău, 2014).

Tabelul 3.15. Indicii glicemiei a jeun, Ca seric, colesterolului, trigliceridelor, protrombinei, fibrinogenului la pacienții cu PC vs LC

Indicele evaluat (valori de referință)		LC	Pacienți cu PC	p
Glicemia a jeun, mmol/l (3,7- 6,0)	M±ES	4,65±0,04	6,31±0,29	<0,001
	min-max	4,00-5,60	3,50-19,20	
Ca seric, mmol/l (2,2-2,5)	M±ES	2,26±0,03	2,16±0,02	<0,01
	min-max	2,0-2,50	1,10-2,60	
Colesterol, mmol/l (<5,2)	M±ES	4,83±0,04	4,95±0,14	>0,05
	min-max	3,70-6,00	2,72-11,40	
Trigliceride, mmol/l, (<1,7)	M±ES	1,05±0,03	1,70±0,09	<0,001
	min-max	0,32-1,96	0,20-5,69	
Protrombina, % (85-105)	M±ES	93,18±0,56	92,83±0,84	<0,001
	min-max	72-103	70-105	
Fibrinogenul, g/l (2-4)	M±ES	2,51±0,05	2,52±0,07	>0,05
	min-max	2,0-4,10	1,4-4,7	

Protrombina serică, fiind un indice important al funcției hepatice, s-a determinat mai scăzută la pacienții cu PC vs LC-92,83±0,84 vs 93,18±0,56%, $p<0,001$. Nivelul fibrinogenului a fost mai crescut la pacienții cu PC vs LC-2,52±0,07 (1,4-4,7) vs 2,51±0,05 (2,0-4-10) g/l, $p>0,05$.

Tabelul 3.16. Indicii glicemiei a jeun, Ca seric, colesterolului, trigliceridelor, protrombinei, fibrinogenului la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Indicele evaluat (valori de referință)		PCR n. (%)	PCL n. (%)	PCPsT n. (%)	χ^2	p
Glicemia a jeun, mmol/l (3,7- 6,0)	<6,1	34 (82,93)	18 (47,37)	17 (80,95)	13,56	<0,01
	6,1-6,9	1 (2,44)	4 (10,53)	1 (4,76)		
	≥7,0	6 (14,63)	16 (42,11)	3 (14,29)		
Ca seric, mmol/l (2,2-2,5)	↓	22 (53,66)	21 (55,26)	18 (85,71)	8,05	>0,05
	↑	1 (2,44)	0	0		
Colesterol, mmol/l (<5,2)	↑	11 (26,83)	15 (39,47)	7 (33,33)	1,43	>0,05
Trigliceride, mmol/l (<1,7)	↑	12 (29,27)	23 (60,53)	5 (23,81)	10,93	<0,01
Protrombina, % (85-105)	↓	5 (12,20)	5 (13,16)	7 (33,33)	5,04	<0,05
Fibrinogenul, g/l (2-4)	↓	12 (29,27)	13 (34,21)	3 (14,29)	9,35	>0,05
	↑	1 (2,44)	0	3 (14,29)		

Analiza nivelului de glicemie a jeun (Tabelul 3.16) a decelat un număr mai mare de pacienți cu PCL cu o glicemie crescută: de la 6,1-6,9 mmol/l-10,53% vs 4,76% cu PCPsT și 2,44% cu PCR și ≥ 7,0 mmol/l-42,11% vs 14,63% cu PCR și 14,29% cu PCPsT, $\chi^2=13,56$, $p<0,01$. Un nivel scăzut de Ca seric s-a atestat la mai mulți pacienți cu PCPsT-85,71% vs 55,26% cu PCL și 53,66% cu PCR, iar un nivel crescut-la 2,44% pacienți cu PCR, $\chi^2=8,05$, $p>0,05$. Dislipidemiile au fost mai frecvente la pacienții cu PCL: hipercolesterolemia-la 39,47% vs 33,33% în PCPsT și 26,83% în PCR, $\chi^2=1,43$, $p>0,05$, iar hipertrigliceridemia-la 60,53% vs 29,27% în PCR și 23,81% în PCPsT, $\chi^2=10,93$, $p<0,01$. Scăderea protrombinei s-a observat mai frecvent la pacienții cu PCPsT-33,33% vs 13,16% în PCL și 12,20% în PCR, $\chi^2=5,04$, $p<0,05$. Fibrinogenul s-a detectat scăzut prevalent la pacienții cu PCL-34,21% vs 29,27% în PCR și 14,29% în PCPsT, iar crescut-la un număr mai mare de pacienți cu PCPsT-14,29% vs 2,44% în PCR, $\chi^2=9,35$, $p>0,05$, fără o diferență statistic semnificativă între grupe.

Valoarea medie a glicemiei a jeun, mmol/l, a fost mai înaltă în lotul de pacienți cu PCL-7,30±0,53 vs 6,20±0,70 în PCPsT și 5,44±0,29 în PCR, cu o diferență statistic semnificativă între toate cele 3 loturi de pacienți $p<0,05$ (Tabelul 3.17). Ca seric, mmol/l, s-a dovedit a fi mult mai scăzut la pacienții cu PCPsT vs PCL și PCR-1,97±0,06 vs 2,22±0,02 și 2,22±0,02, cu o diferență statistic între PCR și PCL- $p<0,05$, între PCR și PCPsT- $p<0,01$ și între PCL și PCPsT- $p<0,001$. Nivelul mediu de colesterol și trigliceride a fost mai înalt în lotul de pacienți cu PCL: colesterolul, mmol/l, 5,24±0,31 vs 4,80±0,15 în PCR și 4,71±0,17 în PC, $p>0,05$; trigliceridele - 2,12±0,17 vs 1,49±0,11 în PCR și 1,37±0,10 în PCPsT, cu o diferență statistic semnificativă între

pacienții cu PCR și PCL, $p < 0,01$ și între PCL și PCPsT, $p < 0,001$. Valoarea medie a protrombinei s-a determinat a fi mai scăzută la pacienții cu PCPsT- $88,48 \pm 1,91\%$ vs $93,39 \pm 1,70\%$ în PCR și $94,63 \pm 1,38\%$ în PCL, cu o diferență statistic semnificativă între PCR și PCPsT, $p < 0,05$ și PCL și PCPsT, $p < 0,05$. Fibrinogenul a avut un nivel mai înalt la pacienții cu PCPsP vs PCR și PCL- $3,12 \pm 0,17$ vs $2,45 \pm 0,09$ și $2,27 \pm 0,07$ g/l, cu o diferență statistic concludentă între PCR și PCPsT, $p < 0,01$ și PCL și PCPsT, $p < 0,001$.

Tabelul 3.17. Valorile medii ale indicilor glicemiei a jeun, Ca seric, colesterolului, trigliceridelor, protrombinei, fibrinogenului la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Indicele evaluat (valori de referință)	PCR₍₁₎ M±ES	PCL₍₂₎ M±ES	PCPsT₍₃₎ M±ES	p1,2	p1,3	p2,3
Glicemia a jeun, mmol/l (3,7- 6,0)	$5,44 \pm 0,29$	$7,30 \pm 0,53$	$6,20 \pm 0,70$	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,05$
Ca seric, mmol/l (2,2-2,5)	$2,20 \pm 0,03$	$2,22 \pm 0,02$	$1,97 \pm 0,06$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,001$
Colesterol, mmol/l $< 5,2$	$4,80 \pm 0,15$	$5,24 \pm 0,31$	$4,71 \pm 0,17$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Trigliceride, mmo/l ($< 1,7$)	$1,49 \pm 0,11$	$2,12 \pm 0,17$	$1,37 \pm 0,10$	$< 0,01$	$> 0,05$	$< 0,001$
Protrombina, %, 85-105	$93,39 \pm 1,7$	$94,63 \pm 1,8$	$88,48 \pm 1,91$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
Fibrinogenul, g/l , (2-4)	$2,45 \pm 0,09$	$2,27 \pm 0,07$	$3,12 \pm 0,17$	$> 0,05$	$< 0,01$	$< 0,001$

Legendă: p1,2- diferențe statistice între pacienții cu PCR și PCL
p1,3- diferențe statistice între pacienții cu PCR și PCPsT
p2,3- diferențe statistice între pacienții cu PCL și PCPsT

TOTG a fost efectuat la 5 pacienți cu PCL, valoarea medie a glicemiei la 2 ore după încărcarea cu glucoză a fost de $6,76$ mmol/l (de la $6,01$ la $7,90$), la 1 pacient s-a constatat scăderea toleranței la glucoză ($7,90$ mmol/), iar la 4 pacienți nivelul glicemiei la 2 ore a fost $< 7,80$ mmol/l. La 8 (21,04%) pacienți diabetici cu PCL, 3 (14,28%) cu PCPsT și 1 (2,44%) în analiza generală de urină s-a confirmat glucozurie.

Marcherii hepatici virali nu au fost detectați în LC, iar în grupul de pacienți cu PC s-au depistat: HbsAg-la 3 pacienți, câte 1 în loturile cu PCR (2,44%), PCL (2,63%) și PCPsT (4,76%); AntiHBcor sumar-la 6 (14,63%) pacienți cu PCR, 12 (31,58%) cu PCL, 4 (19,05%) cu PCPsT; AntiHBsAg-la 3 (7,32%) pacienți cu PCR și 5 (19,23%) cu PCL; AntiHCV-la 2 (4,88%) pacienți cu PCR, 6 (15,79%) cu PCL și 1 (4,76%) cu PCPsT, în lipsa unei diferențe statistice semnificative între grupe, $p > 0,05$.

Evaluarea coprogramei a permis aprecierea funcției exocrine a pancreasului, prin studierea acțiunii secreției pancreatice asupra proceselor de digestie a lipidelor, proteinelor, carbohidraților. Potrivit rezultatelor obținute (Tabelul 3.18), coprograma pacienților cu PC s-a deosebit statistic evident ($p < 0,001$) de coprograma LC, cu punerea în evidență a datelor de

insuficiență pancreatică exocrină. Scaune grăsoase, lavabile cu dificultate de pe WC au fost confirmate de 75% dn pacienți; scaune neoformate-de 62%, cu miros fetid-de 41%.

Tabelul 3.18. Caracteristica coprogramei la pacienții cu PC vs LC

Indicele evaluat		LC		Pacienți cu PC		χ^2	p
		n.	%	n.	%		
Scaun	oformat	100	100	38	38	89,86	<0,001
	neoformat	0	0	62	62		
Miros	obișnuit	100	10	59	59	51,57	<0,001
	fetid	0	0	41	41		
Scaune grăsoase		0	0	75	75	116,21	<0,001
Resturi de hrană nedigerate		3	3	68	68	40,38	<0,001
Fibre musculare cu striatie	+	61	61	46	46	50,90	<0,001
	++	5	5	37	37		
	+++	0	0	6	6		
Fibre musculare fără striatie	+	37	37	23	23	131,81	<0,001
	++	0	0	41	41		
	+++	0	0	33	33		
Celuloză vegetală digestibilă	+	36	36	32	32	93,07	<0,001
	++	2	2	57	57		
	+++	0	0	2	2		
Amidon	+	23	23	60	60	70,04	<0,001
	++	2	2	35	35		
Grăsime neutră	+	11	11	10	10	179,05	<0,001
	++	0	0	59	59		
	+++	0	0	31	31		
Acizi grași	+	32	32	26	26	15,12	=0,001
	++	2	2	3	3		
	+++	0	0	0	0		
Floră iodofilă	+	24	24	45	45	84,52	<0,001
	++	0	0	31	31		
	+++	0	0	8	8		

Legendă: +cantitate minimală
 ++ cantitate moderată
 +++ cantitate mare

La pacienții cu PC s-a depistat prezența resturilor de hrană nedigerată la 68% vs 3% LC; steatoreia, preponderent din contul lipidelor neutre în cantități moderate (59%) și mari (31%); creatoreia, reprezentată în mare parte prin fibre musculare fără striatie, cu preponderență în cantități moderate (41%) și mari (33%); amiloreia-în cantități minime (60%) și moderate (35%); flora iodofilă-în cantități minime (45%), moderate (31%).

Analiza indicilor coprogramei la pacienții cu diferite forme clinice de PC nu a depistat diferențe statistic semnificative (Tabelul 3.19),cu excepția prezenței scaunului neoformat preponderent la pacienții cu PCpT (80,95%) vs PCR (65,85%) și PCL (47,37%), $\chi^2=6,91$, $p<0,05$ și a

fibrele musculare fără striatie-cu prevalență la pacienții cu PCR, în cantitate moderată (41,46%) și mare (51,22%) vs PCPsT-câte 42,86% și PCL-39,47% și 7,89% respectiv, $\chi^2=29,82$, $p<0,001$.

Tabelul 3.19. Caracteristica coprogramei la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Indicele evaluat		PCR n. (%)	PCL n. (%)	PCPsT n. (%)	χ^2	p
Scaun	oformat	14 (34,15)	20 (52,63)	4 (19,05)	6,91	<0,05
	neofomat	27 (65,85)	18 (47,37)	17 (80,95)		
Miros	obișnuit	23 (56,10)	20 (52,63)	16 (76,19)	3,35	>0,05
	fetid	18 (43,90)	18 (47,37)	5 (23,81)		
Scaune grăsoase		30 (73,17)	30 (78,95)	15 (71,43)	0,53	>0,05
Resturi de hrană nedigerate		22 (53,66)	23 (60,53)	12 (57,14)	0,38	>0,05
Fibre musculare cu striatie	+	20 (48,78)	11 (28,95)	15 (71,43)	16,00	<0,05
	++	10 (24,44)	18 (47,37)	6 (28,57)		
	+++	1 (2,44)	5 (13,16)	0		
Fibre musculare fără striatie	+	3 (7,32)	17 (44,74)	3 (14,29)	29,82	<0,001
	++	17 (41,46)	15 (39,47)	9 (42,86)		
	+++	21 (51,22)	3 (7,89)	9 (42,86)		
Celuloză vegetală digestibilă	+	11 (26,83)	10 (26,32)	11 (52,38)	5,76	>0,05
	++	25 (26,83)	24 (63,16)	8 (38,10)		
	+++	1 (2,44)	1 (2,63)	0		
Amidon	+	23 (56,10)	20 (52,63)	17 (80,95)	5,61	>0,05
	++	16 (39,02)	15 (39,47)	4 (19,05)		
Grăsime neutră	+	5 (12,20)	2 (5,26)	3 (14,29)	7,33	>0,05
	++	20 (48,78)	23 (60,53)	16 (76,19)		
	+++	16 (39,02)	13 (34,21)	2 (9,52)		
Acizi grași	+	11 (26,84)	7 (18,41)	8 (54,08)	4,06	>0,05
	++	2 (4,88)	0	1 (4,76)		
Floră iodofilă	+	18 (43,90)	20 (2,63)	7 (33,33)	12,07	>0,05
	++	11 (26,83)	8 (21,05)	12 (57,14)		
	+++	4 (9,76)	2 (5,26)	2 (9,52)		

Legendă: +cantitate minimală
++ cantitate moderată
+++ cantitate mare

3.2.2. Examenul instrumental

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 și a fost efectuată la toate persoanele incluse în studiu. Rezultatele examenului USG au demonstrat lipsa modificărilor țesutului pancreatic și a sistemului biliar la persoanele din LC și prezența lor, sub diferite forme, la pacienții cu PC. Conform datelor analizate (Tabelul 3.20), conturul neregulat al pancreasului a fost stabilit la 74% din pacienți, preponderent în lotul cu PCPsT (90,48%), dar fără o diferență statistic semnificativă între grupe, $\chi^2=5,46$, $p>0,05$; indurații de focar-la 57%, într-un număr mai mare la pacienții cu PCR (73,16%); în PCPsT-52,38% și PCL-42,11%, $\chi^2=8,00$, $p<0,05$; ecogenitate difuz sporită la 70%, preponderent

în lotul cu PCL (92,11%); în PCPsT-57,14% și PCR-56,10%, $\chi^2=14,27$, $p<0,01$; neomogenitate a parenhimului pancreatic-la 100 % cu PCL și PCPsT și 95,12% cu PCR, $\chi^2=2,93$, $p>0,05$; mărirea dimensiunilor pancreasului, predominant la pacienții cu PCPsT-90,48%, $\chi^2=25,69$, $p<0,001$; micșorarea dimensiunilor pancreasului, cu sclerozarea țesutului pancreatic-la 9,52% cu PCPsT și 4,88% cu PCR, $\chi^2=3,33$, $p>0,05$.

Tabelul 3.20. Examen USG transabdominal al pancreasului la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Indicele evaluat		PCR n. (%)	PCL n. (%)	PCPsT n. (%)	χ^2	p
Contur neregulat		26 (63,41)	29 (76,32)	19 (90,48)	5,46	>0,05
Indurații de focar		30 (73,16)	16 (42,11)	11 (52,38)	8,00	<0,05
Ecogenitate difuz sporită		23 (56,10)	35 (92,11)	12 (57,14)	14,27	<0,01
Neomogenitate a parenhimului		39 (95,12)	38 (100)	21 (100)	2,93	>0,05
Mărirea dimensiunilor		10 (24,39)	14 (36,84)	19 (90,48)	25,69	<0,001
Micșorarea dimensiunilor		2 (4,88)	0	2 (9,52%)	3,33	>0,05
Chisturi		0	0	9 (42,86)	37,21	<0,001
Pseudochisturi		1 (2,44)	0	9 (42,86)	32,02	<0,001
Dilatarea DPP	uniformă	1 (2,44)	0	5 (23,80)	26,56	<0,001
	neuniformă	3 (7,32)	0	7 (33,33)		
Obstrucția, neregularit. DPP		0	0	4 (19,05)	15,68	<0,001
Calcinate parenhimatoase		2 (4,88)	0	7 (33,33)	19,80	<0,001
Lichid liber parapancreatic		0	0	1 (4,76)	3,80	>0,05
Ascită pancreatogenă		0	0	1 (4,76)	3,80	>0,05

Chisturi pancreatice >10 mm s-au atestat la 42,86% din pacienții cu PCPsT; pseudochisturi-la 42,86% cu PCPsT și 2,44% cu PCR, $p<0,001$. Modificări ale DPP au fost vizualizate la 26 pacienți, dintre care dilatarea uniformă a DPP-la 23,80% cu PCPsT și 2,44% cu PCR, dilatarea neuniformă a DPP-la 33,33% cu PCPsT și 7,32% cu PCR, $\chi^2=26,56$, $p<0,001$; obstrucția, neregularitatea DPP-la 19,05% pacienți cu PCPsT. Calcinate parenhimatoase s-au decelat la 33,33% pacienți cu PCPsT și 4,88% cu PCR, $\chi^2=19,80$, $p<0,001$; lichid liber parapancreatic și ascită difuză pancreatogenă-la 4,76% cu PCPsT.

Tabelul 3.21. Examen USG transabdominal al sistemului biliar la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Indicele evaluat		PCR n. (%)	PCL n. (%)	PCPsT n. (%)	χ^2	p
Colecist:	deformat	15 (36,59)	17 (44,74)	10 (47,62)	26,02	<0,05
	dilatată	1 (2,44)	0	1 (4,76)		
	pereții îngroșați	10 (24,39)	8 (21,05)	3 (14,29)		
	calculi în colecist	1 (2,44)	1 (2,63)	1 (4,76)		
	sludj biliar	2 (4,88)	0	3 (14,29)		
	calculi în coledoc	1 (2,44)	0	2 (9,52)		
Căile extrahepatice dilatate		0	0	4 (19,05)	15,68	<0,001

Diametrul mediu al DPP la pacienții cu PC a fost de $3,1 \pm 0,46$ mm (0–3,4mm) vs $0,95 \pm 0,03$ mm în LC, $\chi^2=0,46$, $p<0,001$, fiind mai mare la pacienții cu PCPsT ($4,23 \pm 0,67$ mm) vs $3,49 \pm 1,04$ mm în PCR și $1,95 \pm 0,04$ mm în PCL, o diferență statistic semnificativă înregistrându-se doar între PCPsT și PCL, $p<0,01$.

Evaluarea rezultatelor examenului ecografic al sistemului biliar a relevat modificări exprimate prin deformarea colecistului la 32 pacienți, dintre care 47,62 % cu PCPsT, 44,74% cu PCL și 35,69% cu PCR; dilatarea colecistului-la 4,76% cu PCPsT și PCR; pereții îngroșați ai colecistului-la 21 pacienți: 24,39% cu PCR, 21,05% cu PCL și 14,29% cu PCPsT; calculi în colecist la 3 pacienți, câte 1 din fiecare lot; sludj biliar- la 5 pacienți: 14,29% cu PCPsT și 4,88% cu PCR; calculi în coledoc- la 3 pacienți: 9,52% cu PCPsT și 2,44% cu PCR, $\chi^2=26,02$, $p<0,05$; căile biliare extrahepatice dilatate la 4 (19,05%) pacienți cu PCPsT (Tabelul 3.21).

Tabelul 3.22. Examenul pancreasului prin TC la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Indicele evaluat	PCR n. (%)	PCL n. (%)	PCPsT n. (%)	χ^2	p
Contur neregulat	3 (50,00)	1 (25,00)	16 (80,00)	9,29	<0,05
Indurații de focar	6 (100)	2 (50)	11 (55,00)	4,38	>0,05
Ecogenitate difuz sporită	3 (50,00)	4 (100)	9 (45,00)	3,13	>0,05
Neomogenitate a parenhimului	6 (100)	4 (100)	20 (100)		
Mărirea dimensiunilor	2 (33,33)	2 (50,00)	19 (90,48)	11,65	<0,01
Micșorarea dimensiunilor	2 (33,33)	2 (50,00)	2 (10,00)	4,17	>0,05
Chisturi	0	0	5 (25,00)	3,75	>0,05
Pseudochisturi	1 (16,67)	0	7 (35,00)	2,47	>0,05
Dilatarea DPP	2 (33,33)	1 (25,00)	12 (60,00)	8,29	<0,05
Obstrucția, neregularitatea DPP	3 (50,00)	0	7 (35,00)	3,53	>0,05
Calcinate parenhimatoase	3 (50,00)	0	9 (45,00)	3,13	>0,05

Examinarea imagistică a pancreasului prin intermediul TC a fost efectuată la 30 pacienți cu PC, dintre care la 3 au fost TC simple, iar 27-TC spiralate. La toți pacienții investigați (Tabelul 3.22) s-a confirmat patologia pancreasului, manifestată prin diverse modificări: contur neregulat al pancreasului-la 20 pacienți, predominant în lotul cu PCPsT-16 (80%), 3 (50%)-în PCR și 1 (25%)-în PCL- $\chi^2=9,29$, $p<0,05$, $\chi^2=5,46$; indurații de focar-la 19, într-un număr mai mare la pacienții cu PCPsT-11 (55%), în PCR-6 (100%) și PCL-2 (50%), $\chi^2=4,38$, $p<0,05$; ecogenitate difuz sporită-la 16 pacienți, preponderent în lotul cu PCL-4 (100%); în PCPsT-11(55%) și PC-3 (50,00%), $\chi^2=3,13$, $p>0,05$; neomogenitate a parenhimului pancreatic-la 100% pacienți cu PCR, PCL și PCPsT; mărirea dimensiunilor pancreasului, preponderent la pacienții cu PCPsT-19 (95%), în PCL-2 (50%) și PCR-2 (33,33%), $\chi^2=11,65$, $p<0,01$; micșorarea dimensiunilor pancreasului, cu sclerozarea țesutului pancreatic-la 2 (50%) pacienți cu PCL, 2 (33,33%) cu PCR și 2 (10%) cu PCPsT, $\chi^2=4,17$, $p>0,05$. Chisturi pancreatice >10 mm s-au determinat la 5

(30%) pacienți cu PCPsT; pseudochisturi- la 7 (35%) cu PCPsT și 1 (16,67%) cu PCR, $\chi^2=4,17$, $p>0,05$. DPP a fost vizualizat dilatat la 21 pacienți, cu prevalență în PCPsT-12 (60,00%), 2 (33%)-în PCR și 1 (25%)-PCL- $\chi^2=8,29$, $p<0,05$; obstrucția, neregularitatea DPP depistată la 7 (35%) pacienți cu PCPsT și 3 (50%) cu PCR, $\chi^2=3,53$, $p>0,05$. Calcinate parenhimatoase s-au vizualizat la 9 (45%) pacienți cu PCPsT și 3 (30%) cu PCR, $\chi^2=19,80$, $p<0,001$. Dimensiunile chisturilor pancreatice au variat de la 3,5x3,8 cm la 12,2 x 7,2 cm. Mărirea dimensiunilor pancreasului a fost atestată preponderent pe contul creșterii în dimensiuni a capului de pancreas, urmată de corp+trunchi și coadă. Prezența calcinatelor în parenhimul pancreatic s-a atestat la pacienții, care au consumat alcool în cantitate medie și excesivă timp îndelungat. La 1 pacient de 57 de ani, cu PCPsT, prin examen TC a fost decelată atrofia pancreasului pe fon de distrofie grăsoasă a ficatului, având o anamneză de consum de alcool ocazional <20 gr./zi pe parcursul a cca 35 ani, fiind militar și paznic la o uzină de substanțe chimice mai mulți ani; 1 pacient cu PCL a fost diagnosticat cu degenerare grăsoasă a pancreasului (pe fon de obezitate alimentară-constituțională gr. II). Diametrul mediu al DPP, determinat prin examen TC, la pacienții cu PC a fost de $5,83\pm 1,22$ mm (diapazonul fiind de 0-13 mm).

Examenul sistemului biliar prin intermediul TC a relevat: deformarea colecistului la 7 pacienți, dintre care 25% cu PCPsT, 25% cu PCL și 5% cu PCR; dilatarea colecistului la 30% cu PCPsT și 25% cu PCR; pereții îngroșați ai colecistului la 9 pacienți: 33,33% cu PCR, 25% cu PCL și 30% cu PCPsT; calculi în colecist la 2 pacienți cu PCPsT; sludj biliar, dilatarea căilor biliare intrahepatice, colangită, lichid parapancreatic, ascită pancreatogenă-la 1 pacient cu PCPsT, $p<0,05$.

CPGRE are un rol diagnostic și curativ semnificativ pentru în patologia pancreasului și a fost efectuată la 9 pacienți cu PCPsT și 1 cu PCR. Prin intermediul acestei metode s-au depistat modificări la toți pacienții, exprimate prin: dilatarea marcată a DPP la 100% din cei investigați (cu un diametru mediu de $13,50\pm 2,64$ mm și un diapazon de la 7 la 17 mm); calculi în DPP-la 3 pacienți (2 cu PCPsT și 1 cu PCR); DPP modificat, cu obstrucție, stricturi, neregularitate-la 8 (7 cu PCPsT și 1 cu PCR) pacienți; DPP modificat, cu defecte intraductale de umplere-la 4, dilatarea coledocului-la 5 cu PCPsT (de la 7-la 10 mm); coledocolitiază la-3 cu PCPsT, căi biliare intrahepatice dilatate-la 1 pacient cu PCPsT. La unii pacienți CPGRE a fost efectuată în repetate rânduri, un pacient cu PCPsT a suportat CPGRE de 15 ori.

Radiografia abdominală pe gol a fost efectuată la 3 pacienți (2 cu PCPsT și 1 cu PCR), la 2 din ei s-au confirmat calcinate în țesutul pancreatic, la un consum de alcool în cantități moderate și mari pe parcursul a mai mulți ani.

Rö-scopia stomacului și duodenului a fost efectuată la 3 pacienți cu PCPsT și a decelat duodenostază.

În scopul concretizării diagnosticului, la 2 pacienți cu PCPsT s-a indicat arteriografia abdominală prin TC, care a confirmat diagnosticul de PCPsT, cu neomogenitatea țesutului pancreatic, contur neregulat al pancreasului, dilatarea neuniformă a DPP până la 5 mm, pseudo-chist la nivelul apofizei acinare, la 1 pacient-hipertensiune portală subhepatică și ocluzie duodenală, aorta abdominală vizualizată cu multiple plachete aterosclerotice mixte parietale, pe fond de dislipidemie.

FEGDS s-a efectuat la 93 persoane din LC (93%) și 92 (92%) pacienți cu PC, cu depistarea unor modificări ale stomacului și duodenului la 83% din pacienții cu PC. Datele obținute la FEGDS denotă următoarele rezultate în loturile cu diferite forme clinice de PC: gastrita cronică-la 35 (85,37%) pacienți cu PCR, 26 (76,47%) cu PCL și 11 (68,75%) cu PCPsT, $\chi^2=2,15$, $p>0,05$; duodenita cronică eritematoasă-10 (24,39%) cu PCR, 8 (23,53%) cu PCL și 4 (25,00%) cu PCPsT, duodenită erozivă-15 (12,20%) cu PCR, 1 (2,94%) cu PCL și 2 (12,50%) cu PCPsT, $\chi^2=2,47$, $p>0,05$; duodenopatii- 2 (12,50%) cu PCPsT și 1 (2,44%) cu PCR, $\chi^2=5,51$, $p>0,05$; deformare postulceroasă a bulbului duodenal-4 (25%) cu PCPsT, 6 (17,65%) cu PCR și 6 (14,63%) cu PCR, $\chi^2=0,85$, $p>0,05$; stare după rezecție gastrică-2 (12,50%) cu PCPsT și 2 (4,88%) cu PCR, $\chi^2=4,09$, $p>0,05$; insuficiența cardiei-4 (9,76%) cu PCR și 1 (6,25%) cu PCPsT, $\chi^2=3,43$, $p>0,05$. O diferență statistic semnificativă între grupele de pacienți s-a remarcat numai la nivelul gastropatiilor și congestiei mucoasei stomacale, care au fost decelate cu preponderență la pacienții cu PCPsT-4 (25%) vs 2 (5,88%) cu PCL, 2 (4,88%) cu PCR, $\chi^2=6,38$, $p<0,05$ și, respectiv, 3 pacienți (18,75%) vs 1 (2,44%) în PCL, $\chi^2=9,78$, $p<0,01$.

Radiografia abdominală cu pasaj baritat s-a efectuat la 2 pacienți cu PCPsT, dar nu a depistat careva modificări. În scopul excluderii patologiei intestinale a fost indicată Irigoscopia la 2 pacienți cu PCPsT și la 1 cu PCR, FCS la 1 pacient cu PCPsT și 2 cu PCR, fără confirmarea unor modificări patologice. La 1 pacient cu PCR și 1 cu PCPsT diagnosticul de PC a fost confirmat prin lapascopie. La 18 pacienți cu PCPsT și la 1 cu PCR PC a fost confirmată intraoperatoriu în momentul laparotomiei; iar la 3 cu PCPsT și 1 cu PCR-prin biopsia pancreasului, care a decelat modificări specifice PC în acutizare, prin prezența fibrozei, granulației, a țesutului adipos și infiltrării țesutului pancreatic.

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

Examenul minuțios clinico-anamnestic și paraclinic a permis depistarea unui număr impunător de factori ambientali și endogeni cu valoare patogenică în dezvoltarea PC.

Tabelul 3.23. Prezența unor factori de risc genetici și nongenetici la pacienții cu PC vs LC

Factori de risc		LC		Pacienții cu PC		χ^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
Dereglări 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. pe abdomen		0	0	31	31,00	36,69	<0,001
Dislipid-emii	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
Virusi hepatici		0	0	30	30,00	35,29	<0,001
Patologia duodenului		0	0	43	43,00	54,78	<0,001

Estimarea prezenței unor factori de risc exogeni și endogeni a decelat o frecvență mai mare a tuturor factorilor de risc la pacienții cu PC vs LC, la majoritatea fiind atestată o diferență statistic semnificativă (Tabelul 3.23). Patologia biliară a deținut o frecvență majoritară la pacienții cu PC-94%, $p<0,001$, urmată de: dereglările alimentare-87% vs 7%-LC, consumul de alcool-55% vs 5%-LC, tabagism-45% vs 8%-LC, patologia duodenului-43%, dereglări metabolice, exprimate prin: IMC>25-50% vs 13%-LC, hipertrigliceridemii-40% vs 1%-LC, $p<0,001$, hipercolesterolemii-33% vs 17%-LC, $p<0,01$; condiții nocive de muncă-39%, intervenții chirurgicale anterioare pe abdomen-31%, prezența virusilor hepatici-30%, $p<0,001$. AF de pancreatită a fost confirmată la 52% din pacienții cu PC vs 22% în LC, $p<0,001$. Mutațiile genelor CFTR (R117H), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N34S) s-au identificat mai frecvent la pacienții cu PC vs LC: CFTR (R117H)-78% în PC vs 53% în LC, $p<0,001$, PRSS1 (R122H)-68% în PC vs 63 %-LC, $p>0,05$, SPINK1 (N34S)-78% în PC vs 74 %-LC $p>0,05$. Unii factori au fost confirmați cu o frecvență mai înaltă la pacienții cu PC vs LC, dar cu o diferență statistic nesemnificativă: administrarea medicamentelor pancreatotrope-11% în PC vs 8%-LC; expunerea la radiații-2%, traume abdominale-1%, patologia ductului pancreatic-3% au fost depistate numai în PC. S-a stabilit ponderea acestor factori de risc exo-și endogeni în diferite forme clinice de PC.

Tabelul 3.24. Prezența unor factori de risc genetici și nongenetici la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Indicele evaluat	PCR		PCL		PCPsT		χ^2	p
	n.	%	n.	%	n.	%		
Alcoolul	18	43,90	17	44,74	20	95,24	17,40	<0,001
Tabagismul	13	31,71	13	34,21	19	90,48	22,62	<0,001
Dereglări alimentare	37	90,24	29	76,32	21	100	7,36	<0,05
Medicamente pancreatotrope	4	9,76	6	15,78	1	4,76	1,79	>0,05
AF de pancreatită	16	39,02	23	60,53	13	61,90	4,70	>0,05
Condiții nocive de muncă	16	39,02	16	42,11	7	33,33	0,44	>0,05
Radiații	1	2,44	1	2,63	0	0	0,54	>0,05
Traume abdominale	1	2,44	0	0	0	0	1,45	>0,05
Intervenții chirurg. pe abdomen	9	21,95	11	28,95	11	52,38	6,13	<0,05
Hipercolesterolemie	11	26,83	15	39,47	7	33,33	1,43	>0,05
Hipertrigliceridemie	12	29,27	23	60,53	5	23,81	10,93	<0,01
CFTR (R117H)	31	75,61	31	81,58	16	76,19	0,46	>0,05
PRSS1 (R122C)	28	68,29	25	65,79	15	71,43	0,20	>0,05
SPINK1 (N34S)	31	75,61	28	73,68	19	90,48	2,45	>0,05
IMC > 25	19	46,34	28	73,68	3	14,29	19,46	<0,001
Patologia biliară	37	90,24	38	100	19	90,48	3,91	>0,05
Patologia ductului pancreatic	1	2,44	0	0	2	9,52	4,29	>0,05
Virusi hepatici	7	17,07	17	44,74	6	28,57	7,21	<0,05
Patologia duodenului	20	48,78	12	31,58	11	52,38	3,34	>0,05

În structura pacienților cu diferite forme clinice de PC (Tabelul 3.24) consumul de alcool a prevalat în lotul cu PCPsT, de cca 2 ori mai frecvent comparativ cu pacienții cu PCL și PCR- 95,24% vs 44,74%, și 43,90%, $\chi^2=17,40$, $p<0,001$. Tabagismul s-a identificat de cca 3 ori mai frecvent la pacienții cu PCPsT (90,48%) vs PCL (34, 21%) și PCR (31,71%), $\chi^2=22,62$, $p<0,001$. Dereglările de nutriție s-au atestat cu o frecvență aproape identică la pacienții cu PCPsT (100%) și PCR (90,24%) vs PCL (76,32%), $\chi^2=7,36$, $p<0,05$. Medicamentele pancreatotrope au fost mai frecvent utilizate la pacienții cu PCL (15,78%) vs PCR (9,76%) și PCPsT (4,76%), $\chi^2=1,79$, $p>0,05$. Condițiile nocive de muncă au fost confirmate cu aproape aceeași frecvență la toate grupele de pacienți: PCR-39,02%, PCL-42,11%, PCPsT-33,33%, $\chi^2=1,44$, $p>0,05$. Expunerea la doze excesive de radiații a fost remarcată la câte un pacient (2,44%) cu PCR și PCL (2,63%), $\chi^2=0,54$, $p>0,05$. Intervențiile chirurgicale, suportate anterior pe organele abdominale, au fost mai frecvente la bolnavii cu PCPsT (52,38%) vs cei cu PCL (28,95%) și PCR (21,95%), $\chi^2=6,13$, $p<0,05$, iar 1 pacient (2,44%) cu PCR a suportat o traumă abdominală severă, care i-a agravat evoluția PC. Modificări metabolice au fost atestate mai frecvent la pacienții cu PCL: IMC >25 kg/m²-73,68% vs 46,34% cu PCR și 14,29% cu PCPsT, $\chi^2=19,46$, $p<0,001$; hipertrigliceridemie-60,53%-PCL vs 29,27%-PCR și 23,81%-PCPsT, $\chi^2=10,93$, $p<0,01$; hipercolesterolemie-39,47%-PCL vs 33,33%-PCPsT și 26,83%-PCR, $\chi^2=1,43$, $p>0,05$. AF de pancreatită a fost relatată

aproape cu aceeași frecvență la bolnavii cu PCPsT-61,90% și PCL-60,53%, în PCR-39,02%, dar cu o diferență statistic nesemnificativă între grupe, $\chi^2=4,70$, $p>0,05$. Mutația genică R117H/CFTR a fost decelată mai frecvent la bolnavii cu PCL (81,58%) vs cei cu PCPsT (76,19%) și PCR (75,61%); mutația R122H/PRSS1-mai frecvent la pacienții cu PCPsT (71,43%) vs PCR (68,29%) și PCL (65,79%); mutația N34S/SPINK1 -preponderent la bolnavii cu PCPsT (90,48%) vs PCR (75,61%) și PCL (73,68%), dar cu o diferență statistic nesemnificativă între grupe. Patologia biliară a fost diagnosticată aproape identic în toate cele 3 grupuri de pacienți: PCL (100%), PCPsT (90,48%), PCR (90,24%), $\chi^2=3,91$, $p>0,05$; patologia ductului pancreatic - la 2 pacienți cu PCPsT (9,52%) și 1 pacient cu PCR (2,44%). Patologia duodenului s-a diagnosticat cu precădere la bolnavii cu PCPsT (52,38%) vs PCR (48,78%) și PCL (31,58%), $\chi^2=3,34$, $p>0,05$; virușii hepatici-prevalent la pacienții cu PCL (44,74%) vs PCPsT (28,57%) și PCL (17,07%), $\chi^2=7,21$, $p>0,05$.

Analiza factorilor de risc exogeni (Figura 3.12) în grupul de pacienți cu PCR a elucidat o prevalență a dereglărilor alimentare-90,24%, alcoolului-43,90%, condițiilor nocive de muncă-39,02%. Factorii endogeni identificați (Figura 3.13): patologia biliară-90,24%, mutațiile N34S/SPINK1 și R117H/CFTR-câte 75,61%, R122C/PRSS1-68,29%, patologia duodenului-48,78%, IMC>25 kg/m²-46,34%, tabagismul-31,71%, hipertrigliceridemie-29,27%, hipercolesterolemie-26,83%, intervenții chirurgicale anterioare pe abdomen-21,95%, viruși hepatici-17,07.

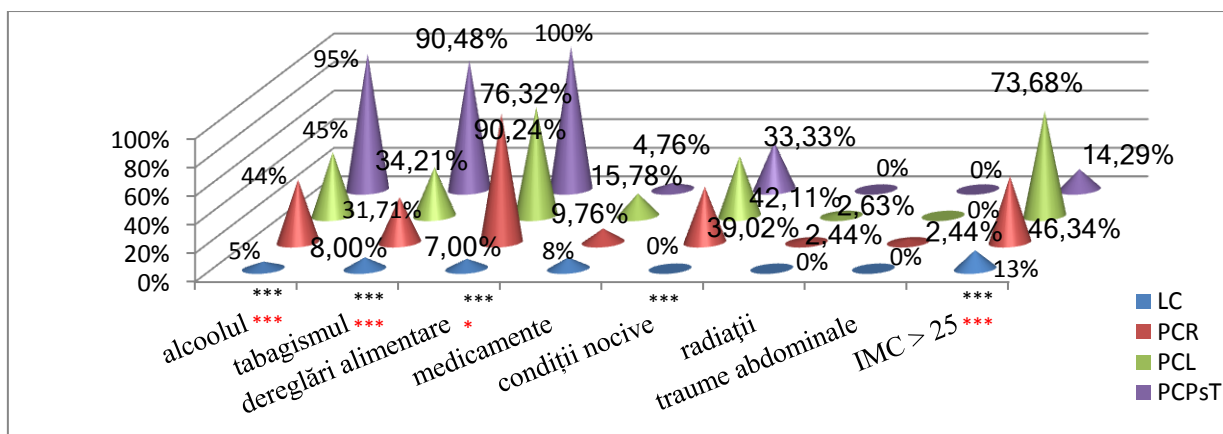


Fig.3.12. Frecvența unor factori exogeni de risc la pacienții cu diferite forme clinice de PC și LC

Legendă: ***- $p<0,001$ (diferențe statistice între PC și LC)

***- $p<0,001$, *- $p<0,05$ (diferențe statistice între PCR, PCL, PCPsT)

La pacienții cu PCL dintre factorii exogeni (Figura 3.12) s-au evidențiat: dereglările alimentare-76,32%, IMC>25 kg/m²-73,68%, alcoolul-44,74%, condițiile nocive de muncă-42,11%, tabagismul-34,21%; din factorii endogeni (Figura 3.13): patologia biliară-100%, mutațiile genice R122C/PRSS1-81,58%, N34S/SPINK1-73,68%, R117H/CFTR-65,79%, hipertriglice-

ridemia-60,53%, virusii hepatici-44,74%, patologia duodenului-31,58%, intervențiile chirurgicale anterioare pe abdomen-28,95%, hipercolesterolemia-39,47%.

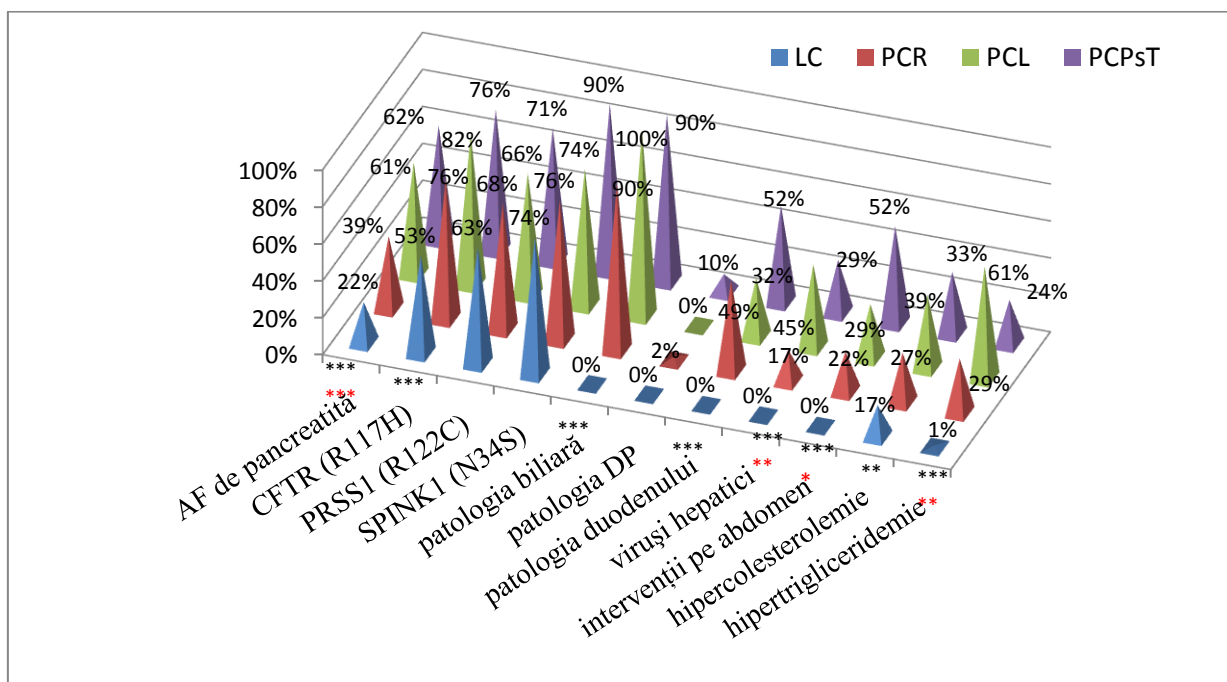


Fig.3.13.Frecvența unor factori endogeni de risc la pacienții cu diferite forme clinice de PC și LC

Legendă: ***-p<0,001, ** -p <0,01, (diferențe statistice între PC și LC)

***-p<0,001, **-p<0,01, *-p<0,05 (diferențe statistice între PCR, PCL, PCPsT)

În grupul de pacienți cu PCPsT s-au decelat, cu preponderență, următorii factori exogeni (Figura 3.12): dereglările alimentare-100%, alcoolul-95,24%, tabagismul-90,48%, condițiile nocive de muncă-33,33%; endogeni (Figura 3.13): patologia biliară și mutațiile N34S/SPINK1- câte 90,48%, R117H/CFTR-76,19%, R122C/PRSS1-71,43%, patologia duodenului și intervenții chirurgicale anterioare pe abdomen-la câte 52,38%, hipercolesterolemie-33,33%, virusii hepatici-28,57%, hipertrigliceridemie-23,81%.

Tabelul 3.25. Caracteristica consumului de alcool la pacienții cu PC vs LC

Alcoolul		LC		Pacienții cu PC		χ^2	p
		n.	%	n.	%		
În prezent		5	5,00	53	53,00	59,24	<0,001
În anamneză		0	0	2	2,00		
Regularitatea consumului	ocazional	5	5,00	47	47,00	59,78	<0,001
	regulat	0	0	8	8,00		
Cantitate gr./zi	moderat (<20)	5	100,00	8	14,55	19,72	<0,001
	crescut (20- 80)	0	0	26	47,27		
	excesiv (>80)	0	0	21	38,18		
Durata consumului, ani		5	M±ES	55	M±ES	1,01	<0,001
			7,4±2,06		24,47±1,01		

Consumul de alcool, ca factor de risc important în dezvoltarea și evoluția PC, a fost confirmat (Tabelul 3.25) la un număr impunător de pacienți cu PC-55%, dintre care 2% au

remarcat prezența alcoolului în trecut, vs 5% din LC, $\chi^2=59,24$, $p<0,001$. În funcție de gen au prevalat bărbații-90,91%, $\chi^2=63,68$, $p<0,001$. 47% dintre pacienții cu PC și cei 5% din LC au menționat consum de alcool ocazional, iar 8% din pacienți-consum regulat, $\chi^2=59,78$, $p<0,001$. Persoanele din LC (5%) au recunoscut consum de alcool moderat (<20 gr./zi), iar pacienții cu PC au menționat consum de alcool în mare parte în cantitate crescută (20-80 gr./zi)-26 (47,27%) și 38 (18%)-excesivă (>80 gr./zi), 8 (14,55%)-cantitate moderată (<20 gr./zi), $\chi^2=19,72$, $p<0,001$. Durata consumului de alcool a fost de cca 3 ori mai mare la pacienții cu PC vs LC-24,47±1,01 ani vs 7,4±2,06 ani, $\chi^2=1,01$, $p<0,001$.

Analizând consumul de alcool în diferite forme clinice de PC (Tabelul 3.26) am decelat următoarele rezultate: în grupul de pacienți cu PCPsT prezența alcoolului a prevalat statistic semnificativ-95,24% vs 44,74% pacienții cu PCL și 18 (43,90%) cu PCR, $\chi^2=18,25$, $p<0,01$. Cu un consum ocazional de alcool predomină, de asemenea, pacienții cu PCPsT-85,81% vs PCL-44,74% și PCR-29,27%; consum regulat au recunoscut-14,63% pacienți cu PCR și 9,52% cu PCPsT, $\chi^2=24,21$, $p<0,001$. În funcție de cantitatea de alcool întrebuințată, pacienții cu PCPsT au menționat, în mare parte, consum excesiv-50% și crescut -45%, și numai 5%-moderat; pacienții cu PCL-predominant consum crescut-74,47% și numai câte 11,76%-excesiv și moderat; iar pacienții cu PCR-preponderent consum excesiv-9 (50%), 27,78%-moderat și 22,22%-crescut, $\chi^2=13,48$, $p<0,001$. Durata consumului de alcool a fost mai mare la pacienții cu PCPsT (26,00±1,47 ani) vs PCL (24,24±1,78 ani) și PCR (23,06±2,06 ani), cu o diferență statistic nesemnificativă între grupe.

Tabelul 3.26. Caracteristica consumului de alcool la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Alcoolul		PCR		PCL		PCPsT		χ^2	p
		n.	%	n.	%	n.	%		
Consum de alcool	în prezent	17	41,46	17	44,74	19	90,48	18,25	<0,01
	în anamneză	1	2,44	0	0	1	4,76		
Regularitatea consumului	ocațional	12	29,27	17	44,74	18	85,81	24,21	<0,001
	regulat	6	14,63	0	0	2	9,52		
Cantitatea gr./zi	moderat (< 20)	5	27,78	2	11,76	1	5,00	13,48	<0,01
	crescut (20-80)	4	22,22	13	74,47	9	45,00		
	excesiv (>80)	9	50,00	2	11,76	10	50,00		
Durata consumului, ani		M±m		M±m		M±m		p 1,2	p 1,3
		23,06±2,06		24,24±1,78		26,00±1,47		>0,05	>0,05

Legendă: p1,2- diferențe statistice între pacienții cu PCR și PCL

p1,3- diferențe statistice între pacienții cu PCR și PCPsT

p2,3- diferențe statistice între pacienții cu PCL și PCPsT

Prezența tabagismului (Figura 3.14) a fost atestată la 8% din LC, bărbați, și 45% pacienți cu PC, 43 bărbați (78,18%) și 2 (4,44) femei, dintre care 37% fumători în prezent și 8%-ex-fumători, care nu mai fumează în mediu de 8,29±2,88 ani, $\chi^2=35,14$, $p<0,001$. Tabagismul s-a

confirmat preponderent la pacienții cu PCPsT-90,48% dintre care 80,95% fumători în prezent și 9,52%-ex-fumători vs 34,21%-cu PCL, inclusiv 21,25% fumători în prezent și 13,16% ex-fumători, și 31,71%-pacienții cu PCR-12 (29,27%) fumători în prezent și 1 (2,44%) ex-fumător, $\chi^2=22,26$, $p<0,001$.

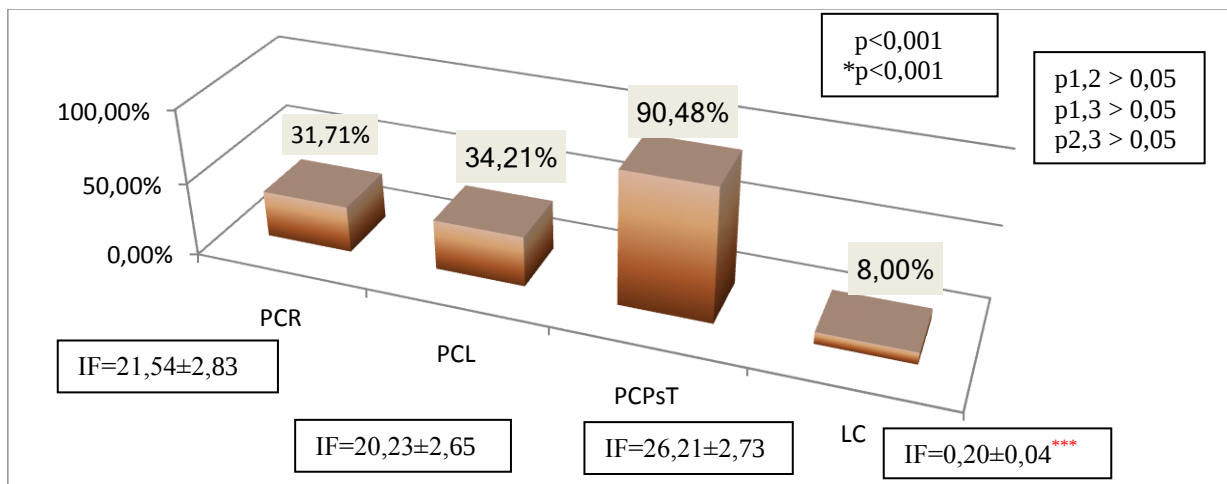


Fig. 3.14. Distribuția tabagismului și a IF la pacienții cu diferite forme clinice de PC vs LC
Legendă: $p<0,001$ - diferențe statistice ale tabagismului în LC și pacienții cu PC
 $*p<0,001$ - diferențe statistice ale tabagismului la pacienții cu diferite forme clinice de PC

*** - $p<0,001$, diferențe statistice ale IF în LC și pacienții cu PC

p1,2- diferențe statistice ale IF între pacienții cu PCR și PCL

p1,3- diferențe statistice ale IF între pacienții cu PCR și PCPsT

p2,3- diferențe statistice ale IF între pacienții cu PCL și PCPsT

Durata tabagismului a fost semnificativ mai mare la pacienții cu PC-23,23±1,27 ani vs 1,75±0,25 ani-LC, $p<0,001$, cu precădere în lotul cu PCPsT-26,16±1,48 ani vs 21,38±2,47 ani-PCL și 21,15±2,82 ani-PCR, $p>0,05$. Numărul de țigări fumate/zi la pacienții cu PC a fost semnificativ mai mare-19,62±0,70 vs 2,25±0,16-LC, $p<0,001$, fără a se evidenția o diferență statistic concludentă între cele trei loturi de pacienți: PCR-20,38±0,38, PCPT-19,79±1,51, PCL-18,62±0,94, $p>0,05$. IF a fost mai mare la pacienții cu PC vs LC: 23,13±1,63 vs 0,20±0,04, $p<0,001$, prevalent în PCPsT-26,21±2,73 vs PCR-21,54±283 și PCL-20,23±2,65, în lipsa unei diferențe semnificative între cele 3 grupuri de pacienți.

Chestionarea persoanelor incluse în studiu a decelat prezența unui regim alimentar neechilibrat la 87 (87%) pacienți, cu o diferență statistic semnificativă între pacienții cu PC și LC, $\chi^2=153,98$, $p<0,001$. În funcție de gen, majoritatea celor, care au menționat nerespectarea regimului alimentar au fost bărbați-92,73% vs 80% femei. Pacienții au remarcat o alimentație hiperlipidică-în 72%; mese neregulate-13%, alimentație hiperproteică-2% și hipoproteică-11%. Regimul alimentar hiperlipidic a fost cea mai frecventă dereglare de nutriție la toate cele trei loturi de pacienți, preponderent la pacienții cu PCPsT-100%; în PCL-68,42% și PCR-60,98%, $\chi^2=10,88$, $p<0,01$.

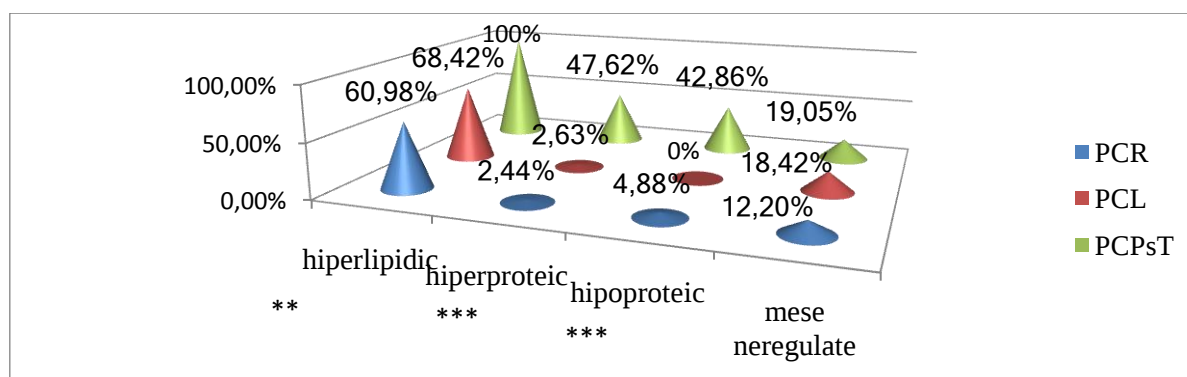


Fig. 3.15. Caracteristica regimului alimentar la pacienții cu diferite forme clinice de PC
Legendă: diferențe statistice între PCR, PCL, PCPsT, **p<0,01, ***p<0,001

Un regim alimentar hiperproteic s-a atestat în mare parte la pacienții cu PCPsT-47,62%, cu o diferență statistică înalt semnificativă față de pacienți cu PCL-2,63% și PCR-2,44%, $\chi^2=31,94$, $p<0,001$; regimul hipoproteic, confirmat predominant la pacienții cu PCPsT-42,86% și 4,76% pacienți cu PCR, $\chi^2=28,04$, $p<0,001$. Mese neregulate au fost relatate mai frecvent de pacienții cu PCPsT-19,05% vs PCL-18,42% și 12,20%-cu PCR, în lipsa unei diferențe statistice semnificative, $\chi^2=2,27$, $p>0,05$. În ansamblu, se observă o prevalare a tuturor dereglărilor de nutriție la pacienții cu PCPsT vs PCL și PCR (Figura 3.15).

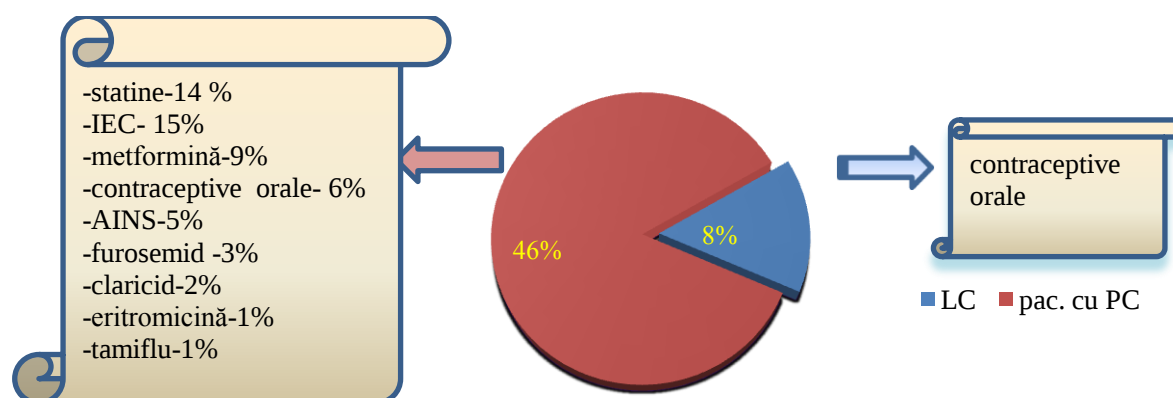


Fig. 3.16. Prezența medicației pancreatotrope la pacienții cu PC vs LC

Analiza minuțioasă a anamneșticului a decelat prezența medicației pancreatotrope la 8% persoane din LC și 46% pacienți cu PC, cu o diferență statistic semnificativă, $p<0,001$. În LC riscul de dezvoltare al PC a fost determinat de consumul de contraceptive orale, care conțin estrogeni. Pacienții cu PC au remarcat consumul de contraceptive orale-6%, furosemid-3%, statine-14%, AINS-5%, metformină-9%, IEC-15%, ranitidină-24% pe o perioadă de 3 luni și mai mult, eritromicină-1%, claricid-2%, tamiflu-1% pe o perioadă de 3-10 zile, pe fonul de consum al cărora au apărut acutizări ale PC, manifestate prin sindrom dur și dispeptic (Figura 3.16).

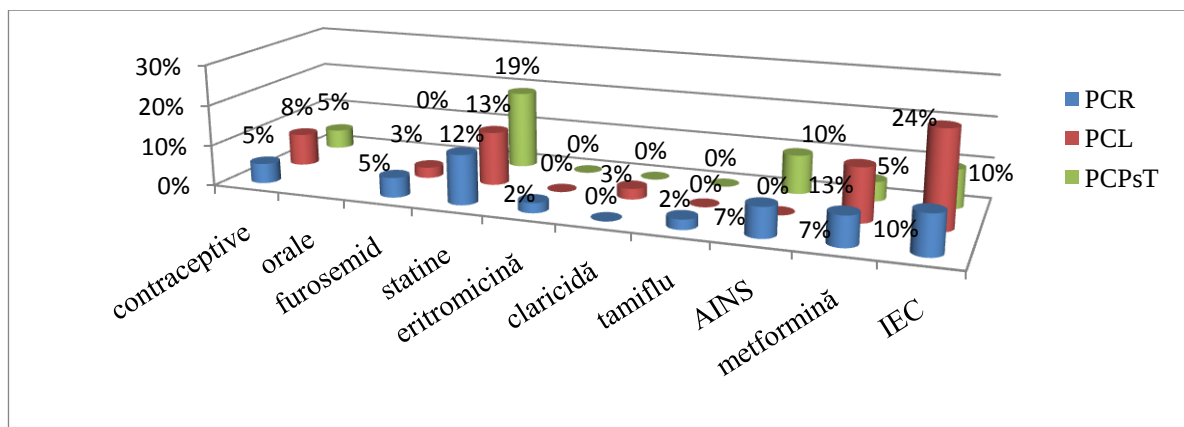


Fig.3.17. Prezența medicației pancreatotrope la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Cuantificând prezența preparatelor pancreatotrope putem reitera următoarele rezultate (Figura 3.17): în grupul de pacienți cu PCR s-a atestat consumul de statine la 12,20%, IEC-9,76%, AINS și metformina-câte 7,32%, contraceptive orale și furosemid-câte 4,88%, eritromicină și tamiflu-câte 2,44%; la pacienți cu PCL-consumul de IEC-23,68%, statine și metformina-câte 13,16%, contraceptive orale-7,89%, claricid și furosemid-câte 2,63%; în PCPsT-consumul de statine-19,05%, IEC și AINS-câte 9,52%, metformina și contraceptivele orale-câte 4,76%, fără o diferență statistic semnificativă între grupe, $p>0,05$.

Condiții nocive de muncă (Figura 3.18), exprimate prin prezența stresului cronic și a diferitor substanțe chimice toxice (produse petroliere, vopsele, acetonă, lacuri, detergenți, pesticide, îngrășăminte agricole, acizi, ș.a.) au fost confirmate la 39% din pacienții, dintre care-19% au menționat prezența substanțelor chimice toxice pe parcursul a mai mult de 1 an, 23,64% bărbați și 13,33% femei, iar 20%-stresul cronic >5 ani-24,44% femei și 16,36 % bărbați. În grupul de pacienți cu PCPsT au prevalat substanțele chimice toxice-19,95% vs stresul-14,29%, în grupul cu PCR preponderent stresul-21,95% vs substanțele chimice toxice-17,07%, iar în lotul de pacienții cu PCL-un număr identic de persoane cu stres și substanțe chimice toxice -21,05%, $p>0,01$.

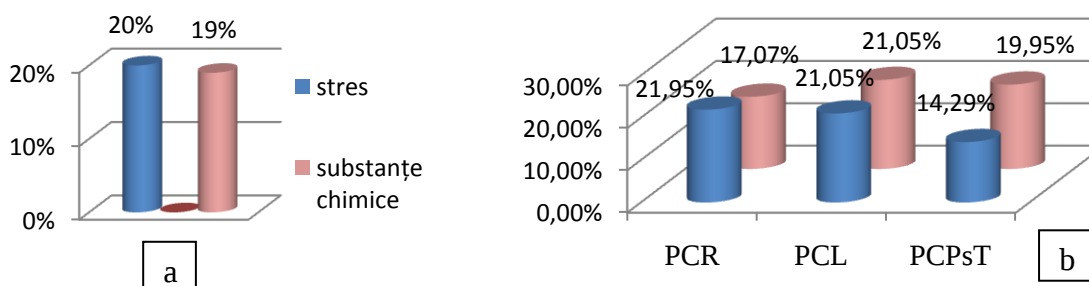


Fig. 3.18. Prezența unor condiții nocive de muncă la pacienții cu PC (a) în diferite forme clinice (b)

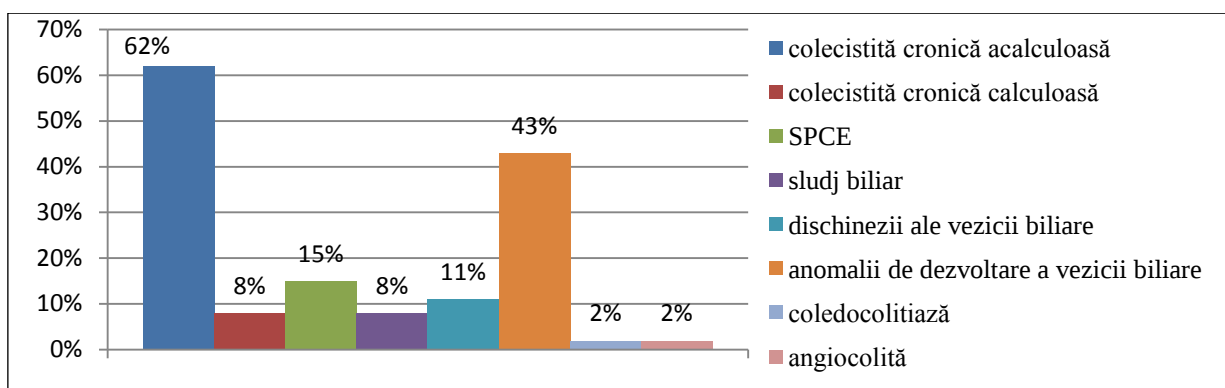


Fig. 3.19. Patologia biliară confirmată la pacienții cu PC

Patologia biliară a fost identificată la un număr mare de pacienți cu PC, predominant la femei-95,56% și 92,72% bărbați, exprimată în cea mai mare parte prin colecistită cronică acalculoasă-62%; anomalii de dezvoltare ale vezicii biliare-43%, care crează condiții pentru stagnarea și îngroșarea bilei, SPCE-15%, dischinezii ale vezicii biliare-11%, colecistită cronică calculoasă și sludj biliar-câte 8%, câte 2% coledocolitiază și angiocolită, ca complicație a PCPsT-la 2% (Figura 3.19).

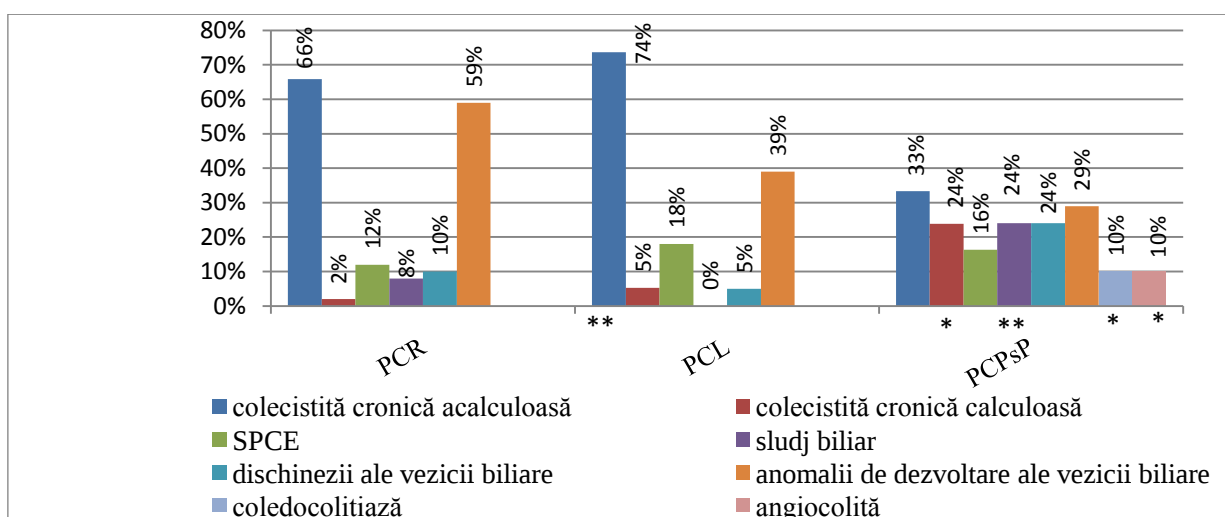


Fig. 3.20. Distribuția patologiei biliare la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Legendă: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, diferențe statistice între PCPsT, PCR și PCL

Analiza distribuției patologiei biliare la pacienții cu diferite forme clinice de PC (Figura 3.20) demonstrează, că colecistita cronică acalculoasă și anomalii de dezvoltare ale vezicii biliare au predominat în loturile de pacienți cu PCR și PCL, 65,85%-58,66% și 73,68%-39,47%, respectiv. Se observă o diferență statistic semnificativă a patologiilor biliare între loturile de pacienți: colecistita cronică acalculoasă este de cca 2 ori mai frecventă la pacienții cu PCR și PCL vs PCPsT, $p < 0,01$; sludj-ul biliar se întâlnește de cca 3 ori mai frecvent în PCPsT vs PCR și de 24 ori mai frecvent vs PCL, $p < 0,01$; colecistita cronică calculoasă în PCPsT este de cca 3 ori mai frecventă vs PCR și de 24 ori mai frecventă vs PCL, $p < 0,05$; coledocolitiază și angiocolita

sunt de 10 ori mai frecvente în PCPsT vs PCR și PCL, $p < 0,05$.

Patologia duodenală (Figura 3.21) a fost confirmată la pacienții cu PC, bărbați/femei- 47,7% / 37,78%, prin prezența în cea mai mare parte a duodenitelor-32%; deformare cicatricială a bulbului duodenal-11%, ulcer duodenal activ-4% și papilită-1%; 20% din pacienți au remarcat ulcer duodenal în anamneză. Duodenitele au dominat în toate loturile-în PCPsT la 38,10%, PCR- 34,15%, PCL-26,32% pacienți; deformarea cicatricială a bulbului duodenal: în PCPsT-19,5%, PCR-14,63%, PCL-13,16%; ulcere duodenale active: în PCPsT la 9,52%, PCL-2,68%, PCR- 2,44%; la 2,63% pacienți cu PCPsT s-a confirmat papilită, iar ulcerul duodenal cronic în anamneză menționat-la 24,39% cu PCR, 19,95%-PCPsT și 15,79%-PCL, $p > 0,05$.

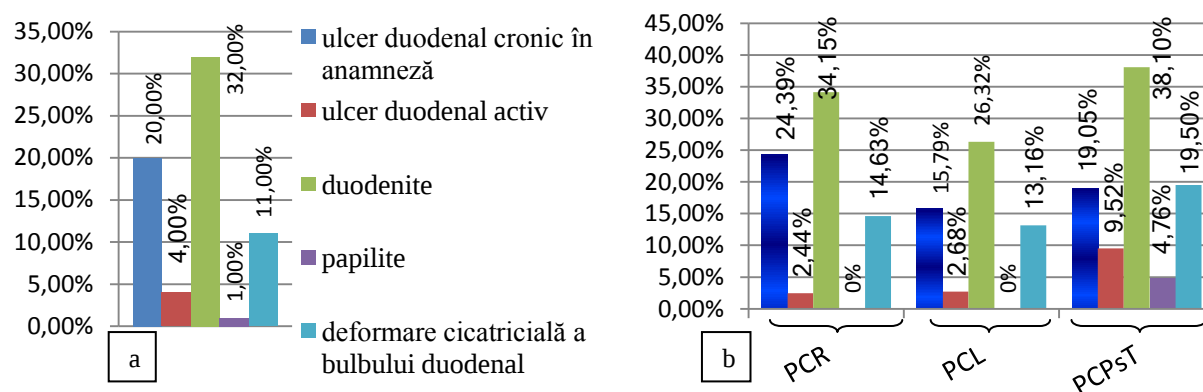


Fig. 3.21. Distribuția patologiei duodenale la pacienții cu PC (a) în diferite forme clinice (b)

Patologia ductului pancreatic s-a determinat la 4 pacienți cu PC, bărbați, dintre care 3 au avut obstrucția ductului pancreatic: 2,44% cu PCR și 9,52% cu PCPsT, iar la 2,44% pacienți cu PCR ductul pancreatic a fost cicatrizat posttraumatic, după intervenție chirurgicală.

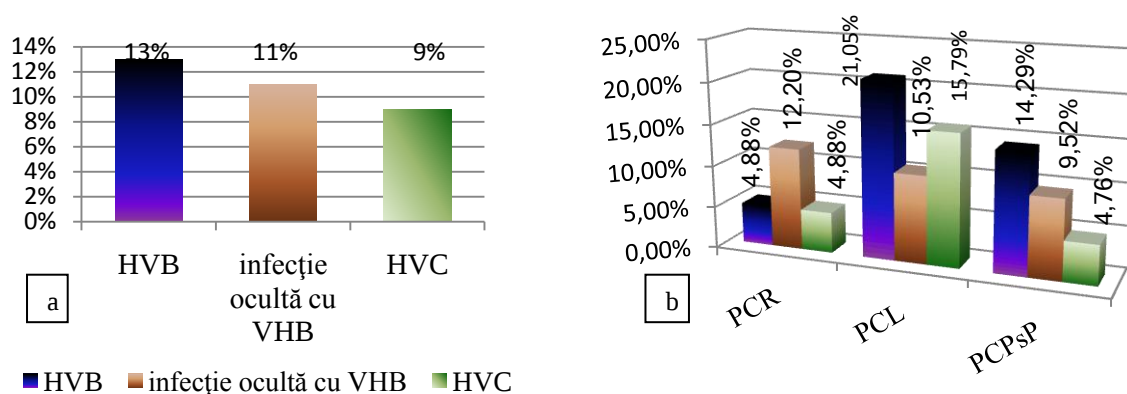


Fig. 3.22. Distribuția infecției cu viruși hepatici la pacienții cu PC (a) în diferite forme clinice (b)

Infecția cu viruși hepatici (Figura 3.22) s-a confirmat la pacienții cu PC prin prezența HVB-la 13% pacienți, HVC-la 9%, iar la 11% s-a stabilit prezența infecției oculte cu VHB, bărbați/femei-34,55% / 24,44%. În lotul cu PCL s-a observat o frecvență mai înaltă, de 1,47 și 4,31 ori a HVB (21,05%) în raport cu PCPsT (14,29%) și PCR (4,88%). Frecvența HVC a fost mai

mare la pacienții cu PCL (15,79%) vs PCR (4,88%) și PCPsT (4,76%), de 3,24 ori și 3,32 ori corespunzător. Infecția ocultă cu VHB a fost confirmată aproximativ cu aceeași frecvență în toate loturile de pacienți: PCR-12,20%, PCL-10,53%, PCPsT-9,52%, $p>0,05$.

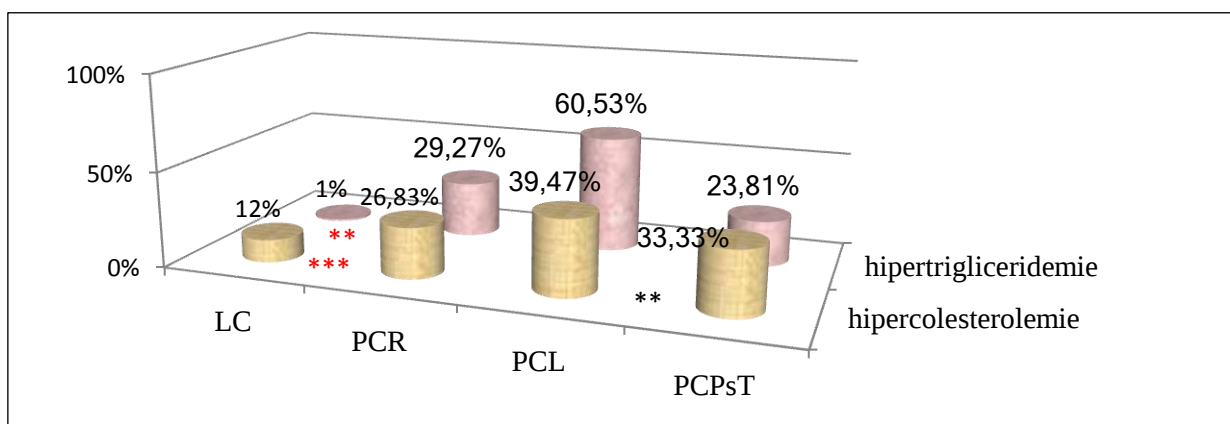


Fig.3.23. Distribuția dislipidemiilor la pacienții cu diferite forme clinice de PC vs LC

Legendă: ** $p<0,01$, diferențe statistice între PCL, PCPsT și PCR

*** $p<0,001$, diferențe statistice între LC și PCL, PCPsT, PCR

Evaluarea statutului lipidic la persoanele incluse în studiu (Figura 3.23) a identificat modificări mai severe, statistic semnificative, la pacienții cu PC vs LC, manifestate prin hipercolesterolemie la 33% pacienți vs 12% LC, $\chi^2=6,83$, $p<0,01$ și hipertrigliceridemie-la 40% vs 1%, $\chi^2=46,66$, $p<0,001$. Manifestări mai pronunțate s-au observat la pacienții cu PCL, exprimate prin hipertrigliceridemie la 60,53%, ce a depășit de 2,54 ori PCPsT (23,81%) și de 2,07 ori PCR (29,27%), $\chi^2=10,93$, $p<0,01$ și hipercolesterolemie-la 39,47% pacienți, depășind de 1,47 ori PCR (26,83%) și de 1,18 ori PCPsT (33,33%), $\chi^2=1,43$, $p>0,05$.

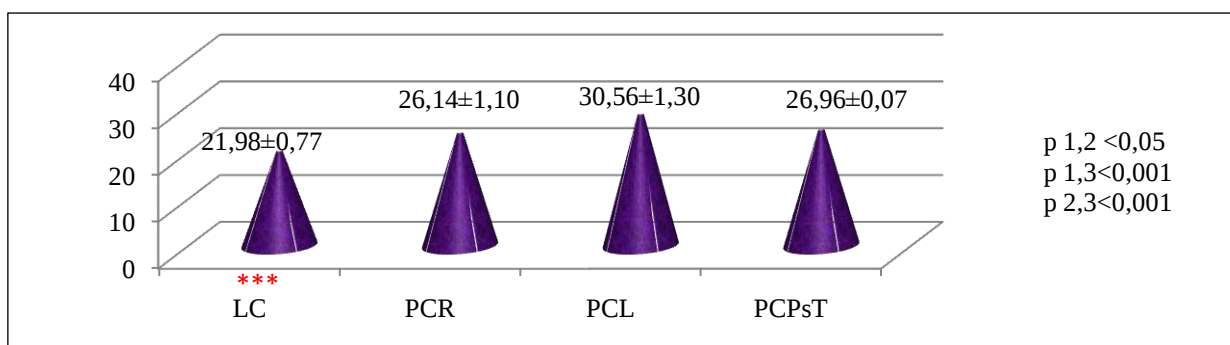


Fig. 3.24. Valoarea IMC la pacienții cu diferite forme clinice de PC vs LC

Legendă: *** $p<0,001$, diferențe statistice între LC și pacienții cu PCL, PCPsT, PCR

$p_{1,2}$ - diferențe statistice între pacienții cu PCR și PCL

$p_{1,3}$ - diferențe statistice între pacienții cu PCR și PCPsT

$p_{2,3}$ - diferențe statistice între pacienții cu PCL și PCPsT

Analiza IMC (Figura 3.24) a relevat indici mai înalți la pacienții cu PC vs LC, cu o diferență statistic semnificativă-26,73±0,77 vs 21,98±0,77, $p<0,001$. IMC a fost mai mare la pacienții cu PCL (30,56±1,30 kg/m²) vs PCR (26,14±1,10 kg/m²), $p<0,05$ și PCPsT (26,96±0,07 kg/m²), $p<0,001$, cu o diferență semnificativă între PCR și PCPsT, $p<0,001$. IMC>25 kg/m² a

fost considerat ca factor de risc pentru PC și a fost determinat la 50% din pacienții cu PC și 13% în LC, $\chi^2=31,72$, $p<0,001$. S-a demonstrat o frecvență mai mare a $IMC>25 \text{ kg/m}^2$ la pacienții cu PCL-28 (73,68%) vs PCR-19 (46,34%) și PCPsT-3 (14,29%), de 1,59 și 5,16 ori mai frecvent decât în PCR și PCPsT, $\chi^2=19,46$, $p<0,001$.

Expunerea excesivă la radiații, prin prezența la Cernobâl, imediat după explozia de la centrala atomică, a fost menționată de 1 (2,44%) pacient cu PCR și 1 (2,63%) cu PCL. Traumă abdominală severă prin contuzie, urmată de acutizarea pancreatitei și agravarea stării, a fost notificată la 1 (2,44%) pacient cu PCR. Intervenții chirurgicale, suportate anterior pe organele abdominale, s-au atestat preponderent la bărbați-36,36% vs 24,44% femei: la 52,38% pacienți cu PCPsT, 28,95%-cu PCL și 21,95%-cu PCR, $\chi^2=6,13$, $p<0,05$.

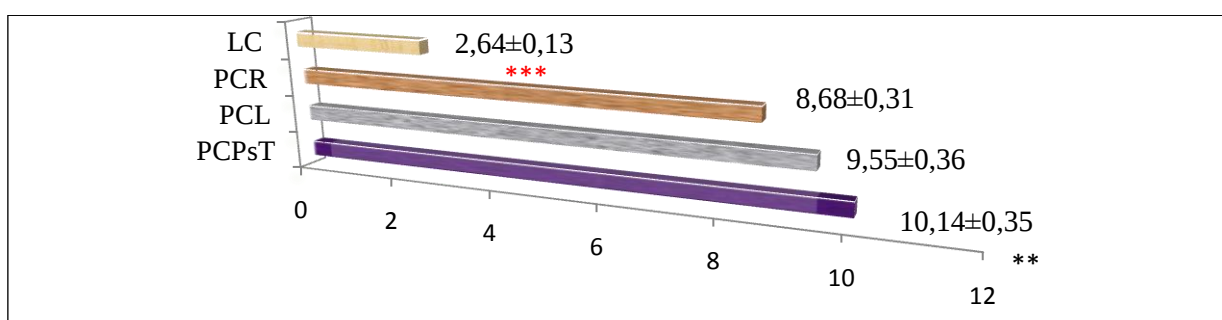


Fig. 3.25. Numărul mediu al factorilor de risc la pacienții cu diferite forme clinice de PC vs LC

Legendă: ** $p<0,01$, diferențe statistice între PCPsT și PCR

*** $p<0,001$, diferențe statistice între LC și PCL, PCPsT și PCR

La persoanele incluse în studiu au fost depistați un șir numeros de factori de risc exo- și endogeni (Figura 3.25). La pacienții cu PC numărul lor a depășit de 3,53 ori ($9,32\pm0,21$) LC ($2,64\pm0,13$), $p<0,001$. Numărul mediu al factorilor de risc a fost mai mare la pacienții cu PCPsT ($10,14\pm0,35$) vs PCL ($9,55\pm0,36$) și PCR ($8,68\pm0,31$), PCPsT/PCR- $p<0,01$.

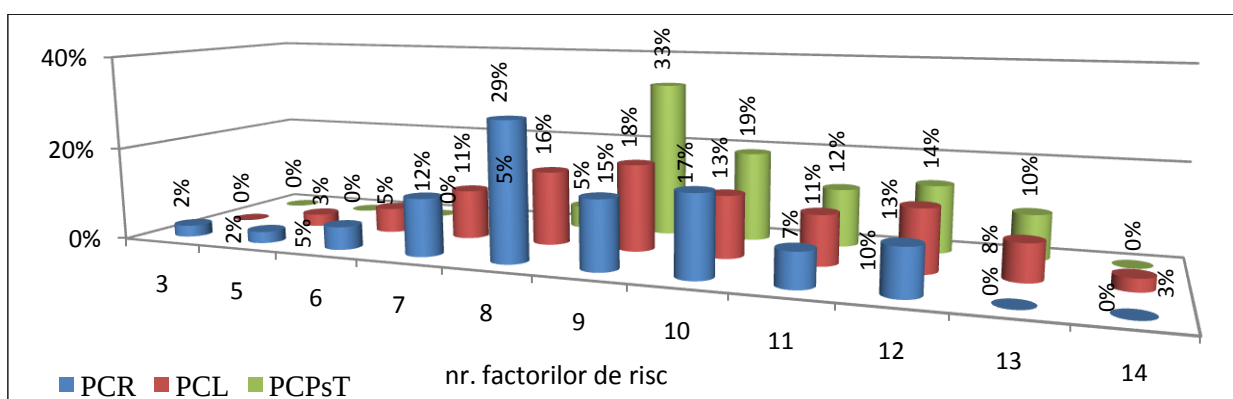


Fig. 3.26. Numărul și frecvența factorilor de risc la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Numărul factorilor de risc la pacienții cu diferite forme clinice de PC nu s-a deosebit statistic semnificativ, $\chi^2=17,57$, $p>0,05$, în pofida faptului că se observă o prezență a unui număr mai mare de factori de risc la un număr mai mare de pacienți cu PCPsT: 9 factori-la 33,33%, 10-

19,05%, 11 și 12 factori-câte 14,29%, 13-9,52%, 7 și 8-câte 4,76% vs PCL: 9 factori-la 18,42%, 10-13,16%, 12-la 13,16%, 11 și 7-la câte 10,53%, 13-la 7,89% 14-la 2,63%, 6-la 5,26%, 5-la 2,63% și PCR: 8 factori-la 29,27%, 10-la 17,07, 9-la 14,63%, 7-la 12,20%, 12-la 9,76%, 11-la 7,32%, 6-la 4,88%, 5 și 3-la câte 2,44% (Figura 3.26).

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

A fost 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.

Tabel 3.27. Riscul relativ estimat (OR) în intervalul de confidență (CI) 95% al unor factori convenționali de risc pentru PC la persoanele incluse în studiu

Indicele evaluat		Valoarea OR	95% CI min.	95% CI max.	χ^2	p
Alcoolul		23,222	8,182	71,042	57,16	<0,001
Tabagismul		9,409	3,906	23,450	33,27	<0,001
Hipercolesterolemia		2,405	1,175	4,956	6,00	<0,05
Hipertrigliceridemia		66,000	9,356	1339,070	44,30	<0,001
IMC>25		6,692	3,155	14,403	30,03	<0,001
CFTR (R117H)	heterozigoți	2,594	1,289	5,248	7,53	<0,01
	homoziigoți	5,244	2,041	13,729	13,61	<0,001
PRSS1 (R122C)	heterozigoți	0,796	0,411	1,542	0,33	>0,05
	homoziigoți	15,031	3,082	99,287	16,02	<0,001
SPINK1 (N34S)	heterozigoți	0,734	0,348	1,547	0,50	>0,05
	homoziigoți	5,466	1,929	15,937	11,74	=0,001
AF de pancreatită		3,841	1,990	7,456	18,04	<0,001

Rezultatele studiului atestă un risc relativ estimat înalt la persoanele, care consumă alcool-23,22, 95% CI (8,18-71,04), $\chi^2=57,17$, $p<0,001$ (Tabelul 3.27), fapt ce demonstrează o asociere puternică între expunerea la consumul de alcool și dezvoltarea PC, cu riscul ca consumatorii de alcool să dezvolte pancreatită de cca 23 ori mai frecvent față de neconsumatori. Tabagismul are un OR de 9,41, 95% CI (3,91-23,45), $\chi^2=33,27$, $p<0,001$; dislipidemiile: hipercolesterolemia-OR=2,41, 95% CI (1,18-4,96), $\chi^2=6,00$, $p<0,05$, hipertrigliceridemia-OR=66,00, 95% CI (9,36-1339,01), $\chi^2=44,30$, $p<0,001$. Referitor la predispunerea familială pentru dezvoltarea PC, se observă un risc mai mare, de cca 3,8 ori, la persoanele care prezintă AF de pancreatită, OR=3,84, 95% CI (1,99-7,46). Analiza riscului relativ estimat în intervalul de confidență 95% pentru mutațiile genice investigate a relevat un risc mai mare de a dezvolta pancreatite la persoanele care au mutațiile respective în varianta homoziigotă: R117H/CFTR heterozigoți-OR=2,59, 95% CI (1,30-5,25), $\chi^2=7,53$, $p<0,01$, homoziigoți-OR=5,24, 95% CI (2,04-13,73), $\chi^2=13,61$, $p<0,001$; R122C/PRSS1 homoziigoți-OR=15,03, 95% CI (3,08-99,29),

$\chi^2=16,02$, $p<0,001$; N34S/SPINK1 homozigoți-OR=5,47, 95% CI (1,93-15,94), $\chi^2=11,74$, $p=0,001$. Pentru varianta heterozigotă R122C/PRSS1 și N34S SPINK1 nu poate fi calculat OR, deoarece nu există diferențe statistic semnificative între pacienții cu PC și LC, $p>0,05$. Se observă, că riscul relativ pentru PC este mai înalt în prezența variantei homozigote R122C/PRSS1-OR=15,03, depășind de 2,87 ori riscul relativ atribuit de mutația R122H/CFTR și de 2,75 ori de către N34S/SPINK1, varianta homozigotă.

3.5. Concluzii la Capitolul 3

1. PCPsT s-a confirmat la un număr mai mare de bărbați (85,71%), angajați în activitatea fizică (61,90%), cu vârstă mai tânără de debut a bolii ($30,05\pm 1,51$ ani), debut acut în 42,86%, pusee mai frecvente de pancreatită acută și o vârstă mai mică la diagnosticare ($35,05\pm 1,41$ ani), durata bolii fiind mai mare ($17,81\pm 1,64$ ani). În PCL vârsta medie la diagnosticare și vârsta de debut au fost mai mari ($49,71\pm 1,21$ ani / $33,71\pm 1,44$ ani), cu un debut mai frecvent insidios (76,32%).
2. Dereglarea funcției endocrine s-a atestat la 38% pacienți, preponderent (65,79%) în PCL, exprimată prin DZ tip II tratat cu ADO (44,76%), grad mediu de severitate (42,11%), decompensat (36,84%). Insuficiența exocrină pancreatică la pacienții cu PC s-a soldat cu nivele scăzute ale proteinelor totale și albuminelor serice și creșterea activității enzimelor pancreatice (α -amilaza serică, lipaza serică, diastaza în urină), predominant la pacienții cu PCPsT, diminuarea activității elastazei-1 în materiile fecale, modificări ale coprogramei ($p<0,001$).
3. PCPsT s-a manifestat printr-o multitudine de complicații, exprimate prin icter mecanic, HTP, ocluzie duodenală, hemoragii gastrointestinale, chisturi, pseudochisturi pancreatice, para-pancreatită, angiocolită, 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.
4. Evaluarea hemoleucogramei a decelat modificări, care au diferențiat pacienții cu PC de LC, cu diferențe statistic semnificative la majoritatea parametrilor, mai evidente în PCPsT (scăderea nivelului de Hb, Er., HT, creșterea nivelului de trombocite, leucocite, VSH).
5. Valori medii mai înalte ale indicilor de colestază s-au atestat la un număr mai mare de pacienți cu PCPsT, cu scăderea nivelului de Ca seric.
6. La pacienții cu PC s-au atestat modificări ale metabolismul lipidic, exprimate prin hipercolesterolemie, $p>0,05$ și hipertrigliceridemie, $p<0,001$, mai evident la pacienții cu PCL, femeii.

7. Numărul mediu al factorilor convenționali de risc în lotul de pacienți cu PC a depășit de 3,53 ori LC, $p < 0,001$, având valori mai înalte ($10,14 \pm 0,35$) și fiind prezent într-un număr mai mare de pacienți cu PCPsT.
8. Frecvența majoritară printre factorii de risc la pacienții cu PC a fost deținută de patologia biliară (94%); dereglările nutriționale-87%, mutațiile R117H/CFTR și N34S/SPINK1 (78%), R112H/PRSS1 (68%), 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 chirurgicale pe abdomen-31%, virusi hepatici-30%, $p < 0,001$.
9. Mutațiile genice studiate s-au identificat mai frecvent la pacienții cu PC vs LC, dar cu o diferență statistic semnificativă numai la nivelul mutației R117H/CFTR, $p < 0,001$.
10. Alcoolul, ca factor de risc, a fost confirmat la 55% din pacienți ($p < 0,001$), caracterizat preponderent prin consum ocazional (47%), în cantitate crescută (47,27%), cu precădere 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).
11. Factorii de risc identificați, expuși în succesivitate, 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 virusii hepatici (44,74%), condițiile nocive de muncă (42,11%), patologia duodenului (31,58%), intervențiile chirurgicale anterioare pe abdomen (28,95%), hipercolesterolemia (39,47%), tabagismul (34,21%), medicamentele pancreatotrope (15,78%), radiațiile (2,63%); la pacienții cu **PCPsT**: dereglările alimentare (100%), alcoolul (95,24%), tabagismul, patologia biliară și mutațiile N34S/SPINK1 (90,48%), R117H/CFTR (76,19%), R122C/PRSS1 (71,43%), patologia duodenală și intervențiile chirurgicale anterioare pe abdomen (52,38%), hipercolesterolemia și condițiile nocive de muncă (33,33%), virusii hepatici (28,57%), hipertrigliceridemia (23,81%), IMC>25 (14,29%), medicamentele pancreatotrope (4,76%); la pacienți cu **PCR**: dereglările alimentare și patologia biliară (90,24%), mutațiile N34S/SPINK1 și R117H/CFTR (75,61%), R122C/PRSS1 (68,29%), patologia duodenală (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%), virusii hepatici (17,07%), medicamentele pancreatotrope (9,76%), patologia ductului pancreatic, radiațiile și traumele abdominale (2,44%).

12. Studiul a evidențiat un risc relativ estimat înalt pentru PC, în intervalul de confidență 95%: la persoanele, care consumă alcool-OR=23,22, în hipertrigliceridemie-OR=66,00, tabagism-OR=9,41, IMC>25-OR=6,70, hipercolesterolemie-OR=2,41, AF de pancreatită-OR=3,8. Aprecierea riscului relativ estimat pentru PC, în intervalul de confidență 95%, 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.
13. USG transabdominală este metoda imagistică de prima linie, inofensivă, ușor accesibilă și eficientă în diagnosticarea PC. De menționat însă, că nici una dintre metodele indicate nu oferă suficiente date morfologice pentru a fi folosită singură în diagnosticarea PC, de aceea este necesară utilizarea consecutivă a diferitor metode de laborator și instrumentale în stabilirea corectă a diagnosticului, conform unui algoritm.

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

Evaluarea indicilor POL/SAO (Tabelul 4.1) a relevat modificări statistic semnificative, $p < 0,001$, la pacienții cu PC comparativ cu LC la toți parametrii.

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

Indicele evaluat	LC	Pacienți cu PC	p
	M±ES	M±ES	
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

Toți indicii POL (Tabelul 4.1) s-au dovedit a fi crescuți, statistic semnificativ, $p < 0,001$, la pacienții cu PC vs LC: HPL-timp. hexan.-de 1,35 ori (15,54±,29 vs 11,44±0,09 uc/ml), HPL-inter. hexan.-de 1,60 ori (5,81±0,24 vs 3,63±0,24 uc/ml), HPL-tardivi hexan.-de 2,54 ori (3,20±0,27 vs 1,26±0,05 uc/ml), HPL-timp.izopr.-de 1,22 ori (13,76±0,18 vs 11,29±0,08 uc/ml), HPL-inter.izopr.-de 1,29 ori (7,53±0,21 vs 5,84±0,05 uc/ml), HPL-tardivi izopr.-de 1,85 ori (2,04±0,19 vs 1,10±0,03 uc/ml), DAM-de 1,28 ori (21,36±0,61 vs 16,75±0,24 uc/ml). Se observă o creștere preponderentă a HPL-timp. hexan., HPL-inter. hexan., HPL-tardivi hexan. Evaluarea SAO a demonstrat o scădere a activității la pacienții cu PC vs LC: AAT-hexan.-de 1,46 ori (7,38±0,20 vs 10,81±0,19 mMDPPH/l), AAT-izopr.-de 1,65 ori (6,77±0,23 vs 11,17±0,23 mMDPPH/l), SOD-de 1,17 ori (1257,17±18,28 vs 1474,35±18,67 u/c), Catalaza-de 1,54 ori (8,88±0,32 vs 13,73±0,38 μM/s.l), GR-de 1,57 ori (4,15±0,08 vs 6,52±0,10 μM/s.l).

Estimarea POL/SAO la pacienții cu diferite forme clinice de PC (Tabelul 4.2) a evidențiat modificări mai semnificative la pacienții cu PCpT, exprimate prin valori medii crescute ale: HPL-timp. hexan.-de 1,21/1,11 ori vs PCL/PCR, $p < 0,001$ (17,39±0,49 vs 14,34±0,49 și 15,70 ±0,41 uc/ml); HPL-inter. hexan.-de 1,31/1,009 ori vs PCL/PCR, $p < 0,01/ p > 0,05$ (6,42±0,47 vs 4,89±0,21 și 6,36±0,47 uc/ml); HPL-timp. izopr.-de 1,12/1,10 ori vs PCL/PCR, $p < 0,01$ (14,95±0,38 vs 13,36±0,24 și 13,57±0,30 uc/ml); HPL-inter. izopr.-de 1,25/1,10 ori vs

PCL/PCR, $p < 0,05$ / $p > 0,05$ ($8,53 \pm 0,67$ vs $6,80 \pm 0,18$ și $7,70 \pm 0,33$ uc/ml). Nivelul HPL-tardivi izopr. a fost mai ridicat în PCR-de 1,49 ori vs PCL, $p > 0,05$ și de 1,16 vs PCPsT, $p > 0,05$, ($2,42 \pm 0,44$ vs $1,62 \pm 0,06$ și $2,09 \pm 0,19$ uc/ml), PCL/PCPsT- $p < 0,05$. Activitatea SAO a fost mai evident afectată la pacienții cu PCPsT, exprimată prin scăderea activității: Catalazei-de 1,33/1,19 ori vs PCL/PCR, $p < 0,01$ / $p < 0,05$ ($7,40 \pm 0,47$ / $9,82 \pm 0,62$ / $7,77 \pm 0,42$ uc/ml); GR-de 1,19/1,14 ori vs PCL/PCR, $p < 0,01$ / $p < 0,05$ ($17,39 \pm 0,49$ / $14,34 \pm 0,49$ / $15,70 \pm 0,41$ uc/ml); SOD-de 1,10 /1,06 ori vs PCL/ PCR, $p < 0,01$ / $p > 0,05$ ($1181,27 \pm 29,40$ / $1302,73 \pm 25,92$ / $1253,81 \pm 33,13$ u/c). Valorile AAT nu s-au deosebit statistic semnificativ în grupele de pacienți cu diferite forme clinice de PC, dar au avut o tendință de scădere în PCPsT și PCR.

Tabelul 4.2. Indicii POL/SAO la pacienții cu diferite forme clinice de PC

Indicele evaluat	PCR ⁽¹⁾ n.=41	PCL ⁽²⁾ n.=38	PCPsT ⁽³⁾ 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
	$p_{1,2} < 0,05$	$p_{1,3} < 0,01$	$p_{2,3} < 0,001$
HPL-inter. hexan., uc/ml	6,36±0,47	4,89±0,21	6,42±0,47
	$p_{1,2} < 0,01$	$p_{1,3} > 0,05$	$p_{2,3} < 0,01$
HPL-tardivi hexan.,uc/ml	3,68±0,55	2,49±0,25	3,54±0,54
	$p_{1,2} > 0,05$	$p_{1,3} > 0,05$	$p_{2,3} > 0,05$
HPL-timp. izopr., uc/ml	13,57±0,30	13,36±0,24	14,95±0,38
	$p_{1,2} > 0,05$	$p_{1,3} < 0,01$	$p_{2,3} < 0,01$
HPL-inter. izopr.,uc/ml	7,70±0,33	6,80±0,18	8,53±0,67
	$p_{1,2} < 0,05$	$p_{1,3} > 0,05$	$p_{2,3} < 0,05$
HPL-tardivi izopr., uc/ml	2,42±0,44	1,62±0,06	2,09±0,19
	$p_{1,2} > 0,05$	$p_{1,3} > 0,05$	$p_{2,3} < 0,05$
DAM, μM/l	20,31±0,69	20,72±0,59	24,58±2,25
	$p_{1,2} > 0,05$	$p_{1,3} > 0,05$	$p_{2,3} > 0,05$
AAT-hexan., mMDPPH/l	7,70±0,26	7,17±0,34	7,10±0,50
	$p_{1,2} > 0,05$	$p_{1,3} > 0,05$	$p_{2,3} > 0,05$
AAT-izopr. mMDPPH/l	6,51±0,31	7,09±0,46	6,71±0,34
	$p_{1,2} > 0,05$	$p_{1,3} > 0,05$	$p_{2,3} > 0,05$
SOD, u/c	1253,81±33,13	1302,73±25,92	1181,27±29,40
	$p_{1,2} > 0,05$	$p_{1,3} > 0,05$	$p_{2,3} < 0,01$
Catalaza, μM/s.l	8,77±0,42	9,82±0,62	7,40±0,47
	$p_{1,2} > 0,05$	$p_{1,3} < 0,05$	$p_{2,3} < 0,01$
GR , μM/s.l	4,19±0,14	4,37±0,09	3,67±0,20
	$p_{1,2} > 0,05$	$p_{1,3} < 0,05$	$p_{2,3} < 0,01$

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

S-a făcut o analiză în vederea aprecierii valorilor indicilor POL/SAO la pacienții cu PC, în funcție de influența altor factori, prin analiza valorilor medii, erorii standard și a testului Fisher, cu utilizarea procedurii Anova.

Tabelul 4.3. Indicii POL/SAO în funcție de consumul de alcool la pacienții cu PC

Indicele evaluat	Consumul de alcool/ n. pacienți		F	p
	absent/ n.=45	prezent/ n.=55		
	M±ES	M±ES		
HPL-timp. hexan., uc/ml	15,28±0,40	15,75±0,41	0,67	>0,05
HPL-inter. hexan., uc/ml	5,43±0,34	6,12±0,37	2,06	>0,05
HPL-tardivi hexan., uc/ml	2,68±0,34	3,63±0,41	3,05	>0,05
HPL-timp. izopr., uc/ml	13,22±0,24	14,21±0,26	7,70	<0,01
HPL-inter. izopr. uc/ml	7,12±0,19	7,87±0,35	3,13	>0,05
HPL-tardivi izopr., uc/ml	2,17±0,39	1,94±0,12	0,80	>0,05
DAM, μM/l	19,94±0,68	22,53±0,94	4,62	<0,05
AAT-hexan., mMDPPH/l	7,57±0,27	7,22±0,28	0,82	>0,05
AAT-izopr., mMDPPH/l	7,08±0,39	6,52±0,26	1,54	>0,05
SOD, u/c	1306,01±26,12	1217,20±24,36	6,15	<0,05
Catalaza, μM/s.l	9,59±0,57	8,29±0,33	4,19	<0,05
GR, μM/s.l	4,34±0,13	3,40±0,11	4,44	<0,05

La pacienții cu PC, care au consumat alcool (Tabelul 4.3), au fost crescute statistic semnificativ unele valori ale POL: DAM-de la 19,94±0,68 la 22,53±0,9 μM/l, F=4,62, p<0,05, HPL-timp. izopr.-de la 13,22±26,12 la 14,21±26 uc/ml, F=7,70, p<0,01 și a scăzut activitatea SAO: SOD-de la 1306,01±0,24 la 1217,20±24,36 u/c, F=6,15, p<0,05; Catalaza-de la 9,59±0,57 la 8,29±0,33 μM/s.l, F=4,19, p<0,05; GR-de la 4,34±0,13 la 3,40±0,11 μM/s.l, F=4,44, p<0,05.

Analiza valorilor POL și SAO în funcție de vârsta pacienților (Tabelul A2) la momentul internării a decelat o diferență statistic semnificativă doar în cazul AAT-hexan., mMDPPH/l, cu o scădere consecventă odată cu creșterea vârstei: de la 10,7±1,25 la categoria de vârstă de 18-24 ani la 6,90±0,30 la vârsta > de 55-59 ani ani, F=2,52, p<0,05.

Estimarea duratei bolii în raport cu parametrii SO a demonstrat o tendință de creștere, dar în mare parte statistic nesemnificativă, a valorilor POL și diminuare a SAO la pacienții cu PC (Tabelul 4.4), fiind direct proporțională cu durata bolii. O scădere statistic semnificativă s-a confirmat pentru: AAT-izopr., mMDPPH/l, de la 8,58±0,71 la o durată a bolii<5 ani-la 6,27±0,21 la o durată >10 ani, F=6,96, p<0,01 și o creștere a nivelului de HPL-timp. hexan., uc/ml, de la 14,10±0,77 la o durată a bolii 5-10 ani la 15,99±0,30 la o durată >10 ani, F=3,74, p<0,05.

Cantitatea de alcool consumată (Tabelul A3) modifică indicii POL, mai evident la cantități excesive. De la un consum moderat la un consum excesiv s-a atestat o creștere a: HPL-timp. hexan. (uc/ml)-13,13±0,92/16,50±0,48, F=4,07, p<0,05; HPL-inter. hexan. (uc/ml)-4,98±0,40/7,42±0,69, F=5,52, p<0,01; HPL-tardivi hexan. (uc/ml)-2,81±0,55/5,06±0,92, F=4,26, p<0,05; la alți indici ai POL/SAO se atestă o tendință statistic nesemnificativă de modificare, p>0,05.

Tabelul 4.4. Indicii POL/SAO în funcție de durata bolii pacienților cu PC

Indicele evaluat	Durata bolii, ani /n. pacienți			F	p
	<5 ani/n.=8	5-10 ani/n.=21	>10 an/n.=71		
	M±ES	M±ES	M±ES		
HPL-timp. hexan., uc/ml	15,32±0,99	14,10±0,77	15,99±0,30	3,74	<0,05
HPL-inter. hexan., uc/ml	5,20±0,59	5,35±0,30	6,02±0,32	0,91	>0,05
HPL-tardivi hexan., uc/ml	2,49±0,47	2,99±0,41	3,34±0,36	0,42	>0,05
HPL-timp. izopr., uc/ml	13,53±0,70	13,84±0,44	13,77±0,21	0,08	>0,05
HPL-inter. izopr. uc/ml	7,23±0,94	7,12±0,20	7,69±0,28	0,66	>0,05
HPL-tardivi izopr., uc/ml	1,90±0,21	1,80±0,10	2,14±0,26	0,28	>0,05
DAM, μM/l	23,36±2,80	20,93±0,65	21,26±0,78	0,49	>0,05
AAT-hexan., mMDPPH/l	8,47±0,56	7,93±0,38	7,09±0,24	2,90	>0,05
AAT-izopr., mMDPPH/l	8,58±0,71	7,77±0,44	6,27±0,26	6,96	<0,01
SOD, u/c	1319,47±41,0	1308,71±46,11	1234,90±21,03	1,86	>0,05
Catalaza, μM/s.l	8,93±1,33	10,20±1,05	8,48±0,28	2,42	>0,05
GR, μM/s.l	4,27±0,24	4,29±0,14	4,10±0,11	0,51	>0,05

Am analizat indicii POL/SAO în raport cu durata consumului de alcool (Tabelul A3). La creșterea duratei de utilizare a alcoolului de la ≤10 ani la >30 ani s-a identificat: creșterea nivelului de HPL-timp. hexan. (uc/ml) de la 10,11±4,52 la 16,03±0,77, F=4,73, p<0,01, scăderea activității SOD (u/c) de la 1395,45± 47,51 la 1141,10±70,61, F=3,51, p<0,05, Catalazei(μM/s.l) de la 9,84±0,24 la 7,95±1,07, F=4,51, p<0,05; AAT-hexan. (mMDPPH/l) de la 8,62±0,82 la 6,80±0,49, F=3,53, p>0,05.

Tabelul 4.5. Indicii POL/ SAO în funcție de gen la pacienții cu PC

Indicele evaluat	Gen / n. pacienți		F	p
	bărbați/ n.=55	femei/ n.=45		
	M±ES	M±ES		
HPL-timp. hexan., uc/ml	15,59±0,41	15,47±0,40	0,04	>0,05
HPL-inter. hexan., uc/ml	6,19±0,33	5,35±0,34	3,10	>0,05
HPL-tardivi hexan., uc/ml	3,64±0,41	2,67±0,33	3,18	>0,05
HPL-timp. izopr., uc/ml	14,09±0,26	13,36±0,25	4,15	<0,05
HPL-inter. izopr., uc/ml	7,60±0,28	7,45±0,33	0,11	>0,05
HPL-tardivi izopr., uc/ml	1,91±0,13	2,21±0,39	0,66	>0,05
DAM, μM/l	22,24±0,93	20,29±0,71	2,57	>0,05
AAT-hexan., mMDPPH/l	7,23±0,28	7,56±0,28	0,72	>0,05
AAT-izopr., mMDPPH/l	6,61±0,26	6,97±0,39	0,60	>0,05
SOD, u/c	1229,94±23,29	1290,44±28,49	2,76	>0,05
Catalaza, μM/s.l	8,26±0,35	9,64±0,55	4,87	<0,05
GR, μM/s.l	4,09±0,11	4,22±0,13	0,56	>0,05

În funcție de gen (Tabelul 4.5), s-au decelat diferențe statistic semnificative la nivelul HPL-timp. izopr. (uc/ml) și Catalazei (μM/s.l) la bărbați vs femei-14,09±0,26 vs 13,36±0,25, F=4,15, p<0,05 și 9,64±0,55 vs 8,26±0,35, F=4,87, p<0,05. S-a observat o tendință de creștere a

indicilor POL și scădere a activității SAO la bărbați și la alți indici, dar $p > 0,05$.

Tabelul 4.6. Indicii POL/SAO în funcție de prezența insuficienței pancreatice exo- și endocrine la pacienții cu PC

Indicele evaluat	LC	Insuficiență pancreatică		F	p
		exocrină n.=62	exocrină+en- docrină/n.=38		
HPL-timp. hexan., uc/ml	***11,44±0,09	15,24±0,39	16,02±0,41	1,76	<0,05
HPL-inter. hexan., uc/ml	***3,63±0,08	5,67±0,23	6,05±0,51	0,61	>0,05
HPL-tardivi hexan., uc/ml	***1,26±0,05	2,98±0,25	3,58±0,59	1,05	>0,05
HPL-timp. izopr., uc/ml	***11,29±0,08	13,79±0,25	13,72±0,26	0,03	>0,05
HPL-inter. izopr., uc/ml	***5,84± 0,05	7,59±0,33	7,44±0,19	0,11	>0,05
HPL-tardivi izopr., uc/ml	***1,10±0,03	2,18±0,30	1,82±0,06	0,86	>0,05
DAM, μM/l	***16,75±0,24	21,35±0,90	21,38±0,66	0,00	>0,05
AAT-hexan., mMDPPH/l	***10,81±0,19	7,87±0,24	6,57±0,30	11,40	>0,05
AAT-izopr., mMDPPH/l	***11,17±0,23	6,88±0,23	6,59±0,47	0,39	>0,05
SOD, u/c	***1474,35±18,67	1272,15±24,93	1232,71±25,6	1,10	>0,05
Catalaza, μM/s.l	***13,73±0,38	8,77±0,35	9,06±0,62	0,20	>0,05
GR, μM/s.l	*** 6,52±0,10	4,14±0,11	4,16±0,13	0,01	>0,05

Legendă- *** diferență statistic semnificativă între LC și pacienții cu insuficiență pancreatică, $p < 0,001$

p- diferență statistic semnificativă între pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină și mixtă

S-a observat, că toți indicii POL/SAO sunt semnificativ influențați ($p < 0,001$) de insuficiența pancreatică, atât exocrină cât și endocrină asociată cu exocrină, dar preponderent de insuficiența pancreatică mixtă (Tabelul 4.6).

Tabelul 4.7. Indicii POL/SAO în funcție de tabagism la pacienții cu PC

Indicele evaluat	Tabagism / n. pacienți		F	p
	absent/ n.=55	prezent/ n.=45		
	M±ES	M±ES		
HPL-timp. hexan., uc/ml	14,92±0,43	16,29±0,34	5,96	<0,05
HPL-inter. hexan., uc/ml	5,44±0,30	6,27±0,39	2,94	>0,05
HPL-tardivi hexan., uc/ml	2,77±0,31	3,73±0,46	3,12	>0,05
HPL-timp. izopr., uc/ml	13,22±0,21	14,42±0,29	11,83	<0,001
HPL-inter. izopr., uc/ml	7,34±0,26	7,77±0,35	1,02	>0,05
HPL-tardivi izopr., uc/ml	2,21±0,33	1,84±0,08	0,95	>0,05
DAM, μM/l	20,34±0,61	22,62±1,13	3,56	>0,05
AAT-hexan., mMDPPH/l	7,63±0,25	7,07±0,31	2,03	>0,05
AAT-izopr., mMDPPH/l	6,91±0,33	6,61±0,30	0,42	>0,05
SOD, u/c	1299,51±25,04	1205,42±24,89	6,95	<0,01
Catalaza, μM/s.l	9,62±0,48	7,98±0,35	6,98	<0,01
GR, μM/s.l	4,25±0,11	4,03±0,12	1,64	>0,05

La pacienții cu PC fumători vs nefumători (Tabelul 4.7) este statistic semnificativ crescut nivelul: HPL-timp. hexan., uc/ml (16,29±0,34 vs 14,92±0,43, $F=5,96$, $p < 0,05$), HPL-timp. izopr.,

uc/ml ($14,42 \pm 0,29$ vs $13,22 \pm 0,21$, $F=11,83$, $p<0,001$) și diminuate valorile SOD, u/c ($1205,42 \pm 24,89$ vs $1299,51 \pm 25,04$, $F=6,95$, $p<0,01$) și Catalazei, $\mu\text{M/s.l}$ ($7,98 \pm 0,35$ vs $9,62 \pm 0,48$, $F=6,98$, $p<0,01$); la alți indici POL/SAO s-a decelat o tendință de modificare, $p>0,05$.

Tabelul 4.8. Indicii POL/SAO în funcție de factorii nocivi de muncă la pacienții cu PC

Indicele evaluat	Condiții nocive			F	p
	absente n.=61	stres n.=20	subst. chimice n.=19		
	M±ES	M±ES	M±ES		
HPL-timp. hexan., uc/ml	15,82±0,34	13,99±0,76	16,26±0,57	4,03	<0,05
HPL-inter. hexan., uc/ml	5,76±0,28	5,52±0,45	6,30±0,78	0,55	>0,05
HPL-tardivi hexan., uc/ml	3,11±0,32	2,95±0,51	3,74±0,89	0,49	>0,05
HPL-timp. izopr., uc/ml	13,72±0,25	13,46±0,38	14,23±0,34	0,92	>0,05
HPL-inter. izopr., uc/ml	7,55±0,28	7,07±0,16	7,97±0,66	0,89	>0,05
HPL-tardivi izopr., uc/ml	2,13±0,30	1,68±0,12	2,15±0,27	0,46	>0,05
DAM, $\mu\text{M/l}$	20,99±0,60	21,44±2,43	22,47±0,87	0,42	>0,05
AAT-hexan., mMDPPH/l	7,20±0,25	7,73±0,46	7,57±0,49	0,65	>0,05
AAT-izopr., mMDPPH/l	6,76±0,30	6,73±0,46	6,84±0,58	0,01	>0,05
SOD, u/c	1260,59±23,94	1298,33±40,55	1202,85±38,07	1,37	>0,05
Catalaza, $\mu\text{M/s.l}$	8,61±0,34	10,45±1,05	8,11±0,54	3,36	<0,05
GR, $\mu\text{M/s.l}$	4,20±0,12	4,18±0,14	3,98±0,16	0,49	>0,05

Analiza efectului factorilor nocivi de muncă (Tabelul 4.8) asupra valorilor POL/SAO la pacienții cu PC, a identificat modificări mai evidente la pacienții supuși acțiunii factorilor chimici vs stres, prin creșterea nivelului de HPL-timp. hexan.- $16,26 \pm 0,57/13,99 \pm 0,76$ uc/ml, $F=4,03$, $p<0,05$ și scăderea activității Catalazei- $10,45 \pm 1,05$ vs $8,11 \pm 0,54$ $\mu\text{M/s.l}$, $F=4,03$, $p<0,05$; la pacienții supuși acțiunii diferitor factori chimici s-au determinat tendințe de modicări, $p>0,05$.

Tabelul 4.9. Indicii POL/SAO în funcție de intensitatea durerii (VAS) la pacienții cu PC

Indicele evaluat	Intensitatea durerii (VAS)			F	p
	ușoară n.=37	moderată n.=8	severă n.=55		
	M±ES	M±ES	M±ES		
HPL-timp. hexan., uc/ml	14,36±0,51	15,77±0,99	16,30±0,33	5,50	<0,01
HPL-inter. hexan., uc/ml	5,01±0,25	5,20±0,45	6,44±0,38	4,42	<0,05
HPL-tardivi hexan., uc/ml	2,77±0,34	2,45±0,59	3,60±0,43	1,37	>0,05
HPL-timp. izopr., uc/ml	13,42±0,26	13,03±0,86	14,10±0,25	2,30	>0,05
HPL-inter. izopr., uc/ml	6,92±0,22	7,82±0,58	7,90±0,34	2,48	>0,05
HPL-tardivi izopr., uc/ml	1,69±0,11	1,76±0,15	2,32±0,33	1,36	>0,05
DAM, $\mu\text{M/l}$	20,64±0,59	22,46±2,04	22,69±1,00	0,46	>0,05
AAT-hexan., mMDPPH/l	7,15±0,35	7,55±0,60	7,51±0,26	0,40	>0,05
AAT-izopr., mMDPPH/l	6,95±0,46	7,60±0,99	6,53±0,24	0,95	>0,05
SOD, u/c	1304,07±26,64	1288,83±89,28	1221,00±24,33	2,49	>0,05
Catalaza, $\mu\text{M/s.l}$	9,70±0,65	9,17±0,90	8,28±0,35	2,30	>0,05
GR, $\mu\text{M/s.l}$	4,34±0,10	4,68±0,38	3,95±0,12	4,43	<0,05

Creșterea intensității durerii influențează GR prin scăderea activității ei, de la durere ușoară- $4,34 \pm 0,10 \mu\text{M/s.l}$ la severă- $3,95 \pm 0,12 \mu\text{M/s.l}$, $F=4,43$, $p<0,05$ și majorează nivelul de HPL-timp. hexan. de la $14,36 \pm 0,51$ la $16,30 \pm 0,33$, $F=5,50$, $p<0,01$, și a HPL-inter. hexan. de la $5,01 \pm 0,25$ la $6,44 \pm 0,38 \text{ uc/ml}$, $F=4,42$, $p<0,05$. Modificarea celorlalți indici ai POL/SAO a fost direct proporțională cu creșterea intensității durerii, dar statistic nesemnificativ (Tabelul 4.9).

4.1.1 Corelația între valorile stresului oxidativ și parametrii clinico-anamnestici la pacienții cu PC

S-a determinat corelația între valorile SO și parametrii clinico-anamnestici la pacienții cu PC: vârsta pacienților, durata bolii, vârsta de debut a bolii, intensitatea durerii, IF, IMC, utilizând coeficientul de corelație liniară Pearson r_{xy} .

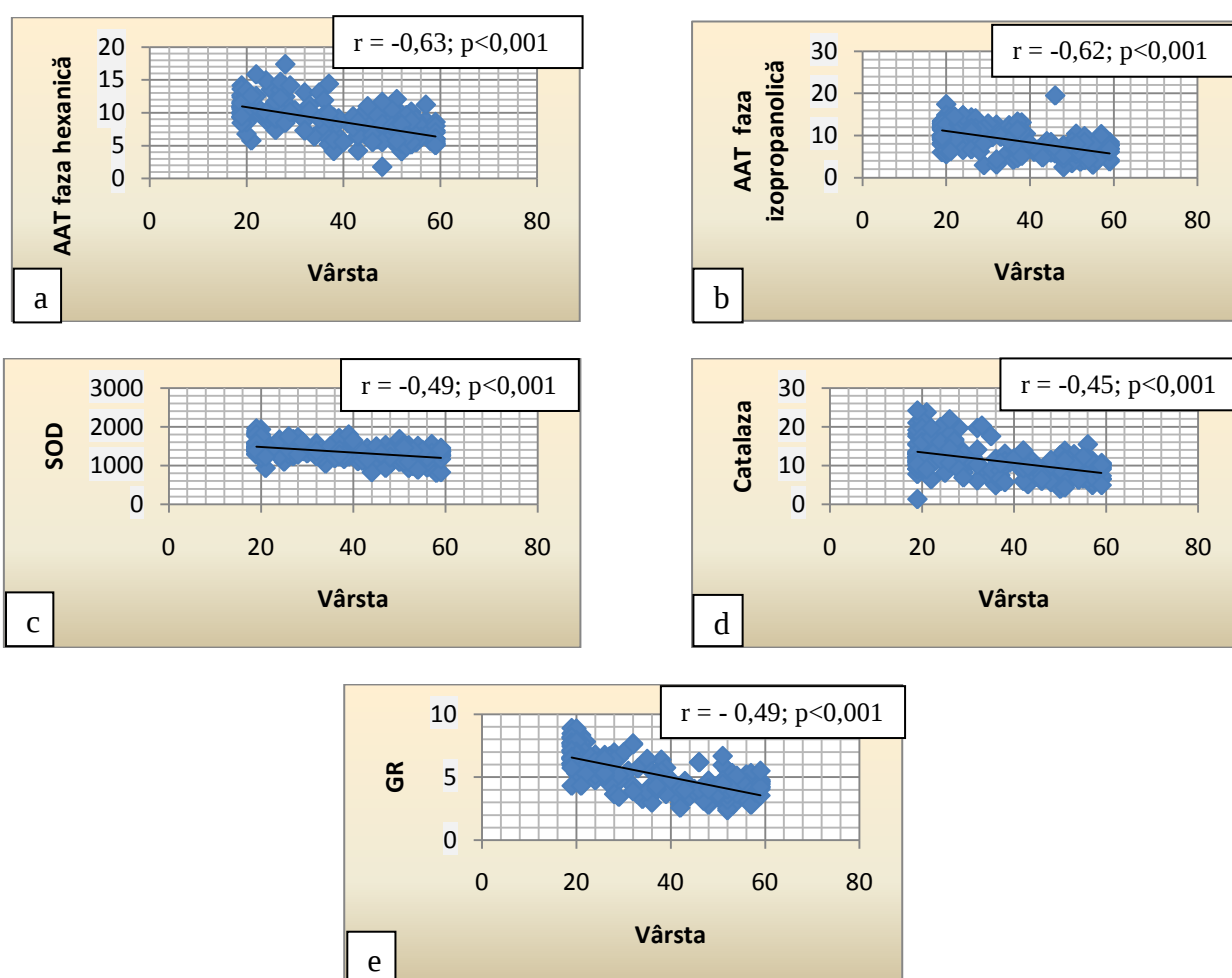


Fig. 4.1. Corelația între vârstă și valorile SAO: AAT faza hexanică (a), AAT faza izopropanolică (b), SOD (c), Catalaza (d), GR (e)

Rezultatele studiului atestă, că există o corelație medie inversă între vârstă și indicii SO: cu cât e mai mare vârsta, cu atât sunt mai scăzute valorile SAO: (Figura 4.1a) vârstă – AAT-hexan. ($r = -0,63$; $p < 0,001$), (Figura 4.1b) vârstă – AAT-izopr. ($r = -0,62$; $p < 0,001$), (Figura 4.1c)

vârsta – SOD ($r = -0,49$; $p < 0,001$), (Figura 4.1d) vârsta – Catalaza ($r = -0,45$; $p < 0,001$), (Figura 4.1e) vârsta – GR ($r = -0,49$; $p < 0,001$).

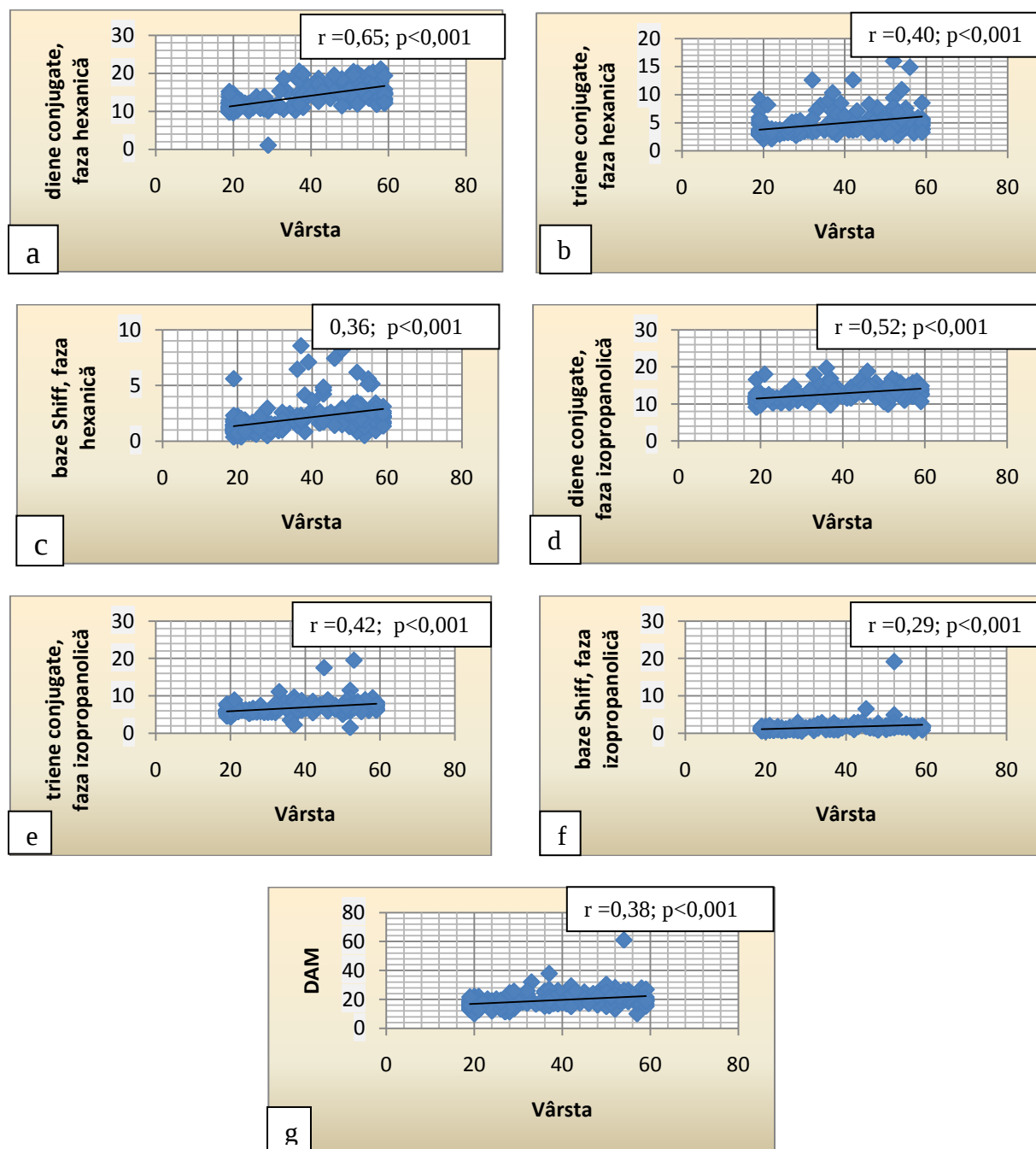


Fig. 4.2. Corelația între vârstă și valorile POL: diene conjugate faza hexanică (a), triene conjugate faza hexanică (b), baze Schiff faza hexanică (c), diene conjugate faza izopropanolică (d), triene conjugate faza izopropanolică (e), baze Schiff faza izopropanolică (f), DAM (g)

A fost demonstrat, că între vârstă și valorile POL există o corelație directă, cu cât crește vârsta cu atât sunt mai înalte și valorile POL: (fig.4.2a) vârstă – HPL-timp.hexan ($r = 0,65$; $p < 0,001$), (Figura 4.2b) vârstă – HPL-inter.hexan. ($r = 0,40$; $p < 0,001$), (Figura 4.2c) vârstă – HP-tardivi hexan. ($r = 0,36$; $p < 0,001$), (Figura 4.2d) vârstă – HPL-timp. izopr. ($r = 0,52$; $p < 0,001$),

(Figura 4.2e) vârsta – HPL-inter. izopr. ($r=0,42$; $p<0,001$), (Figura 4.2f) vârsta – HPL-tardivi izopr. ($r=0,29$; $p<0,001$), (Figura 4.2g) vârsta – DAM ($r=0,38$; $p<0,001$).

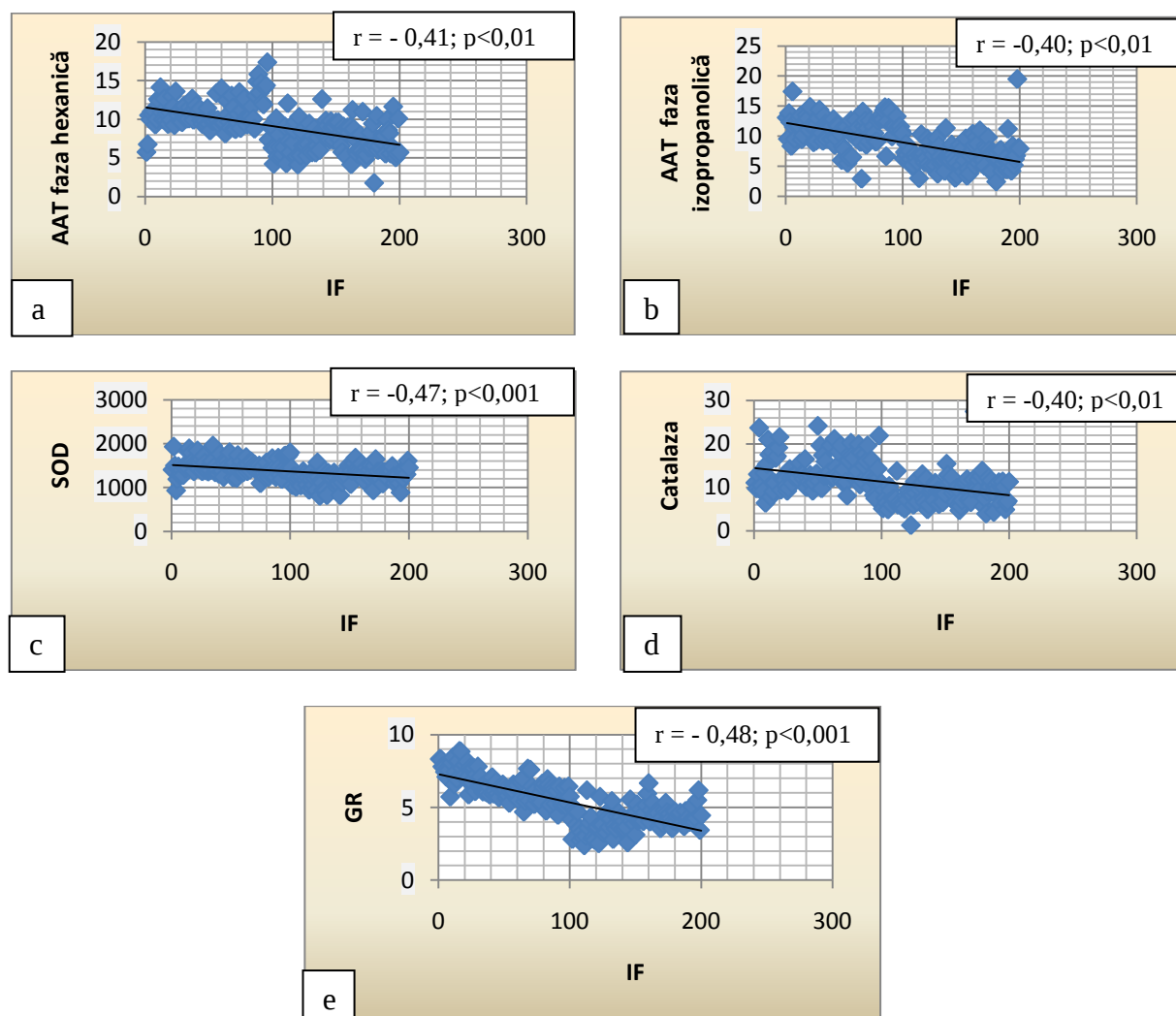
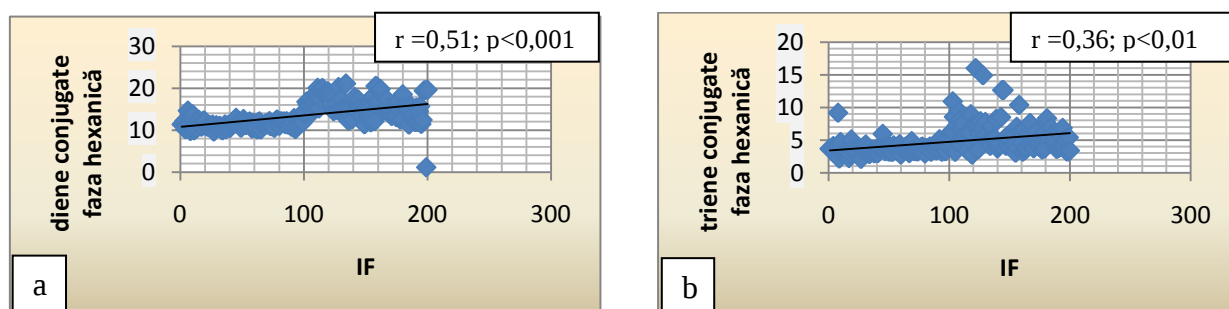


Fig. 4.3. Corelația între IF și indicii SAO: AAT faza hexanică (a), AAT faza izopropanolică (b), SOD (c), Catalaza (d), GR (e)

S-a identificat că valoarea IF este în corelație inversă, medie, cu valorile SAO: (Figura 4.3a) AAT-hexan. ($r = -0,41$; $p < 0,01$), (Figura 4.3b) AAT-izopr. ($r = -0,40$; $p < 0,01$), (Figura 4.3c) SOD ($r = -0,47$; $p < 0,001$), (Figura 4.3d) Catalaza ($r = -0,40$; $p < 0,01$), (Figura 4.3e) GR ($r = -0,4$; $p < 0,001$).



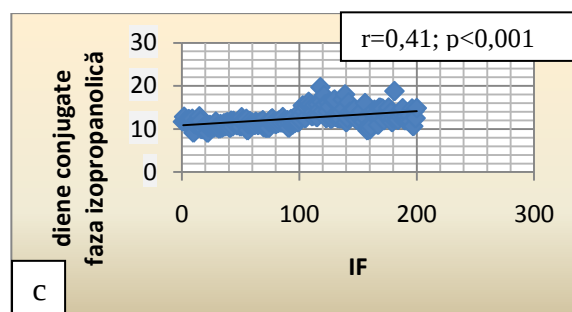


Fig. 4.4. Corelația între IF și indicii POL: diene conjugate fază hexanică (a), triene conjugate fază hexanică (b), diene conjugate fază izopropanolică (c)

A fost identificată prezența unei corelații medii directe între IF și parametrii POL: HPL-timp. hexan. ($r=0,51$; $p<0,001$) (Figura 4.3a), HPL-interm. hexan. ($r=0,36$; $p<0,01$) (Figura 4.4b), HPL-timp. izopr. ($r=0,41$; $p<0,001$) (Figura 4.4c).

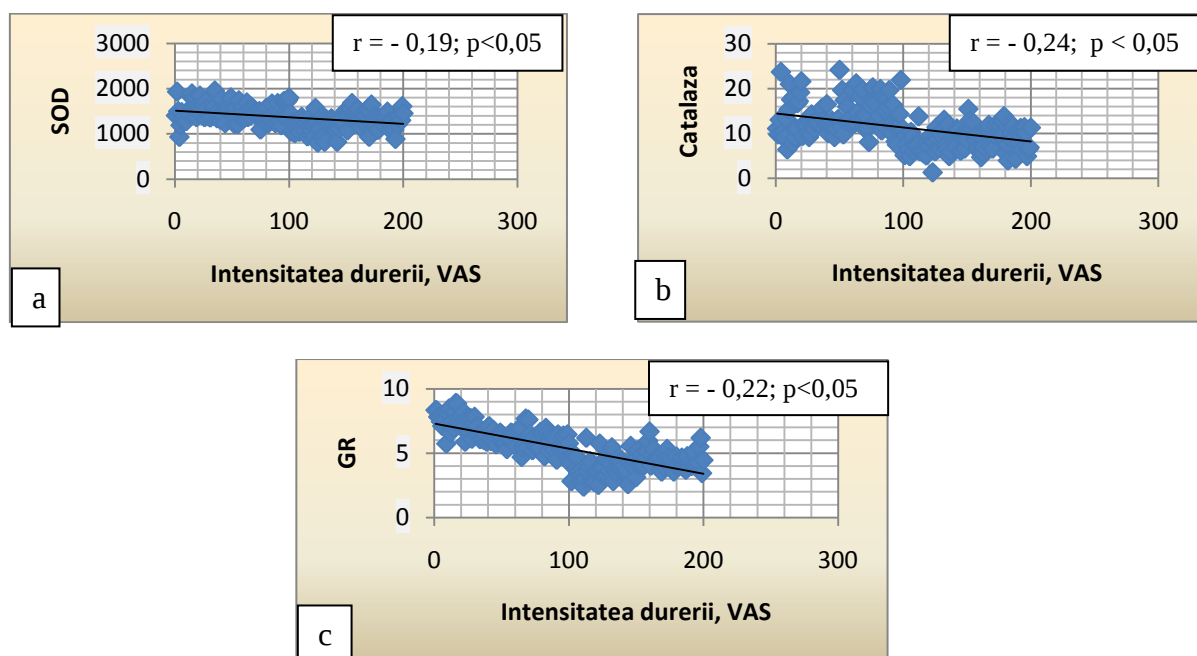


Fig. 4.5. Corelația între intensitatea durerii (VAS) și indicii SAO: SOD (a), Catalaza (b), GR (c)

S-a determinat corelația între intensitatea durerii, conform VAS, și valorile POL/SAO. Rezultatele obținute au relevat o corelație slabă, inversă între intensitatea durerii și valorile SAO: (Figura 4.5a) SOD ($r = -0,19$; $p<0,05$), (Figura 4.5b) Catalaza ($r = -0,24$; $p<0,05$), (Figura 4.5c) GR ($r = -0,22$; $p<0,05$); cu cât este mai mare intensitatea durerii cu atât este mai scăzută activitatea SAO.

În rezultatul analizei efectuate s-a demonstrat o corelație medie, directă între intensitatea durerii, și unele valori ale POL: (Figura 4.6a) HPL-timp.hexan. ($r=0,36$; $p<0,001$), (Figura 4.6b) HPL-inter.hexan. ($r=0,30$; $p<0,01$) și o corelație slabă, directă între restul valorilor POL: (Figura 4.6c) HPL-tardivi hexan. ($r=0,23$; $p<0,05$), (Figura 4.6d) HPL-inter.izopr. ($r=0,26$; $p<0,01$), (Figura 4.6e) HPL-tardivi izopr. ($r=0,19$; $p<0,05$).

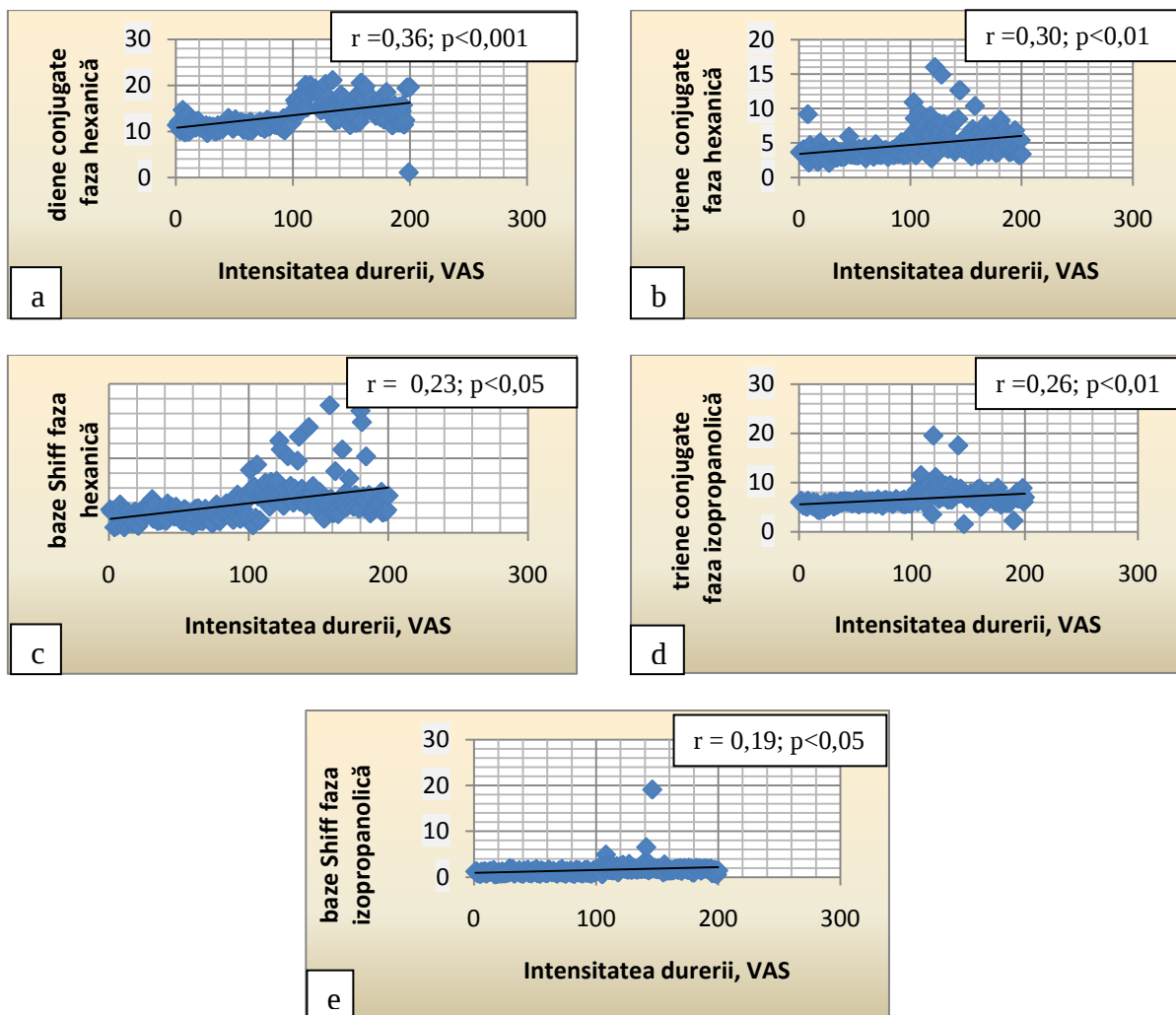


Fig. 4.6. Corelația între intensitatea durerii și indicii POL: (diene conjugate faza hexanică (a), triene conjugate faza hexanică (b), baze Shiff faza hexanică (c), triene conjugate faza izopropanolică (d), baze Shiff faza izopropanolică (e))

Intensitatea durerii este într-o corelație slabă, inversă cu vârsta de debut a bolii ($r = -0,18$; $p > 0,05$). Cu cât vârsta de instalare a bolii este mai tânără, cu atât durerea este mai severă.

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

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

La persoanele din LC (Figura 4.7) s-a depistat, preponderent, mutația N34S/SPINK1-la 74%; R122C/PRSS1-63% și R117H/CFTR-la 53%. La pacienții cu PC s-a confirmat, în egală măsură, prezența mutațiilor 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, $\chi^2=0,44$, $p<0,05$.

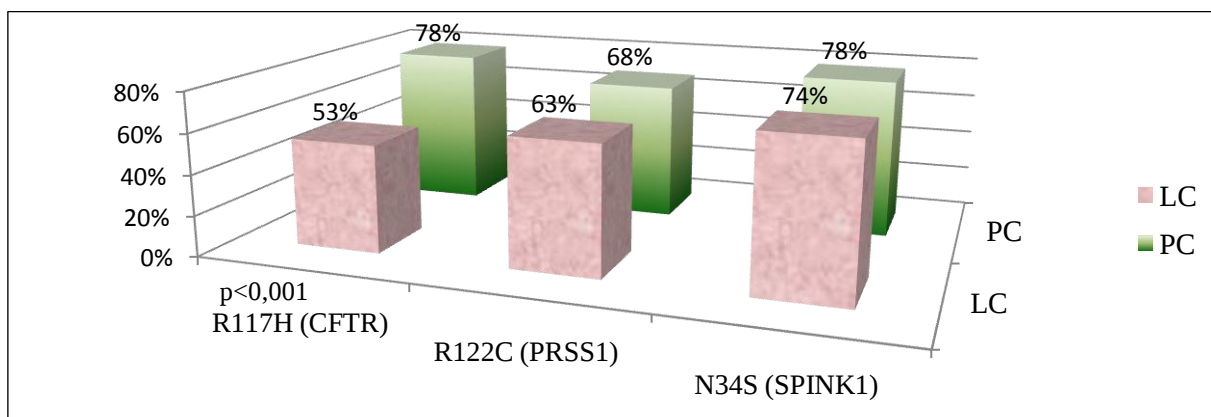


Fig 4.7. Distribuția mutațiilor genice în LC și pacienții cu PC

Analiza 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%) heterozigoți și 27 (27%) homozigoți vs LC-42 (42%) heterozigoți și 11 (11%) homozigoți, $\chi^2=16,67$, $p<0,001$ (Figura 4.8a); R122C/PRSS1-la 42% heterozigoți și 26% homozigoți vs LC-61% heterozigoți și 2% homozigoți, $\chi^2=24,44$, $p<0,001$ (Figura 4.8b); N34S/SPINK1-la 41% heterozigoți și 37% homozigoți vs LC-66% heterozigoți și 8% homozigoți, $\chi^2=24,86$, $p<0,001$ (Figura 4.8c).

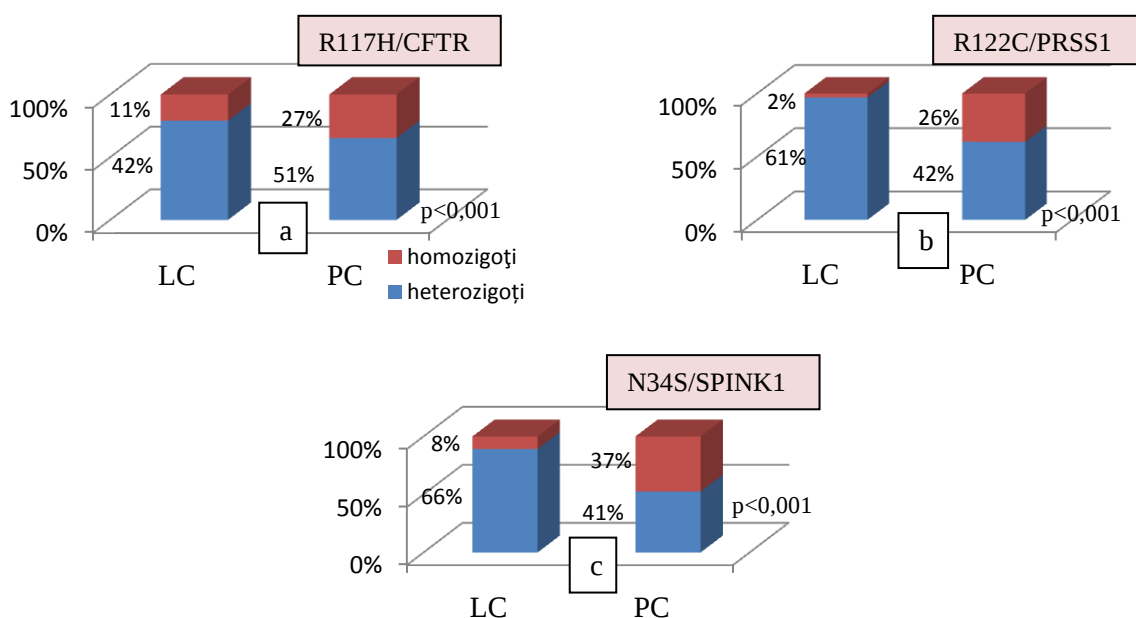


Fig. 4.8. Frecvența mutațiilor R117H/CFTR (a), R122C/PRSS1 (b), N34S/SPINK1 (c) la pacienții cu PC și LC, în forma homozigotă și heterozigotă

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.

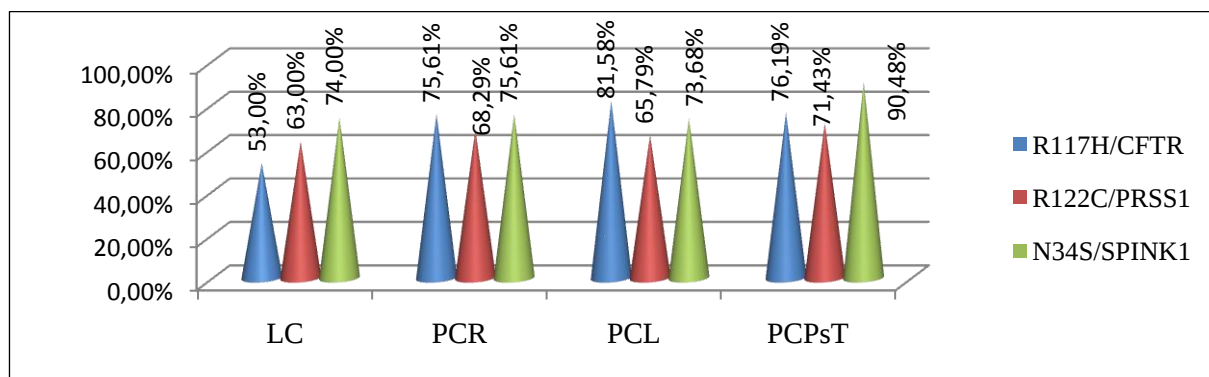


Fig. 4.9. Frecvența mutațiilor R117H (CFTR), R122C (PRSS1), N34S (SPINK1) la pacienții cu diferite forme clinice de PC și LC

Rezultatele obținute (Figura 4.9) demonstrează prezența: în lotul de pacienți cu PCR a mutațiilor R117H/CFTR și N34S/SPINK1 la câte 75,61% pacienți, R122C/PRSS1-68,29%; în PCL: R117H/CFTR-81,58%, N34S/SPINK1-73,68%, R122C/PRSS1-65,79%; în PCPsT: N34S/SPINK1-90,48%, R117H/CFTR-la 76,19%, R122C/PRSS1-71,43%. Mutația R117H/CFTR a fost identificată mai frecvent în lotul cu PCL-81,58% vs PCPsT-76,19% și PCR-75,61%, $\chi^2=1,35$; R122C/PRSS1-în PCPsT-71,43% vs PCR-68,29% și PCL-65,79%; N34S/SPINK1-preponderent în PCPsT-90,48% vs PCR-75,61% și PCL-73,68%, $\chi^2=4,00$, $p>0,05$.

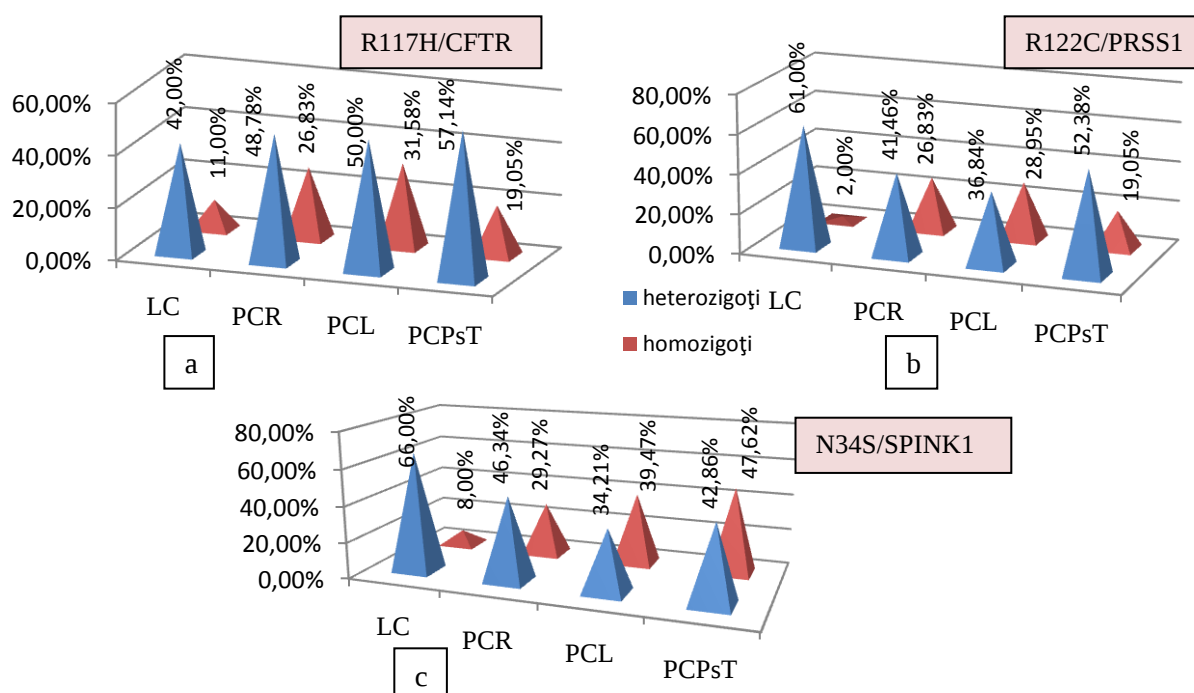


Fig. 4.10. Frecvența mutațiilor R117H /CFTR (a), R122C/PRSS1 (b), N34S/SPINK1 (c) în varianta homozigotă și heterozigotă la pacienții cu diferite forme clinice de PC și LC

Referitor la prezența în varianta homozigotă sau heterozigotă a mutației R117H/CFTR (Figura 4.10a) la pacienții cu diferite forme clinice de PC am obținut următoarele rezultate: forma heterozigotă decelată mai frecvent în PCPsT-la 57,14 % pacienți, depășind de 1,36 ori LC; în PCL-la 50%, de 1,19 ori mai frecvent vs LC și în PCR-la 48,78%, de 1,16 ori mai frecvent vs LC. Forma homozigotă s-a identificat mai frecvent la pacienții cu PCL-la 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.

Mutația R122C/PRSS1 (Figura 4.10b) în forma heterozigotă s-a decelat mai frecvent la pacienții cu PCPsT-la 11 (52,38%), depășind de 2,26 ori PCR și de 1,42 ori PCL; în forma homozigotă cu precădere la pacienții cu PCL-28,95%, de 1,08/1,52/14,48 ori mai frecvent vs PCR/PCPsT/LC, în PCR-la 26,83%, de 13,42 ori mai frecvent vs LC și în PCPsT-la 19,05%, de 9,53 ori mai frecvent vs LC.

Varianta heterozigotă a mutației N34S/SPINK1 (Figura 4.10c) 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-42,86% și în PCL-la 34,21%; varianta homozigotă-mai frecvent la pacienții cu PCPsT-47,62%, de 1,21/1,63/5,95 ori mai frecvent vs PCL/PCR/LC, în PCL-39,47%, de 4,93 ori mai frecvent vs LC și în PCR-la 29,27%, de 3,66 ori mai frecvent vs LC.

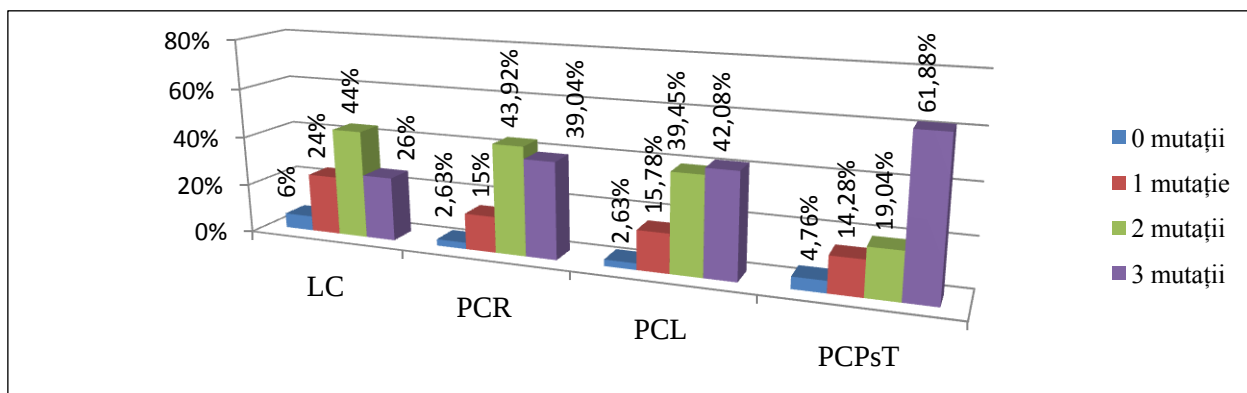


Fig. 4.11. Numărul de mutații R117H (CFTR), R122C (PRSS1), N34S (SPINK1) la pacienții cu diferite forme clinice de PC și LC

Analiza mutațiilor genice studiate (Figura 4.11) a demonstrat prezența unui număr mai mare de pacienți cu 3 mutații în lotul cu PCPsT-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 frecvent. 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-15 (39,45%) și PCPsT-4 (19,04%), respectiv de 1,16 și 2,31 ori mai frecvent. Prezența unei mutații sau lipsa lor s-a observat preponderent în LC-la 24% și 6%, respectiv.

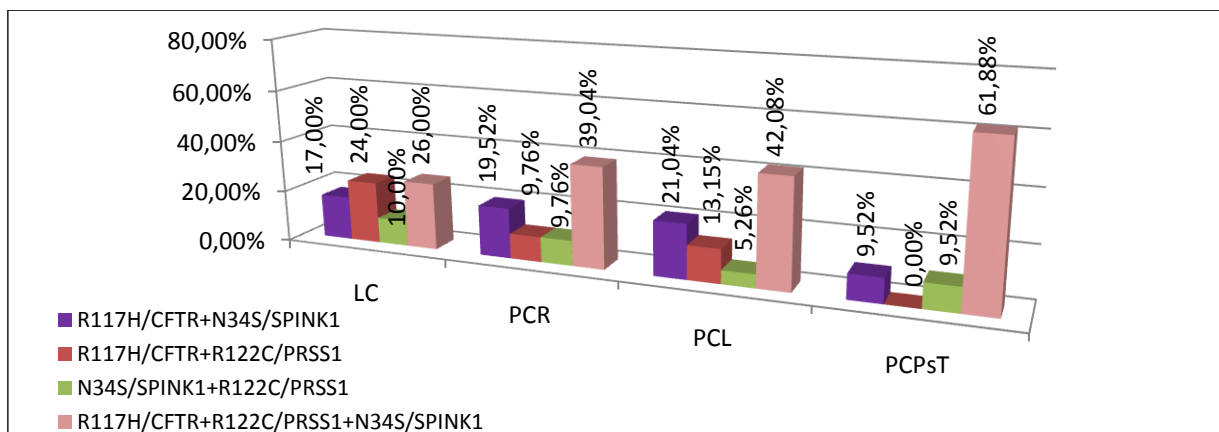


Fig. 4.12. Asocieri de mutații la pacienții cu diferite forme clinice de PC vs LC

Asocierile de mutații genice influențează frecvența dezvoltării afecțiunilor pancreatice, iar analiza rezultatelor obținute reflectă următoarele date: asocierea R117H/CFTR+N34S/SPINK1 prezintă în PCL-21,04%, PCR-19,52%, PCPsT-9,52%, LC-17%; R117H/CFTR+R122C/PRSS1 în PCL-13,15%, PCR-9,76%, LC-24%; N34S /SPINK1+R122C/PRSS1 în PCL-21,04%, PCR-19,52%, PCPsT-9,52%, PCL-17%, LC-10%; R117H/CFTR+R122C/PRSS1+N34S/SPINK1 în PCPsT-61,88%, PCL-42,08%, PCR -39,04%, LC-26% (Figura 4.12).

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

În rezultatul cercetărilor efectuate s-a analizat interrelația între modificările genice, unii factori de risc exogeni /endogeni și unii parametri clinico-paraclinici specifici pentru PC.

Prin utilizarea procedurii Anova, și a coeficientului Fisher, folosind analiza variațională s-au obținut următoarele rezultate:

La pacienții heterozigoți cu mutația R117H/CFTR pancreatita a debutat la o vârstă mai tânără decât la pacienții homozigoți și la cei la care lipsește mutația respectivă- $29,69 \pm 1,27$ ani vs $32,04 \pm 1,56$ ani și $35,82 \pm 1,73$ ani, $F=1,56$; $p < 0,05$ (Tabelul A5). 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- $0,59 \pm 0,10$ ani vs $0,52 \pm 0,11$ ani și $0,19 \pm 0,08$ ani, $F=1,56$; $p < 0,05$ (Tabelul A6). La alți indici examinați s-au atestat unele diferențe între tipul de mutații, variantele heterozigote și homozigote, dar care nu au fost statistic semnificative.

Intensitatea durerii a fost mai înaltă la pacienții heterozigoții cu mutația R122C/PRSS1- $66,50 \pm 4,27$ vs $59,24 \pm 6,02$, $F=6,02$ (Tabelul A6) și N34S/SPINK1- $66,73 \pm 4,02$ vs $63,08 \pm 5,10$, $F=1,64$, dar statistic nesemnificativ, $p > 0,05$ (Tabelul A7).

Indicii de laborator: α -amilaza, lipaza, diastaza, elastaza-1 în materiile fecale (Tabelul A7) au fost elevați la pacienții homozigoți cu mutația N34S/SPINK1 vs heterozigoți (α -amilaza-

127±34,16 vs 79,54±9,29, F=1,63; p>0,05; lipaza-80,95±7,13 vs 75,59±4,87, F=0,84 ; p>0,05, diastaza-457,53±64,85 vs 453,02±41,72, F=0,89, p>0,05; elastaza-1 în materiile fecale-241,36±61,33 vs ±176,61±15,94, F=1,38, p>0,05. La pacienții homozigoți R122C/PRSS1 s-a atestat un nivel de diastază urinară mai ridicat (471,86±72,82 vs 403,10±40,9 ; F=0,40; p>0,05), α-amilaza fiind majorată la heterozigoți (113,77±29,06 vs 75,90±9,39 ; F=0,71 ; p>0,05).

Prin utilizarea analizei variaționale (procedura Anova) și a criteriului χ^2 Pearson s-au estimat diferențele statistice și interdependența între polimorfismul genelor investigate, unii factori de risc exogeni/endogeni și unii parametri clinico-paraclinici calitativi caracteristici PC. În rezultatul analizei nu a fost confirmată o interdependență statistic semnificativă între mutațiile studiate, factorii de risc exo-/endogeni și unii parametri clinico-paraclinici calitativi investigați (Tabelul A8, Tabelul A9, Tabelul A10), cu excepția substanțelor chimice, care sunt prezente prioritar la pacienții heterozigoți cu mutația R117H/CFTR-29,41% vs 7,41% homozigoți (Tabelul A7) și dereglările de nutriție, depistate cu preponderență la pacienții homozigoți cu mutația R122C/PRSS1-29,62% vs 2,38% heterozigoți (Tabelul A8). La alți parametri au fost constatate unele diferențe, dar care au fost statistic nesemnificative, de ex. AF de pancreatită a fost confirmată cu o frecvență mai înaltă la pacienții cu mutația R122C/PRSS1-57,68% homozigoți și 57,14% heterozigoți și cei cu mutația N34S/SPINK1-62,16% homozigoți și 53,66% heterozigoți, mutația R117H/CFTR 55,56% homozigoți și 52,94% heterozigoți; insuficiența exocrină+endocrină, DZ grad mediu și sever s-a confirmat mai frecvent la homozigoții cu mutațiile R122C/PRSS1 și N34S/SPINK1, dar cu o diferență statistic nesemnificativă.

Tabelul 4.10. Interrelații ale mutației genice R117H/CFTR și a indicilor POL/SAO la pacienții cu PC

Indicele evaluat	mutație abs, n.=22	heterozigoți n.=51	homozigoți n.=27	F	p
	M±ES	M±ES	M±ES		
HPL-timp.hexan., uc/ml	14,92±0,82	15,82±0,37	15,50±0,45	0,76	>0,05
HPL-inter.hexan., uc/ml	5,82±0,55	5,92±0,36	5,60±0,39	0,16	>0,05
HPL-tardivi hexan., uc/ml	3,35±0,64	3,26±0,40	2,95±0,46	0,15	>0,05
HPL-timp.izopr., uc/ml	13,36±0,27	14,02±0,29	13,62±0,33	1,13	>0,05
HPL-inter.izopr., uc/ml	7,32±0,67	7,82±0,29	7,17±0,18	0,95	>0,05
HPL-tardivi izopr.,uc/ml	2,52±0,80	2,00±0,13	1,75±0,08	1,06	>0,05
DAM, μM/l	21,17±1,17	22,31±1,02	19,72±0,62	1,64	>0,05
AAT-hexan.,mMDPPH/l	7,51±0,37	7,41±0,32	7,20±0,30	0,16	>0,05
AAT-izopr., mMDPPH/l	6,97±0,33	6,88±0,39	6,50±0,35	0,26	>0,05
SOD, u/c	1265,21±39,75	1244,15±27,60	1275,19±9,66	0,28	>0,05
Catalaza, μM/s.l	8,90±0,62	8,54±0,36	9,50±0,82	0,80	>0,05
GR, μM/s.l	4,14±0,16	4,12±0,12	4,22±0,16	0,14	>0,05

De menționat, că factorii de risc exogeni și endogeni (stresul, substanțele chimice, fuma-

tul, 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.

Evaluarea interrelației între mutațiile genice și parametrii SO la pacienții cu PC a demonstrat următoarele rezultate:

1. La pacienții cu mutația genică R117H/CFTR s-a constatat modificarea activității SAO (Tabelul 4.10), dar fără diferențe statistic semnificative, preponderent la homozigoți: AAT-hexan., mMDPPH/l ($7,20 \pm 0,30$ vs $7,41 \pm 0,32$ la heterozigoți, $F=0,16$; $p>0,05$), AAT-izopr., mMDPPH/l, ($6,50 \pm 0,35$ vs $6,88 \pm 0,39$, $F=0,26$; $p>0,05$); activitatea SOD, u/c și GR, $\mu\text{M/s.l}$, a fost mai înaltă la homozigoți vs heterozigoți ($1275 \pm 29,66$ vs $1244 \pm 27,60$, $F=0,28$; $p>0,05$) 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 homozigoți vs heterozigoți, dar cu diferențe statistic nesemnificative: 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 $1,96 \pm 0,15$, $F=1,04$; $p>0,05$).
2. În prezența mutației R122C/PRSS1 s-au atestat modificări veridice prin scăderea activității Catalazei la heterozigoți vs homozigoți, $\mu\text{M/s.l}$ ($8,54 \pm 0,37$ vs $10,63 \pm 0,81$, $F=6,24$; $p<0,01$) și elevarea nivelului HPL-timp. izopr. uc/ml la heterozigoți, comparativ cu homozigoți ($14,22 \pm 0,31$ vs $13,89 \pm 0,31$, $F=3,97$; $p<0,05$), la alți indici nu s-au constatat diferențe statistic veridice (Tabelul 4.11).

Tabelul 4.11. Interrelații ale mutației genice R122C/PRSS1 și a indicilor POL/SAO la pacienții cu PC

Indicele evaluat	mutație abs, n.=32	heterozigoți n.=42	homozigoți n.=26	F	p
	M $\pm$ ES	M $\pm$ ES	M $\pm$ ES		
HPL-timp.hexan., uc/ml	16,04 $\pm$ 0,69	15,42 $\pm$ 0,36	15,12 $\pm$ 0,40	0,81	>0,05
HPL-inter.hexan., uc/ml	5,90 $\pm$ 0,48	5,96 $\pm$ 0,37	5,47 $\pm$ 0,41	0,36	>0,05
HPL-tardivi hexan., uc/ml	3,38 $\pm$ 0,58	3,35 $\pm$ 0,44	2,73 $\pm$ 0,31	0,51	>0,05
HPL-timp.izopr., uc/ml	13,06 $\pm$ 0,29	14,22 $\pm$ 0,31	13,89 $\pm$ 0,31	3,97	<0,05
HPL-inter.izopr., uc/ml	7,52 $\pm$ 0,47	7,64 $\pm$ 0,35	7,37 $\pm$ 0,10	0,13	>0,05
HPL-tardivi izopr.,uc/ml	1,72 $\pm$ 0,09	2,40 $\pm$ 0,43	1,88 $\pm$ 0,10	1,35	>0,05
DAM, $\mu\text{M/l}$	22,52 $\pm$ 1,54	21,41 $\pm$ 0,78	19,87 $\pm$ 0,52	1,37	>0,05
AAT-hexan.,mMDPPH/l	6,93 $\pm$ 0,36	7,66 $\pm$ 0,30	7,46 $\pm$ 0,37	1,29	>0,05
AAT-izopr., mMDPPH/l	7,20 $\pm$ 0,54	6,14 $\pm$ 0,28	6,82 $\pm$ 0,35	1,10	>0,05
SOD, u/c	1280,34 $\pm$ 37,74	1224,89 $\pm$ 26,97	1280,93 $\pm$ 29,55	1,13	>0,05
Catalaza, $\mu\text{M/s.l}$	7,90 $\pm$ 0,48	8,54 $\pm$ 0,37	10,63 $\pm$ 0,81	6,24	<0,01
GR, $\mu\text{M/s.l}$	4,32 $\pm$ 0,17	3,99 $\pm$ 0,12	4,21 $\pm$ 0,16	1,58	>0,05

Tabelul 4.12. Interrelații ale mutației genice N34S/SPINK1 și a indicilor POL/SAO la pacienții cu PC

Indicele evaluat	mutație abs. n.=22	heterozigoți n.=41	homozigoi n.=37	F	p
	M±ES	M±ES	M±ES		
HPL-timp.hexan., uc/ml	15,69±0,52	15,71±0,40	15,26±0,57	0,28	>0,05
HPL-inter.hexan., uc/ml	6,03±0,47	5,60±0,33	5,93±0,47	0,30	>0,05
HPL-tardivi hexan., uc/ml	3,29±0,60	3,19±0,41	3,16±0,47	0,02	>0,05
HPL-timp.izopr., uc/ml	13,54±0,37	13,31±0,23	14,40±0,34	3,93	<0,05
HPL-inter.izopr., uc/ml	7,53±0,65	7,60±0,31	7,46±0,27	0,04	>0,05
HPL-tardivi izopr.,uc/ml	2,55±0,80	1,96±0,15	1,85±0,09	1,04	>0,05
DAM, μM/l	21,18±0,88	20,88±0,63	22,01±1,41	0,34	>0,05
AAT-hexan.,mMDPPH/l	6,93±0,41	7,17±0,26	7,87±0,37	2,01	>0,05
AAT-izopr., mMDPPH/l	6,40±0,39	6,51±0,28	7,29±0,48	1,55	>0,05
SOD, u/c	1254,32±34,64	1254,47±29,91	1261,09±31,06	0,02	>0,05
Catalaza, μM/s.l	9,44±0,55	8,17±0,44	9,33±0,62	1,75	>0,05
GR, μM/s.l	4,21±0,22	4,20±0,12	4,06±0,13	0,32	>0,05

3. Prezența mutației N34S/SPINK1 a fost însoțită de creșterea statistic veridică a nivelului de HPL-timp. izopr. uc/m la homozigoi comparativ cu heterozigoții (14,40±0,34 vs 13,31±0,23 F=3,93; p<0,05), la alți indici ai SO nu s-au constatat diferențe statistic veridice (Tabelul 4.12).

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

Studiul efectuat a relevat valoarea semnificativă a interacțiunii factorilor de risc genetici și nongenetici în calitate de criteriu prognostic al instalării PC, iar identificarea oportună a acestor factori poate oferi instrumentul potențial pentru evaluarea riscului de dezvoltare al PC, diagnostic, evoluție 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 markeri predictivi de diagnostic în instalarea maladiei.

Rezultatele obținute au demonstrat următoarele:

PCPsT se dezvoltă mai frecvent la bărbați-85,71% comparativ cu 46,84% în PCR și PCL, $\chi^2=10,13$, p<0,01; în rândul pacienților, ce practică lucru fizic-61,90% și la cei neangajați în câmpul muncii-28,57% vs 34,18% și 18,99% în PCR și PCL, $\chi^2=9,97$, p<0,05. Complicațiile, remarcate frecvent la pacienții cu PCPsT, se prezintă astfel: 33,33%-colestază subhepatică, $\chi^2=28,32$, p<0,001; 23,81%-HTP subhepatică, $\chi^2=19,80$, p<0,001; 29,52%-hemoragie gastro-intestinală, $\chi^2=7,68$, p<0,01; 19,05%-chisturi pancreatice, $\chi^2=15,68$, p<0,001; 57,14%-pseudo-chisturi pancreatice, $\chi^2=45,80$, p<0,001; 76,19%-stenoză duodenală, $\chi^2=71,66$, p<0,001; 19,05%-

parapancreatită, $\chi^2=8,02$, $p<0,01$.

Bolile concomitente ale tractului gastrointestinal s-au atestat mai frecvent la pacienții cu PCPsT: colecistită cronică calculoasă-23,81% vs 3,80%, $\chi^2=9,03$, $p<0,01$; sludj biliar-23,81% vs 3,80%, $\chi^2=9,03$, $p<0,01$; dischinezia vezicii biliare-23,81% vs 7,59%, $\chi^2=4,46$, $p<0,05$; anomalii de dezvoltare ale coledocului-9,52% vs 0, $\chi^2=9,03$, $p<0,01$; angiocolită-9,52% vs 0, $\chi^2=7,68$, $p<0,01$; obstrucția ductului pancreatic-9,52% vs 1,27%, $\chi^2=3,89$, $p<0,05$; steatoză hepatică alcoolică-23,81% vs 3,80%, $\chi^2=14,95$, $p<0,001$; steatoză hepatică nonalcoolică-4,76% vs 32,91%, $\chi^2=6,67$, $p<0,05$; intervenții chirurgicale anterioare pe abdomen-52,38% vs 25,32%, $\chi^2=5,68$, $p<0,05$.

Factorii potențiali de risc pentru PC au fost mai frecvent remarcați la pacienții cu PCPsT comparativ cu PCR și PCL: 90,47% vs 32,91% au menționat tabagismul, $\chi^2=22,12$, $p<0,001$, IF având o tendință de creștere-26,21 $\pm$ 2,73 vs 20,88 $\pm$ 1,91, $p>0,05$; 95,25% vs 32,91%-consumul de alcool, $\chi^2=17,39$, $p<0,001$, dintre care 18,71% vs 36,71%-consum ocazional de alcool, iar 29,52% vs 7,59%-consum regulat, $\chi^2=18,12$, $p<0,001$; referitor la cantitatea de alcool consumată și durata consumului de alcool nu au fost identificate diferențe statistice semnificative; 100% vs 83,54% au menționat dereglări nutriționale, $\chi^2=3,97$, $p<0,05$: prin alimentație hiperlipidică-100% vs 64,56%, $\chi^2=10,34$, $p<0,01$; alimentație hiperpoteică-47,62% vs 22,53%, $\chi^2=31,94$, $p<0,001$; alimentație hipoproteică-42,86% vs 2,53%, $\chi^2=27,56$, $p<0,001$.

Numărul puseelor de pancreatită acută, care au fost menționate atât până, cât și după diagnosticarea PC a dominat în rândul pacienților cu PCPsT vs PCR și PCL-0,81 $\pm$ 0,11 vs 0,37 $\pm$ 0,07 și 3,48 $\pm$ 0,56 vs 0,78 $\pm$ 0,21, respectiv, $p<0,001$.

Examenul clinic a relevat modificări mai severe în PCPsT vs PCR și PCL: scădere ponderală la 95,24% vs 41,77%, $\chi^2=19,04$, $p<0,001$, creșterea IMC ≥ 25 -la 14,29% vs 59,49%, $\chi^2=13,56$, $p<0,001$. Sindromul algic abdominal superior, a fost prezent la un număr mai mare de pacienți cu PCPsT vs PCR și PCL:90,48% vs 20,25%, $\chi^2=35,96$, $p<0,001$; cu iradiere-95,24% vs 41,77%, $\chi^2=19,41$, $p<0,001$, inclusiv cu iradiere în spate, coloana vertebrală-85,71% vs 35,44%, $\chi^2=16,88$, $p<0,001$, unghiul costovertebral stâng-95,24% vs 34,18%, $\chi^2=24,83$, $p<0,001$, centură-90,48% vs 27,58%, $\chi^2=26,90$, $p<0,001$, semicentură pe stânga-85,71% vs 17,72%, $\chi^2=35,24$, $p<0,001$, semicentură pe dreapta-42,86% vs 2,53%, $\chi^2=27,56$, $p<0,001$, spate și hipocondrul stâng- la 80,95% vs 17,72%, $\chi^2=31,01$, $p<0,001$, hipocondrul stâng-71,43% vs 12,66%, $\chi^2=30,56$, $p<0,001$, regiunea precordială-14,29% vs 1,27%, $\chi^2=7,32$, $p<0,01$. Durerea în hipocondrul stâng, cu iradiere în unghiul costovertebral stâng constatată la 76,19% pacienți cu PCPsT vs 51,90% cu PCR și PCL, $\chi^2=3,99$, $p<0,05$, cu iradiere în centură-85,71% vs 37,97%, $\chi^2=15,15$, $p<0,001$, în semicentură pe stânga-76,19% vs 40,51%, $\chi^2=8,46$, $p<0,01$, în semicentură pe dreapta-14,29%,

$\chi^2=11,64$, $p<0,01$, în regiunea lombară-14,29% vs 1,27%, $\chi^2=7,32$, $p<0,01$; dureri în regiunea subombilicală local-la 66,67% vs 37,97%, cu iradiere-la 19,05% vs 1,27%, $\chi^2=20,62$, $p<0,001$, inclusiv cu iradiere în flancul stâng-9,52% vs 1,27%, $\chi^2=3,89$, $p<0,05$, în spate-19,05% vs 1,27%, $\chi^2=20,62$, $p<0,001$, flancul stâng-4 (19,05%) vs 3,80%, $\chi^2=5,93$, $p<0,05$. De menționat și specificul durerii: sindrom algic permanent, continuu, cu intensificări periodice-95,24% vs 70,89%, cu apariția lui la începutul meselor-90,48% vs 18,99%, $\chi^2=37,78$, $p<0,001$, imediat după îngerarea alimentelor cu accentuare bruscă la sfârșit-90,48% vs 41,77%, $\chi^2=15,77$, $p<0,001$, la 30-40 min după masă-19,05% vs 51,90%, $\chi^2=7,23$, $p<0,01$, nocturne-71,43% vs 20,25%, $\chi^2=20,32$, $p<0,001$; durerea fiind provocată de alcool-95,24% vs 50,63%, $\chi^2=13,75$, $p<0,001$, de orice aliment-90,48% vs 49,37%, $\chi^2=11,51$, $p<0,01$; modificarea durerii de la apariția ei inițială fiind în scădere-la 14,29% vs 48,10%, în creștere-la 85,71% vs 26,58%, $\chi^2=24,82$, $p<0,001$. Durerea a fost apreciată ca fiind arzătoare-la 19,05% vs 22,78%, pronunțată-la 76,19% vs 8,86%, violentă-la 4,76% vs 0 pacienți, $\chi^2=50,92$, $p<0,001$. Intensitatea durerii, conform VAS, a fost de intensitate ușoară-la 4,76% pacienți cu PCPsT vs 45,57% din lotul celor cu PCR și PCL, intensitate medie-4,76% vs 8,86%, severă-90,48% vs 45,57% pacienți, $\chi^2=16,64$, $p<0,001$; valoarea medie a durerii, potrivit VAS -90,62±1,14 vs 54,72±3,30 mm, $p<0,001$.

Sindromul dispeptic s-a manifestat la pacienții cu PCPsT vs PCR și PCL prin vome-la 100% vs 30,38%, $\chi^2=32,49$, $p<0,001$, diaree-la 100% vs 62,03%, $\chi^2=11,39$, $p<0,01$.

Sindromul endocrin, reprezentat prin episoade hipoglicemice-la 57,14% pacienți cu PCPsT vs 20,25% cu PCR și PCL, $\chi^2=11,20$, $p<0,01$. Examenul clinic a relevat tegumente uscate, hipoelastice la 71,43% pacienți cu PCPsT vs 29,11% cu PCR și PCL, $\chi^2=12,61$, $p<0,001$, tegumente umede, transpirate-23,81% vs 3,80%, $\chi^2=9,03$, $p<0,01$. Afecțiuni ale sistemului neurologic atestate-la 95,24% cu PCPsT vs 96,20% cu PCR și PCL, $\chi^2=24,03$, $p<0,01$.

Analiza hemoleucogramei a confirmat modificări mai severe la 80,95% pacienți cu PCPsT vs 43,04% cu PCR și PCL, $\chi^2=9,54$, $p<0,01$; Hb (g/l), fiind scăzută la 57,14% vs 26,58%, $\chi^2=7,80$, $p<0,05$; HCT (%) scăzut-76,92% vs 29,87%, $\chi^2=10,66$, $p<0,01$, valoarea medie-33,84±1,82 vs 39,17±0,52, $p<0,05$; Er. scăzute ($\times 10^{12}$)-la 6 (28,57%) vs 5 (6,33%), $\chi^2=8,97$, $p<0,05$, valoarea medie-4,15±0,11 vs 4,53±0,05, $p<0,01$; trombocitoză ($\times 10^9$)-la 15 (23,81%) vs 7 (8,86%), $\chi^2=6,02$, $p<0,05$, valoarea medie-270,81±14,15 vs 237,59±6,45, $p<0,05$; leucocitoză ($\times 10^9$)-la 8 (38,10%) vs 9 (11,39%), $\chi^2=8,44$, $p<0,05$, valoarea medie-8,92±0,86 vs 6,77±0,25, $p<0,05$; limfopenie (%) -la 4 (19,05%) vs 4 (5,06%), $\chi^2=10,96$, $p<0,01$; VSH (mm/oră) crescut-la 14 (66,67%) vs 11 (13,92%), $\chi^2=24,67$, $p<0,001$, valoarea medie-20,05±3,22 vs 7,14±0,69, $p<0,001$.

În analiza biochimică a sângelui au fost înregistrate diferențe statistic semnificative între

lotul de pacienți cu PCPsT și cei cu PCR și PCL: proteine totale (g/l) micșorate-la 6 (28,57%) vs 7 (8,86%), $\chi^2=6,92$, $p<0,05$, valoarea medie- $66,56\pm1,99$ vs $72,17\pm0,90$, $p<0,05$; albumine scăzute (g/l)-la 85,71% vs 24,05%, $\chi^2=27,09$, $p<0,001$, valoarea medie- $33,70\pm1,05$ vs $43,76\pm0,78$, $p<0,001$; protrombina scăzută (%) -la 33,33% vs 10 (12,66%), $\chi^2=5,03$, $p<0,05$, valoarea medie- $88,48\pm1,91$ vs $93,99\pm0,90$, $p<0,05$; fibrinogen (g/l) crescut-la 3 (14,29%) vs 1 (1,27%), $\chi^2=8,86$, $p<0,05$, valoarea medie- $3,12\pm0,17$ vs $2,36\pm0,06$, $p<0,001$; FA crescută (un/l)-la 16 (76,19%) vs 4 (5,06%), $\chi^2=58,65$, $p<0,001$, valoarea medie - $353,22\pm40,57$ vs $179,50\pm6,95$, $p<0,001$; GGTP (un/l) crescută-la 16 (76,19%) vs 31 (39,24%), $\chi^2=9,09$, $p<0,01$, valoarea medie- $100,10\pm19,36$ vs $49,08\pm6,48$ l, $p<0,05$; α -amilaza crescută (un/l)-la 13 (61,90%) vs 25 (31,65%), $\chi^2=6,28$, $p<0,05$, valoarea medie- $206,19\pm57,14$ vs $66,29\pm3,75$, $p<0,05$; lipaza (un/l) crescută-la 20 (95,24%) vs 52 (65,82%), $\chi^2=7,12$, $p<0,01$, valoarea medie- $111,14\pm10,38$ vs $66,72\pm2,55$, $p<0,001$; bilirubina crescută (mcmol/l)-la 5 (23,10%) vs 6 (7,59%), $\chi^2=4,46$, $p<0,05$, valoarea medie- $40,11\pm17,59$ vs $12,19\pm0,83$, $p<0,05$; bilirubina conjugată (mcmol/l)-la 7 (33,33%) vs 4 (5,06%), $\chi^2=13,54$, $p<0,001$, valoarea medie- $19,00\pm7,00$ vs $8,45\pm0,94$, $p>0,05$; Ca seric (mmol/l) scăzut-la 18 (85,71%) vs 43 (54,43%), $\chi^2=6,86$, $p<0,05$; diastaza urinei ((un/l) crescută-la 17 (80,95%) vs 35 (44,30%), $\chi^2=8,93$, $p<0,05$, valoarea medie- $635,72\pm98,72$ vs $379,68\pm26,04$, $p<0,05$.

Modificările în coprograma pacienților cu PCPsT s-au deosebit de PCR și PCL: scaun neoformat la 85,95% vs 56,96%, $\chi^2=4,05$, $p<0,05$, floră iodofilă cantitate moderată-la 66,67% vs 31,65%, $\chi^2=10,27$, $p<0,01$.

Referitor la sistemul de POL, în grupul de pacienți cu PCPsT vs pacienții cu PCR și PCL s-au atestat creșterea valorilor HPL-timp., atât faza hexanică- $17,39\pm0,42$ vs $15,05\pm0,32$ uc/ml, $p<0,001$, cât și izopropanolică- $14,95\pm0,38$ vs $13,45\pm0,19$ uc/ml, $p<0,01$ și micșorarea activității SAO- $7,40\pm0,47$ vs $9,27\pm0,37$ u/c, $p<0,01$, GR- $3,67\pm0,20$ vs $4,28\pm0,09$ $\mu\text{M/s.l.}$, $p<0,05$ și Catalazei- $7,40\pm0,47$ $\mu\text{M/s.l.}$ vs $9,27\pm0,37$ $\mu\text{M/s.l.}$, $p<0,01$.

Analiza genetică a demonstrat o tendință de creștere a frecvenței mutației R117H/CFTR în rândul heterozigoților-la 57,14% pacienți cu PCPsT vs 49,37% cu PCR și PCL și micșorare a numărului de homozigoți-la 19,05% vs 29,11%, $\chi^2=0,86$, $p>0,05$; o tendință de creștere a frecvenței mutației R122C/PRSS1 în rândul heterozigoților-la 52,38% pacienți vs 39,24% și scădere a numărului de homozigoți-la 19,05% vs 27,58%, $\chi^2=1,27$, $p>0,05$; o tendință de creștere a frecvenței mutației N34S/SPINK1 în rândul homozigoților-la 47,62% pacienți vs 34,18%, $\chi^2=2,71$, neavând veridicitate statistică, $p>0,05$.

FEGDS a descoperit mai multe patologii la pacienții cu PCPsT: gastropatii-la 25% vs 5,33% cu PCR și PCL, $\chi^2=4,99$, $p<0,05$, duodenopatii-la 12,50% vs 1,33%, $\chi^2=5,16$, $p<0,05$,

congestie a mucoasei gastrice-la 18,75% vs 1,33%, $\chi^2=9,52$, $p<0,01$.

La examenul USG al organelor abdominale s-au vizualizat modificări mai evidente la pacienții cu PCPsT vs cu PCR și PCL: mărirea dimensiunilor pancreasului-la 90,48% vs 30,38%, $\chi^2=24,45$, $p<0,001$, chisturi-la 42,86% vs 1,27%, $\chi^2=37,21$, $p<0,001$, inclusiv chisturi>10 mm-la 42,86% vs 11,27%, $\chi^2=31,89$, $p<0,001$; pseudochisturi- la 42,86% vs 1,27%, $\chi^2=31,89$, $p<0,001$; dilatarea D. Wirsung-la 57,14% vs 5,06%, $\chi^2=33,48$, $p<0,001$, inclusiv dilatarea uniformă-la 14,29% pacienți vs 1,27% și neuniformă-la 33,33% vs 3,80%, $\chi^2=25,00$, $p<0,001$; obstrucția, neregularitatea D. Wirsung-la 19,05% pacienți vs 0, $\chi^2=25,68$, $p<0,001$; calcinate-la 33,33% vs 2,53%, $\chi^2=19,21$, $p<0,001$; lichid liber în abdomen-la 4,76% vs 0, $\chi^2=3,80$, $p<0,05$; patologii ale colecistului-la 85,71% vs 69,62%, $\chi^2=2,18$, $p<0,0$; căi extrahepatice dilatate-la 19,05% vs 0, $\chi^2=15,68$, $p<0,001$.

TC a abdomenului a decelat la 95% pacienți cu PCPsT vs 40% cu PCR și PCL, $\chi^2=11,27$, $p<0,01$, mărirea dimensiunilor pancreasului; la 30,00% vs 0%, $\chi^2=3,75$, $p<0,05$ chisturi pancreatice, din care la 40% vs 0%, $\chi^2=5,46$, $p<0,05$ chisturi>10 mm, dilatarea D. Wirsung-la 190% vs 5 (50%), $\chi^2=5,96$, $p<0,05$, cu preponderență dilatarea > de 5 mm-la 25%, 6 mm-la 10%, 7 mm-20%, 8 mm-5%, 10 mm-10%, 11 mm-10% vs 0 %, $\chi^2=22,50$, $p<0,05$, contur neregulat al pancreasului-la 90% pacienți vs 40%, $\chi^2=8,52$, $p<0,01$, chisturi pancreatice >10 mm-la 40% vs 0%, $\chi^2=8,52$, $p<0,05$. Numărul de pacienți, la care s-au efectuat intervenții chirurgicale a fost evident mai mare în lotul cu PCPsT-90,48% vs 23,2% PCR și PCL.

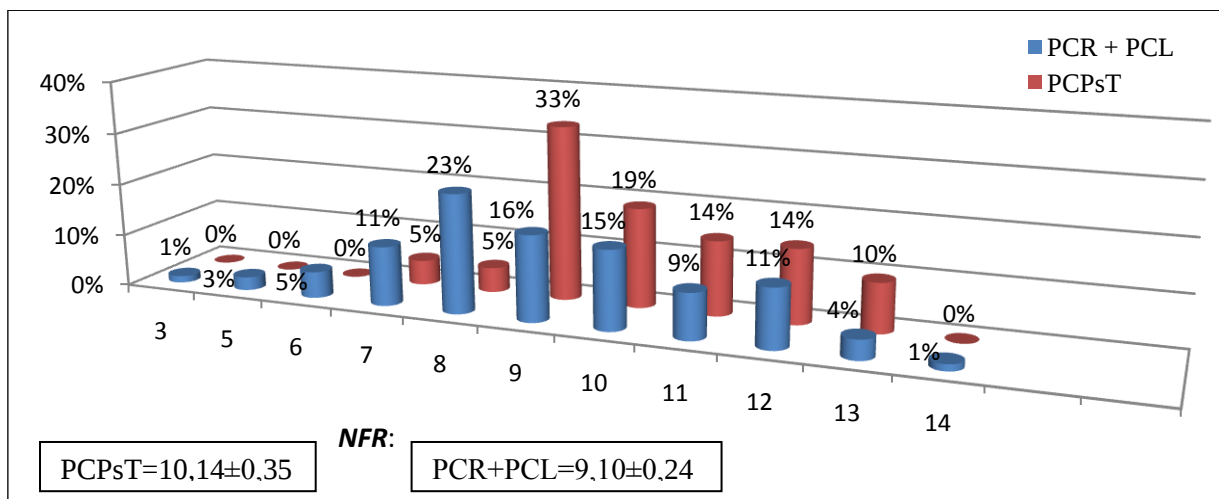


Fig. 4.13. Numărul și frecvența factorilor de risc la pacienții cu PCPsT vs PCR+PCL

Legendă: NFR- numărul factorilor de risc

Numărul mediu al factorilor de risc exo-și endogeni implicați în dezvoltarea PC a fost mai înalt în grupul de pacienți cu PCPsT-10,14±0,35 vs 9,10±0,24 în PCR+PCL, $p<0,05$. Potrivit rezultatelor obținute (Figura 4.13), reiese, că numărul factorilor de risc la pacienții cu diferite

forme clinice de PC nu s-a deosebit statistic semnificativ, $\chi^2=17,57$, $p>0,05$, în pofida faptului, că se observă un număr mai mare de factori de risc la un număr mai mare de pacienții cu PCPsT: 9 factori-la 33,33% pacienți, 10-la 19,05%, 11 și 12-la câte 14,29%, 13-la 9,52%, 7 și 8-la câte 4,76% vs PCR și PCL: 8 factori-la 22,78%, 9-la 16,46%, 10-la 15,19%, 12 și 7-la câte 11,39%, 11-la 8,86%, 6-la 5,06%, 13-la 3,80%, 5-la 2,53%, 14 și 3-la câte 1,27%.

Dupa analiza selectiva, minuțioasa a tuturor parametrilor clinico-anamnestici și paraclinici, s-au evidențiat 3 grupuri de factori mai importanti, care deosebesc semnificativ lotul de bolnavi cu PCPsT de cei cu PCR și PCL.

Grupul de parametri clinico-paraclinici a fost constituit din 7 variabile: dureri abdominale în etajul superior, alimentație hiperproteică, alimentație hipoproteică, tabagismul, consumul de alcoolul, dureri abdominale epigastrale localizate și cu iradiere, alimentație hiperlipidică (Tabelul 4.13).

Tabelul 4.13. Riscul dezvoltării PCPsT vs PCR și PCL conform grupului de parametri clinico-anamnestici

Indicele evaluat		PCPsT n.=21 pac.		PCR+PCL n.=79 pac.	
		n.	%	n.	%
Sindrom algic abdominal superior		19	90,48	16	20,25
Alimentație hiperproteică		10	47,62	2	2,53
Alimentație hipoproteică		9	42,86	2	2,53
Tabagismul		19	90,48	26	32,91
Alcool, consum	<i>ocazional</i>	18	85,71	29	36,71
	<i>regulat</i>	2	9,52	6	7,59
Sindrom algic în epigastriu	<i>local</i>	1	4,76	11	13,92
	<i>cu iradiere</i>	20	95,24	33	41,77
Alimentație hiperlipidică		21	100	51	64,56
Prognosticul dezvoltării bolii		85,71%		96,20%	

Analiza discriminantă, folosind aceste 7 variabile, permite stabilirea corectă a diagnosticului de PCPsT în 85,71% vs PCR și PCL-in 96,20% cazuri. Deosebirea între PCPsT și PCR și PCL constă în prezența într-un număr mai mare de pacienți cu PCPsT a durerii abdominale în etajul superior-90,48 % vs 20,25%, a alimentației hiperproteice-47,62%-vs 2,53%, a alimentației hipoproteice-42,86% vs 2,53%, a tabagismului-la 90,48% vs 32,91%, a consumului de alcool, ocazional-85,71% vs 36,71%, a durerilor abdominale în regiunea epigastrală cu iradiere-95,24% vs 41,77%, a alimentației hiperlipidice-100% vs 64,56%.

Grupul de parametri de laborator a fost format din 9 variabile: lipaza serică, diastaza urinei, FA, limfocite, VSH, Er., bilirubina conjugată, Ca seric, α -amilaza serică (Tabelul 4.14). Analiza discriminantă, folosind aceste 9 variabile, permite stabilirea corectă a diagnosticului de

PCPsT în 90,48% vs PCR și PCL-in 89,87% cazuri. Diferența între pacienții cu PCPsT și PCR și PCL constă în prezența într-un număr mai mare de pacienți cu PCPsT a indicilor de laborator modificați: lipaza serică crescută >60 u/l-la 95,4% vs 65,82%, diastaza urinei crescută >400 u/l-la 80,95% vs 44,30% , FA crescută >290 u/l-la 76,19 % vs 5,06%, limfocitele scăzute <19%-la 19,05% vs 5,06%, VSH crescut la femei/bărbați >15/10 mm/oră-la 66,67% vs 13,92%, eritrocite scăzute la femei/bărbați <3,7/4,0 x10¹²/l-la 28,57% vs 6,33%, crescute la femei/bărbați >4,0/5,0 x10¹²/l la 21,52% vs 9,52%, bilirubina serică conjugată crescută ≥5,1 mmol/l la 33,33% vs 5,06%, Ca seric scăzut<2,2 mmol/l la 85,71% vs 54,43%, α-amilaza serică crescută >86 u/l la 61,90% vs 31,65%.

Tabelul 4.14. Riscul dezvoltării PCPsT vs PCR și PCL conform grupului de parametri de laborator

Indicele evaluat/valori		PCPsT n.=21 pac.		PCR+PCL n.=79 pac.	
		n.	%	n.	%
Lipaza serică, u/l	> 60	20	95,24	52	65,82
Diastaza urinei, u/l	>400	17	80,95	35	44,30
FA, u/l	<100	3	14,29	4	5,06
	>290	16	76,19	4	5,06
Limfocite, %	<19	4	19,05	4	5,06
	>37	1	4,76	30	37,97
VSH, mm/oră	f / b >15 /10	14	66,67	11	13,92
Eritrocite, 10 ¹² /l,	f / b < 3,7/4,0	6	28,57	5	6,33
	f / b > 4,7/5,0	2	9,52	17	21,52
Bilirubina conjugată, μmol/l	<5,1	14	66,67	75	94,94
	≥5,1	7	33,33	4	5,06
Ca seric, mmol/l	<2,2	18	85,71	43	54,43
	>2,5	0	0	1	1,27
α-amilaza serică, u/l	>86	13	61,90	25	31,65
Prognosticul dezvoltării bolii		90,48%		89,87%	

Parametrii principali, determinați prin metode instrumentale l-au format 6 variabile: laparotomie, pseudochisturi pancreatice, chisturi pancreatice, dilatarea D. Wirsung, mărirea dimensiunilor pancreatice, gastropatii (Tabelul 4.15). Analiza discriminantă, folosind aceste 6 variabile, permite stabilirea corectă a diagnosticului de PCPsT în 93,75% vs PCR și PCL-în 97,33% cazuri. La pacienții cu PCPsT vs PCL și PCR s-au determinat, prin metode instrumentale, un număr mai mare de indici: laparotomii-la 80,95% vs 1,27%, pseudochisturi pancreatice-la 42,86% vs 1,27%, chisturi pancreatice-la 42,86% vs 1,27%, dilatarea D. Wirsung >2 mm-la 57,14% vs 5,06 mm, mărirea dimensiunilor pancreasului-la 90,48% vs 30,38%, gastropatii congestive-la 25% vs 5,33%.

Tabelul 4.15. Riscul dezvoltării PCPsT vs PCR și PCL conform grupului de parametri determinați prin metode instrumentale

Indicele evaluat	PCPsT n.=21 pac.		PCR+PCL n.=79 pac.	
	n.	%	n.	%
Laparotomie	17	80,95	1	1,27
Pseudochisturi pancreatice	9	42,86	1	1,27
Chisturi pancreatice	9	42,86	0	0
D.Wirsung ≤2mm >2 mm	9	42,86	75	94,94
	12	57,14	4	5,06
Mărirea dimensiunilor pancreatice	19	90,48	24	30,38
Gastropatii congestive	4	25,00	4	5,33
Prognosticul dezvoltării bolii	93,75%		97,33%	

Indicii respectivi pot fi utilizați la diferite nivele de asistență medicală pentru stabilirea corectă și oportună a diagnosticului de PCPsT.

4.5. Concluzii la Capitolul 4.

1. În rezultatul studiului a fost demonstrată prezența relevantă a SO la pacienții cu PC, exprimată prin valori crescute ale indicilor POL și activitate scăzută a SAO la nivelul tuturor parametrilor ($p < 0,001$), modificări mai semnificative evidențiindu-se la pacienții cu PCPsT, exprimate prin valori crescute ale HPL-timp.hexan. și izopr., HPL-interm.hexan. și izopr., HPL-tardivi izopr. și scăderea activității Catalazei, GR, SOD,
2. 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 la consumul de alcool în cantități excesive, cu creșterea valorilor POL (HPL-timp.hexan. HPL-interm.hexan., HPL-tardivi hexan.). Odată cu creșterea duratei de consum a alcoolului descrește capacitatea antioxidantă (AAT-hexan., Catalaza) și crește nivelul POL (HPL-timp. hexan.), $p < 0,05$.
3. Unii indici ai 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. A fost determinată corelația indicilor POL/SAO cu parametrii clinico-anamnestici la pacienții cu PC (vârsta la momentul cercetării, durata bolii, vârsta de debut a bolii, intensitatea durerii, IF).
5. Mutațiile genice evaluate, expuse în ordinea de frecvență în LC și pacienții cu PC se prezintă astfel: N34S/SPINK1-74%, R122C/PRSS1-63%, R117H/CFTR-53% vs N34S/SPINK1 și

- R117H/CFTR-câte 78%, R122C/PRSS1-63%; la nivelul R117H/CFTR $p < 0,001$. La pacienții cu PC s-a atestat o frecvență mai mare a variantei homozigote în toate mutațiile, $p < 0,001$, preponderent în mutația N34S/SPINK1.
6. În funcție de forma clinică de PC mutațiile genice au fost identificate în ordinea ce urmează, PCR: R117H/CFTR și N34S/SPINK1-75,61%, R122C/PRSS1-68,29%; PCL: R117H/CFTR-81,58%, N34S/SPINK1-73,68%, R122C/PRSS1-65,79%; PCPsT:-N34S/SPINK1-90,48%, R122C/PRSS1-71,43%, R117H/CFTR-76,19%.
 7. Numărul de mutații și variantele de asociere la o persoană sporesc riscul de dezvoltare al bolii: 3 mutații au fost determinate mai frecvent în lotul cu PCPT, 2 mutații-aproape identice la pacienții cu PCR și LC, 1 mutație sau lipsa lor-în LC.
 8. S-au determinat interrelațiile între modificările genice, unii factori de risc exogeni/endogeni și unii parametri clinico-paraclinici specifici pentru PC: la pacienții heterozigoți cu mutația R117H/CFTR vârsta de debut a bolii a fost mai tânără, puseele de pancreatită acută-mai frecvente, substanțele chimice nocive de muncă-la un număr mai mare de pacienți; la homozigoții cu mutația R122C/PRSS1-dereglările nutriționale mai frecvente.
 9. Unii factori de risc pentru PC exo-și endogeni (stresul, substanțele chimice, fumatul, alcoolul, dereglările dietetice, AF de patologii pancreatice, IMC crescut, patologia biliară, duodenală, virusii hepatici s-au detectat cu o frecvență mai mare la pacienții cu mutații genice.
 10. S-a evaluat interrelația între mutațiile genice studiate și parametrii SO la pacienții cu PC: mutația R122C/PRSS1 a fost însoțită de scăderea activității Catalazei și creșterea de HPL-timp. izopr. la heterozigoți, mutația N34S/SPINK1-de creșterea de HPL-timp. izopr. la homozigoți.
 11. Numărul factorilor potențiali de risc exo-/endogeni pentru PC este mai înalt în grupul de pacienți cu PCPsT, inclusiv tabagismul, alcoolul, dereglările dietetice, patologiiile colecistului, duodenului, intervenții chirurgicale anterioare pe abdomen, iar examenul clinico-paraclinic a relevat date mai evidente, cu o multitudine de complicații severe.
 12. Prin utilizarea analizei discriminante s-au determinat 3 grupuri de parametri (clinico-anamnestici, de laborator și prin metode instrumentale), care au demonstrat diferența evidentă între pacienții cu PCPsT și PCR și PCL și permit stabilirea corectă și oportună a diagnosticului de PCPsT vs PCR și PCL în 85,71% / 96,20% / 90,48% vs 89,87% / 93,75% vs 97,33% cazuri la diferite etape de asistență medicală.
 13. Selectarea minuțioasă a persoanelor susceptibile ereditar pentru PC, cu evaluarea și identificarea mutațiilor genice candidate, poate servi drept criteriu prognostic în instalarea și evoluția PC, care urmează a fi analizat în contextul interacțiunii cu alți factori nongenetici.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

În conformitate cu scopul propus în studiul prezent am analizat aspectele clinico-paraclinice și statutul genetic în diferite forme clinice de PC, cu evidențierea unor marcheri de diagnostic și prognostic ai afecțiunii pancreatice.

Reieșind din datele de literatură, PC este o patologie multiifactorială, care, în pofida succeselor obținute în diagnostic și tratament, are o incidență și prevalență în creștere. Indicele înalt al incidenței și prevalenței patologiilor pancreasului în populația heterogenă a RM ar putea fi argumentat prin frecvența înaltă a factorilor de risc genetici și nongenetici, care au fost analizați în cercetare.

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 [118, 144]. În studiul prezent 55% pacienți cu PC au fost bărbați și 45% femei. Riscul de dezvoltarea a PC crește odată cu vârsta, mai mult fiind afectate persoanele de vârstă medie, de cca 35-55 de ani [11, 31, 136] sau 46 ± 13 ani [144], la bărbați de la 20 la 40 ani [134]. Un studiu multicentric efectuat în China [219] a constatat o vârstă medie a pacienților cu PC de 48,9 ani; de etiologie alcoolică-35%, colelitiazică-35,4%, ereditară-7,2%, idiopatică-13%. Vârsta medie a pacienților din studiul prezent a fost de $47,02 \pm 0,93$, în PCL fiind mai mare ($49,71 \pm 1,21$ ani), mai frecvent atestându-se perioada de vârstă de 45-54 ani (45%). Reieșind din faptul, că PC are deseori un debut lent, pacienții se adresează tardiv la medic. La pacienții cu PE vârsta de debut este mai tânără, la cca 5-10 ani, cu un debut identic pancreatitei acute: se caracterizează, de obicei, prin dureri abdominale și dereglări dispeptice, care în timp devin mai frecvente și mai pronunțate [50, 89, 159]. PCI se poate caracteriza prin instalare precoce și instalare tardivă [11]. La copii din China PC a fost diagnosticată la vârsta de 11,7 ani, dintre care cca 79% au suportat episoade de pancreatită acută recurentă [219]. La pacienții din studiul prezent vârsta de debut a bolii a fost de $31,67 \pm 0,89$ ani, fiind mai mare în PCL ($33,71 \pm 1,44$ ani) și mai mică în PCPsT ($30,05 \pm 1,51$ ani), atesându-se mai frecvent în perioada de vârstă de 25-34 ani (45%). Vârsta medie, la care s-a diagnosticat boala a fost de $36,49 \pm 0,94$ ani, predominant la vârsta de 35-44 ani (44%). Durata medie a patologiei pancreatice la pacienții luați în studiu a constituit $15,95 \pm 0,82$ ani, 71% având o durată >10 ani. Conform datelor din literatură, durata medie de la instalarea simptomatiei până la diagnosticare este de 62 ± 4 luni, uneori pacienții prezentând simptome de PC ani de zile până la diagnosticare, la pacienții fără alcoolism această durată fiind de 81 săptămâni și mai mult [144]. Perioada medie de timp de la apariția primelor semne clinice până la diagnosticare la pacienții din studiul prezent a fost de $5,06 \pm 0,52$ ani, fiind mai mare în PCL ($5,34 \pm 0,90$ ani) datorată, probabil, simptomatiei slab manifestate.

Conform unor surse bibliografice, PC se dezvoltă deseori după puseele de pancreatită acută, cascada reacțiilor inflamatorii declanșate în timpul pancreatitei acute fiind un factor decisiv în afectarea ulterioară cronică a țesutului pancreatic [122, 193, 224]. O meta-analiză [183] efectuată pe 14 studii, ce au întrunit 8492 pacienți pe o perioadă din 1966 până în 2014, a demonstrat că 10% din pacienții, care au suferit pancreatită acută și 36% din cei cu pancreatită acută recurentă dezvoltă PC, riscul fiind mai mare printre cei ce consumă alcool cu tabagism și printre bărbați. La pacienții cu PCPsT din studiul prezentat puseele de pancreatită acută, care au avut loc până și după stabilirea diagnosticului de PC au fost mai frecvente ($0,81 \pm 0,11$ și $3,48 \pm 0,58$), comparativ cu PCL ($0,29 \pm 0,09$ și $0,40 \pm 0,23$); bolnavii cu PCPsT (42,86%) demonstrând un debut preponderent acut, cei cu PCL (76,32%)- un debut lent, insidios.

Analiza activității profesionale a pacienților incluși în studiu a relevat o frecvență mai înaltă a PC în grupul persoanelor angajate în activitatea fizică (40%), preponderent în PCPsT (61,90%), fapt, ce poate fi explicat prin nerespectarea mai frecventă a regimului alimentar, întrebuințarea alcoolului, efectul nociv al factorilor chimici toxici la acest contingent.

Clinic, PC se manifestă prin sindrom duror, dispeptic, de insuficiență exocrină, endocrină, sindrom alergic [7, 8, 183]. Cel mai reprezentativ sindrom al pacienților cu PC este cel duror [7, 144]. Durerea ca sindrom de bază în PC este foarte variabilă: majoritatea pacienților acuză dureri intermitente la intervale imprevizibile de timp, durerea descrește pe parcursul a 5-25 ani. 96% din pacienții cu PCI instalată precoce, 77% cu PC alcool-indusă și 54 % cu PCI instalată tardiv prezintă sindrom duror abdominal. La pacienții din studiul prezent durerea a fost de diferită intensitate, în funcție de forma de PC: mai intensă la pacienții cu PCPsT ($90,62 \pm 1,15$ mm) vs PCL ($26,34 \pm 1,88$ mm), $p < 0,001$. Localizarea preponderentă a durerii: la pacienții cu PCPsT în etajul abdominal superior (90,48%), cu iradiere (95,24%) în unghiul costovertebral stâng (95,24%); în PCR-în hipocondrul stâng (82,93%), cu iradiere (80,49%), preponderentă în unghiul costovertebral stâng (80,49%); în PCL-în hipocondrul stâng, local (34,21%), cu iradiere (23,68%) în unghiul costovertebral stâng (21,05%). Factorii, care au provocat durerea au fost în mare parte alimentele grase, picante și alcoolul, perioada de apariție a durerii-predominant în a II-a jumătate a zilei. Micșorarea durerii în timp a fost mai evidentă la pacienții cu PCL (68,42%), iar creșterea durerii a avut o pondere mai mare la pacienții cu PCPsT (85,71%). Sindromul dispeptic a fost prezent la majoritatea pacienților incluși în studiu: în PCR s-a manifestat mai mult prin eructație cu aer și alimente, meteorism, flatulență excesivă (100%), grețuri (95,12%), la cei cu PCL-prin eructație cu aer și alimente (92,11%), meteorism, flatulență excesivă (95,12%), grețuri (81,58%); în PCPsT-prin meteorism, flatulență excesivă, grețuri, vome,

micșorarea sau lipsa apetitului (100%), repulsie la alimente grase, eructație cu aer și alimente (95,24%).

Există multiple studii referitor la metodele de determinare ale insuficienței exocrine a pancreasului, care includ semne clinice de diaree, steatoree clinică, determinarea steatoreii în fecalii, pierdere ponderală, scăderea $IMC < 20-22 \text{ kg/m}^2$, determinarea enzimelor în suc duodenal și în fecalii, fiind demonstrat, că insuficiența pancreatică în PC survine în cca 35-50% la 10-15 ani după instalarea semnelor clinice de PC, prevalența insuficienței pancreatice variind de la 11-la 94% [7, 8, 118]. La pacienții incluși în studiu dereglarea scaunului, prin episoade de diaree (scaun de consistență păstoasă, neformat, galben-suriu, aspect grasos, miros fetid, ce se spală greu de pe WC) sau diaree alterată cu constipație a fost menționată de toți pacienții incluși în studiu: PCR (78,05%/29,27%), PCL (44,74%/52,63%), PCPsT (100%/52,38%). Sucul pancreatic conține 97% apă și electroliți și 3% proteine (protease-80%, amilaza-7%, lipaza-4%, nucleaze-1%) [161]. Odată cu progresarea PC se dezvoltă sindromul de insuficiență pancreatică, care conduce la dereglarea digestiei și a absorbției în intestinul subțire: sindroame de maldigestie și malabsorbție [7]. Absorbția normală a nutrienților la nivelul intestinului subțire necesită prezența enzimelor digestive pancreatice, a sărurilor biliare și a unei mucoase intestinale intacte pentru absorbția acestor complexe hidrofobice [161]. Sindromul de malabsorbție se manifestă clinic prin creșterea frecvenței scaunelor grăsoase, neoformate, voluminoase, care se spală cu greu de pe vasele de toaletă, cu pierdere ponderală, anorexie, provocată și de frica de durerea postprandială. Malabsorbția cronică se manifestă clinic prin pierdere ponderală, cașectizare și lipsa grăsimii subcutanate, leukonychia unghiilor, ca rezultat al hipoalbumunemiei cronice, semne de carență a vitaminelor liposolubile, echimoze în rezultatul carenței de Vit K, ataxie și neuropatie periferică ca rezultat al deficienței de Vit E, apariția orbirii de noapte, xeroftalmiei din cauza deficienței de Vit A, spasme musculare, osteomalacie sau osteoporoză, ca manifestare a hipocalciemiei [152, 161]. Maldigestia survine în rezultatul reducerii funcției pancreatice cu mai mult de 90% [161]. Dereglarea funcției exocrine a pancreasului a fost apreciată la pacienți din studiul prezent prin date clinice mai evidente la pacienții cu PCPsT: pierdere ponderală (95,74%), tegumente uscate, hipoelastice, semne de hipovitaminoze, $p < 0,001$, dereglări de scaun și prin determinarea nivelului de enzime pancreatice (α -amilaza serică, lipaza, diastaza în urină, elastaza-1 în materiile fecale), a proteinelor totale, albuminelor și a coprogramei. La pacienții cu PC vs LC s-au atestat valori serice mai înalte ale enzimelor pancreatice, cu o diferență statistică înalt semnificativă, $p < 0,001$: α -amilaza serică, $\text{un/l } 95,67 \pm 13,49$ vs $37,94 \pm 2,25$, de 2,52 ori mai mare; lipaza serică, $\text{un/l } 76,11 \pm 3,46$ vs $26,58 \pm 1,35$, de 2,86 ori mai mare; diastaza urinei, $\text{un/l } 433,43 \pm 30,75$ vs $76,6 \pm 6,87$, de 5,66 ori mai mare. Ca consecință a maldigestiei în

rezultatul insuficienței pancreatice exocrine, la pacienții cu PC vs LC s-a identificat un nivel scăzut al indicilor proteici: proteinele totale, g/l-70,99±0,85 vs 74,29±0,59, albuminele, g/l-41,65±0,77 vs 46,76±0,41, cu o diferență statistică înalt semnificativă, $p<0,001$. Enzimele pancreatice crescute au fost prezente la un număr semnificativ mai mare de pacienți cu PCPsT (α -amilaza serică, un/l-61,90%, $p<0,05$; lipaza serică, un/l-95,24%, $p<0,05$; diastaza în urină, un/l-80,95%), $p<0,001$; proteinele totale serice, g/l-28,57%, $p<0,05$; albuminele serice au fost scăzute, g/l-85,71%, $p<0,001$. Valorile medii ale enzimelor pancreatice au fost statistic semnificativ mai înalte la pacienți cu PCPsT: α -amilaza serică, un/l-206,19±57,54, $p<0,05$; lipaza serică, un/l-111,44±10,38, $p<0,001$; diastaza în urină, un/l-635,63±98,72, $p<0,05$. Proteinele totale și albuminele serice au atins un nivel mai jos la pacienții cu PCPsT-33,70±1,05 $p<0,05$, respectiv-33,70±1,05, $p<0,001$. Toate aceste manifestări sunt rezultatul unor procese inflamatorii și obstructive mai severe la nivelul țesutului și a ducturilor pancreatice la pacienții cu PCPsT.

Determinarea elastazei-1 în materiile fecale este una din investigațiile de bază în confirmarea insuficienței pancreatice, în virtutea simplității, inofensivității pentru pacienți [84, 171], dar sensibilitatea diagnostică la etapele inițiale ale PC este discutabilă, ea permite diagnosticarea insuficienței pancreatice preponderent moderate și severe [57]. În studiul prezent elastaza-1 în materiile fecale a fost determinată numai la pacienții cu PC, în scop de confirmare a diagnosticului, valoarea medie fiind de 191,48±18,15 $\mu\text{g/g}$; valori între 100-200 $\mu\text{g/g}$ s-au înregistrat la 21 pacienți, <100 $\mu\text{g/g}$ -la 1 pacient.

DZ pancreatogen, numit DZ tip 3c, este destul de răspândit și deține cca 5-10% din toți pacienții cu DZ din țările Vestice. La pacienți cu PC unele studii au demonstrat prezența DZ la mai mult de 9% [90], 21,6% [219]. Conform altor studii [43, 89] riscul cumulativ al DZ în PCE atinge 60,2% și 68,6%, În studiul prezent dereglarea funcției endocrine s-a detectat la 38% pacienți cu PC, preponderent-(65,9%) la pacienții cu PCL, $p<0,001$. Scăderea toleranței la glucoză s-a înregistrat la 2,63% pacienți cu PCL; DZ tip II IN-mai frecvent la pacienții cu PCPsT-14,29%, DZ tip II INN cu ADO-44,76% pacienți cu PCL, DZ tip II INN fără ADO-7,89% pacienți cu PCL, $p<0,01$. După gradul de severitate al DZ: cel mai frecvent a fost atestat gradul mediu, cu preponderență la pacienții cu PCL-42,11%; gradul ușor-la pacienții cu PCL-21,05%; evoluție gravă-4,76% pacienți cu PCPsT, $p<0,001$. În toate grupele de pacienți a fost constatat preponderent nivelul decompensat, prioritar la cei cu PCL-36,84%, $p<0,01$. Prezența sindromului endocrin la pacienții luați în studiu s-a manifestat clinic prin episoade hipoglicemice, preponderent (57,14%) la pacienții cu PCPsT, episoade hiperglicemice (55,26%)-la pacienți cu PCL, polidipsie (55,26%)-în PCL, $p<0,01$; poliurie (23,81%)-în PCPsT, $p>0,05$;

polifagie (47,37%)-în PCL, $p<0,01$. Prezintă interes faptul, că insuficiența endocrină la pacienții cu PCE poate regresa în timp [215].

Unul din obiectivele de bază ale studiului a fost evaluarea factorilor de risc în dezvoltarea diferitor forme clinice de PC. Conform datelor din literatură alcoolul deține unul din rolurile de bază în fiziopatologia PC [18, 131, 134, 190, 234], preponderent la bărbați [144]. Prin prisma clasificării M-ANNHEIM [185] în studiul prezent am efectuat o analiză a factorilor de risc pe un eșantion de pacienți cu PC și sănătoși din RM. La pacienți consumul de alcool a fost menționat la 55%, în LC-la 5%. În funcție de gen au prevalat bărbații-90,91% vs 5% femei, $p<0,001$. De la ce nivel alcoolul devine patologic este o problemă în mare măsură individuală. Dufour și coaut. a dovedit, că dezvoltarea PC este asociată cu doza și durata consumului de alcool [86], fiind estimat că cca 80-150gr/zi de alcool, timp de 6-15 ani este necesar pentru a dezvolta PC simptomatică. Un consens internațional a definit PCA, bazată pe o anamneză clinică specifică și un consum de ≥ 80 gr. de alcool timp de câțiva ani pentru bărbați și mai puțin pentru femei, și modificări specifice la examenul imagistic sau morfologic [21]. În studiul prezent 47% dintre pacienții cu PC și cei 5% din LC au menționat consum de alcool ocazional, iar 8% din pacienți-consum regulat, $p<0,001$. Persoanele din LC (5%) au recunoscut consum de alcool moderat (<20 gr./zi), iar pacienții cu PC au menționat consum de alcool în mare parte în cantitate crescută (20-80 gr./zi)-47,27% pacienți și 18%-excesivă (>80 gr./zi), 14,55%-cantitate moderată (<20 gr./zi), $p<0,001$. Durata consumului de alcool a fost 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, $p<0,001$. Pacienții cu PCPsT au menționat prezența consumului de alcool la un număr mai mare-95,24% vs 44,74% pacienții cu PCL și 43,90% cu PCL, $p<0,01$; cu un consum ocazional de alcool mai frecvent (85,81%) vs PCL (44,74%) și PCR (29,27%). Consum regulat au recunoscut-14,63% pacienți cu PCR și 9,52% cu PCPsT, $p<0,001$. Referitor la cantitatea de alcool, pacienții cu PCPsT au menționat în mare parte consum excesiv (50%) și crescut (45%); pacienții cu PCL-predominant consum crescut (74,47%), iar pacienții cu PCR-preponderent consum excesiv (50%), $p<0,001$. Durata consumului de alcool a fost mai mare la pacienții cu PCPsT ($26,00\pm 1,47$ ani) vs PCL ($24,24\pm 1,78$ ani) și PCR ($23,06\pm 2,06$ ani), $p>0,05$. S-a atestat un risc relativ estimat înalt la persoanele consumatoare de alcool-OR=23,22, 95% CI (8,18-71,04), $\chi^2=57,17$, $p<0,00$, fapt ce demonstrează o asociere puternică între expunerea la consumul de alcool și PC, cu riscul ca cei ce consumă alcool să dezvolte pancreatită de cca 23 ori mai frecvent față de cei ce nu-l consumă.

Tabagismul a fost confirmat de multiple studii, ca fiind un factor de risc important și independent pentru dezvoltarea PC și a CrP [44, 65, 131, 190], fiind prezent semnificativ și la pacienții supuși studiului-la 45% pacienți cu PC, bărbați-78,18% și 4,44% femei vs 8% LC,

$p < 0,001$. Tabagismul a fost menționat prioritar la pacienții cu PCPsT-(90,48%) vs (34,21%)-cu PCL și (31,71%) cu PCR $p < 0,001$. Durata tabagismului a fost semnificativ mai mare la pacienții cu PC vs LC- $23,23 \pm 1,27$ ani vs $1,75 \pm 0,25$ ani, $p < 0,001$, predominant la pacienții cu PCPsT- $26,16 \pm 1,48$ ani vs $21,38 \pm 2,47$ ani-cu PCL și $21,15 \pm 2,82$ ani-cu PCR, $p > 0,05$. Numărul de țigări fumate în zi la pacienții cu PC a fost semnificativ mai mare- $19,62 \pm 0,70$ vs LC- $2,25 \pm 0,16$, $p < 0,001$. IF s-a determinat a fi mai mare la pacienții cu PC vs LC: $23,13 \pm 1,63$ vs $0,20 \pm 0,04$, $p < 0,001$ cu precădere în PCPsT- $26,21 \pm 2,73$ vs PCR- $21,54 \pm 2,83$ și PCL- $20,23 \pm 2,65$, în lipsa unei diferențe statistice între cele 3 grupe de pacienți. Riscul relativ estimat al tabagismului este destul de înalt (OR=9,41), CI 95% (3,91-23,45), $p < 0,001$. În pofida faptului, că alcoolul și tabagismul sunt factori forte de risc în PC, nu fiecare persoană care folosește alcool sau fumează are pancreasul afectat [110], de aceea se impune studierea altor factori de risc ai PC.

Patologia biliară (colecistita cronică calculoasă, sindromul postcolecistectomic, sludj-ul biliar, dischineziile căilor biliare) este un factor de risc important în PC, preponderent la femei [8, 11, 14]. Un studiu multicentric efectuat în China a constatat o etiologie colelitiazică a PC la 35,4% [219]. În studiul prezent patologia biliară a fost confirmată la un număr mare de pacienți cu PC, preponderent la femei-95,56% și 92,72% bărbați, exprimată în cea mai mare parte prin colecistită cronică acalculoasă (62%), anomalii de dezvoltare ale vezicii biliare, care creează condiții pentru stagnarea și îngroșarea bilei (43%), SPCE (15%), dischinezii ale vezicii biliare (11%), colecistită cronică calculoasă și sludj biliar (câte 8%), coledocolitiază (2%) și angiocolită (2%). Colecistita cronică acalculoasă a dominat în toate grupele de pacienți, fiind de cca 2 ori mai frecventă la pacienții cu PCR și PCL vs PCPsT, $p < 0,01$; sludj-ul biliar-de cca 3 ori mai frecvent în PCPsT vs PCR și de 24 ori vs PCL, $p < 0,01$; colecistita cronică calculoasă în PCPsT este de cca 3 ori mai frecventă vs în PCR și de 24 ori vs PCL, $p < 0,05$; coledocolitiază și angiocolita sunt de 10 ori mai frecvente în PCPsT vs în PCR și PCL, $p < 0,05$. Observăm o prevalență a patologiei biliare litiazice la pacienții cu PCPsT.

Factorul nutrițional este recunoscut ca un factor important, care declanșează, menține și agravează evoluția PC [37, 213, 38]. În studiul prezent dereglările alimentare au fost menționate la 87% din pacienții cu PC, cu o diferență statistic semnificativă vs LC, $p < 0,001$, preponderent la bărbați-92,73% vs 80% femei. De rând cu consumul exagerat de alcool și tabagism, aceasta ar putea fi una din explicațiile de ce bărbații dezvoltă mai des PC. Majoritatea pacienților au remarcat o alimentație hiperlipidică-72%, mese neregulate-13%, alimentație hiperproteică-12% și hipoproteică-11%, preponderent pacienții cu PCPsT-100%; în PCL-68,42% și PCR-60,98%, $p < 0,01$.

Rolul medicației pancreatotrope în fiziopatologia PC este important în virtutea efectului nociv asupra țesutului pancreatic, în condițiile unui consum exagerat și necontrolat de medicamente [13, 15, 28, 83]. În studiul prezent consumul de preparate pancreatotrope a fost menționat de 46% de pacienții cu PC vs 8% LC, $p < 0,001$ și le-a provocat apariția și accentuarea sindromului dolor și dispeptic. Consumul de contraceptive orale a fost remarcat de 6% din paciente, furosemida-3%, statinele-14%, AINS-5%, metformina-9%, IEC-15%, ranitidina-24% pacienți pe o perioadă de 3 luni și mai mult, eritromicină-1%, claricid-2%, tamiflu-1% pe o perioadă de 3-10 zile. Rezultatele obținute impun necesitatea raționalizării administrării medicamentelor și supravegherea pacienților.

Dislipidemiile devin tot mai frecvente în lumea contemporană și afectează nu numai sistemul cardiovascular, dar și pancreasul [11, 37]. Examinarea statutului lipidic la persoanele incluse în studiu a demonstrat modificări mai severe, statistic semnificative la pacienții cu PC vs LC, exprimate prin hipercolesterolemie la 33% vs 12%, $p < 0,01$ și hipertrigliceridemie-40% vs 1%, $p < 0,001$. Manifestări mai pronunțate s-au observat la pacienții cu PCL, exprimate prin hipertrigliceridemie (60,53%), care a depășit de 2,54 ori nivelul din lotul cu PCPsT (23,81%) și de 2,07 ori din PCR (29,27%), $p < 0,01$ și hipercolesterolemie (39,47%), care a fost de 1,47 ori mai mare decât în PCR (6,83%) și de 1,18 ori mai mare decât în PCPsT 33,33%, $p > 0,05$. Dislipidemiile la pacienții din studiu pot fi explicate și prin regimul alimentar hiperlipidic, confirmat anterior. IMC a fost mai înalt în PC vs LC- $26,73 \pm 0,77$ vs $21,98 \pm 0,77$, $p < 0,001$, preponderent la pacienții cu PCL ($30,56 \pm 1,30$) vs PCR, $p < 0,05$ și PCPsT, $p < 0,001$. $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ a fost determinat la 50% din pacienții cu PC și 13% în LC, $p < 0,001$, preponderent în PCL- (73,68%), de 1,59 ori mai frecvent decât în PCR și de 5,16 ori decât în PCPsT, $p < 0,001$. Dislipidemiile reprezintă un risc evident de dezvoltare al PC: hipercolesterolemia-OR=2,41, 95% CI (1,18-la 4,96), $p < 0,05$, hipertrigliceridemia-OR=66,00, 95% CI (9,36-1339,01), $p < 0,001$.

Patologia ductului pancreatic, exprimată prin obstrucție și creșterea tensiunii intraductale s-a confirmat la 3 pacienți, bărbați, 1 cu PCR și 2 cu PCPsT; la 1 pacient cu PCR ductul pancreatic a fost cicatrizat posttraumatic, după intervenție chirurgicală.

Virusii hepatici au tropism și pentru țesutul pancreatic [11], În studiul prezent au fost decelați numai la pacienții cu PC, prin confirmarea VHB-la 13% pacienți, VHC-la 9%, iar la 11% pacienți s-a stabilit prezența infecției oculte cu VHB, bărbați/femei-34,55% / 24,44%.

În ultimele decenii există tot mai multe dovezi că PC are un substrat genetic [2, 3, 4, 43, 82, 109, 158, 224]. Unul din obiectivele propuse în studiu a fost determinarea incidenței și

estimarea polimorfismului unor gene implicate în dezvoltarea PC. Mutațiile genice candidate în PC supuse studiului au fost R122C/PRSS1, N34S/SPINK1 și R117H/CFTR.

Conform datelor bibliografice, mutația R122C/PRSS1 este autosomal-dominantă în dezvoltarea PE, cu o penetranță de 40,9-67% [85, 196]. Manifestările clinice ale mutației respective sunt destul de variabile, dar majoritatea purtătorilor manifestă o clinică relativ moderată [212]. Heras-Castaño G. ș.a. [85], analizând 41 de membri ai 6 familii Spaniole, în care a fost identificată mutația R122C/PRSS1, au depistat că există o susceptibilitate pentru PCE la pacienții purtători ai mutației respective, dependentă de gen, 53,8% fiind bărbați și 22,2%-femei, vârsta medie de instalare a simptomelor fiind de 23,5 ani, dintre care la 62,5% primele simptome s-au instalat la $12 \pm 7,6$ ani, iar la 37,5%-la $40 \pm 9,8$ ani; pacienții, la care primele simptome s-au instalat mai devreme, au manifestat pancreatită acută, iar cei cu o vârstă mai înaintată au fost diagnosticați cu PC. Cel mai frecvent simptom, durerea abdominală, a fost prezentă la 75% pacienți, calcifierea pancreasului-la 62,5%, modificări ductale-la 62,5%, DZ-la 62,5% la vârsta medie de 41,4 ani. În studiul prezent mutația R122C/PRSS1 a fost decelată la 68% pacienți cu PC și 63% în LC, $p > 0,05$; în forma heterozigotă-42% și homozigotă-26% pacienți vs LC-61% heterozigoți și 2% homozigoți, $p < 0,001$. Conform datelor din literatură R122C/PRSS1 se întâlnește mai frecvent la heterozigoți [140], fapt confirmat și în studiul prezentat, cu menționarea faptului, că la pacienții din studiul prezent observăm o dominare a homozigoților R122C/PRSS1 comparativ cu LC.

Mutația N34S are o incidență de aproximativ 1-4% în populația generală [24, 158], prevalența fiind mare este la pacienții caucazieni cu PC (69,2%) [18]. Într-un studiu pe polonezi mutația N34S a fost depistată la 6,5% sănătoși [73]. A fost demonstrată o frecvență mai mare a N34S/SPINK1 la pacienții cu PC vs cei sănătoși, rata de dezvoltare a pancreatitei este mai mare în tipul homozigot [87]. da Costa ș.a. în 2016 au decelat mutația N34S la 2,7% pacienți cu PCA și la 5,3% cu PCI, la heterozigoți [54]. Merită menționat, că unele studii nu au depistat prezența mutației N34S la homozigoți în rândul populației de control [24, 174], alte studii nu au decelat de loc mutația la persoanele sănătoase [158]. În studiul prezent mutația N34S/SPINK1 a fost diagnosticată la 78% pacienți cu PC și 74% în LC, $p > 0,05$, 41% heterozigoți și 37% homozigoți vs LC-66% heterozigoți și 8% homozigoți, $p < 0,001$ [2]. De menționat, că riscul de a dezvolta PC la purtătorii variantei heterozigote a N34S este de 10-40 ori mai mare [132, 142]; în varianta homozigotă acest risc se dublează [132], iar la pacienții din studiul prezent rata homozigoților a fost substanțial mai mare vs LC.

Mutația R117H/CFTR este prezentă în 0,3% din populația caucaziană [137]. În 2014 LaRush J. ș.a., în asociere cu Grupul Nord American de Studiu al Pancreasului [109], au

demonstrat că 9 mutații CFTR, printre care și R117H, sunt asociate cu PC fără a provoca FC clasică (14,2% pacienți vs 9,8% LC, OR=1,5, p=0,002); R117H în combinație cu haplotipul IVS8-T5 a fost detectată în 2,3% cazuri de pacienți cu PC și 0,7% în LC, OR=3,49, p=0,0007, iar R117H*T7/T9-în 9 din cele 80 cazuri de mutații severe concurente de FC și nici într-un pacient purtător de FC din LC; asocierea de R117H/CFTR cu N34S/SPINK1 în forma heterozigotă a fost decelată-la 5,5% pacienți cu PC, OR=8,74, p=0,0002. În studiul actual mutația R117H/CFTR a fost diagnosticată într-un număr mai mare-la 78% (51% heterozigoți și 27% homozigoți) pacienți cu PC și 53% LC (42% heterozigoți și 11% homozigoți), p<0,001; homozigoții predominând la pacienții cu PC vs LC. Referitor la prezența mutațiilor studiate în diferite grupe cu PC menționăm prevalarea: în PCR a R117H/CFTR (75,61%) și N34S/ SPINK1 (75,61%); în PCL-R117H/ CFTR (81,58%); în PCPsT-N34S/SPINK1 (90,48%) [3].

Există confirmarea, că majoritatea pacienților, care dezvoltă pancreatite genetice—determinate sunt purtători ai mai multor variante de gene sau suportă interacțiunea epistatică între mai multe gene. Un studiu [142] a elucidat că mutațiile SPINK1 crează condiții pentru mutațiile CFTR heterozigote de a afecta pancreasul. Îmbinarea de 2 mutații CFTR și mutația N34S/SPINK1 crește riscul pentru pancreatite de 900 ori [78]. 2 studii efectuate în SUA și Franța, au demonstrat, că riscul de PCI crește de 40 ori la pacienții, care au 2 mutații ale genei CFTR, de 14 ori în prezența N34S/SPINK1, de 500 ori la asocierea lor [48]. Aceste date ne-au motivat să analizăm asocierile de mutații studiate la pacienții cu diferite forme clinice de PC. Am decelat prezența unui număr mai mare de pacienți cu mutații combinate vs LC: 3 mutații în lotul cu PCPsT-la 61,88% vs 42,08% cu PCL, 39,04% cu PCR și 26% cu LC, respectiv, de 1,47, 1,59 și 2,38 ori mai frecvent. Îmbinarea de 2 mutații genice a fost depistată cu o frecvență aproape identică la pacienții cu PCR și LC-43,92% și 44%; în PCL-la 39,45% și PCPsT-la 19,04%, respectiv de 1,16 și 2,31 ori mai mult. Prezența unei mutații s-a observat cu preponderență la LC-la 6 persoane vs câte 1 în cele 3 grupe de pacienți. Combinația R117H/CFTR+N34S/SPINK1 a fost atestată în: PCL-21,04%, PCR-19,52% și PCPsT-9,52%, în LC-17%; mutații R117H/CFTR+R122C/PRSS1 în: PCL-13,15%, PCR-9,76% vs LC-8%; N34S/SPINK1+R122C/PRSS1 în: PCL-21,04%, PCR-19,52% și PCPsT-9,52% vs LC-17%; R117H/CFTR+R122C/PRSS1+N34S/SPINK1-în 61,88% cu PCPsT, 42,08% cu PCL și 39,04% cu PCR vs LC-26%. Asocierile și frecvența înaltă a mutațiilor studiate poate fi una din cauzele majore ale incidenței și prevalenței crescute a PC în populația heterogenă a RM. AF de pancreatită a fost confirmată cu o frecvență mai înaltă în varianta homozigotă la pacienții cu mutațiile: R122C/PRSS1-homozigoți/heterozigoți-57,68%/57,14%, N34S/SPINK1-62,16%/53,66%, R117H/CFTR-55,56% /52,94% heterozigoți. Insuficiența exocrină+endocrină, DZ grad mediu și sever s-a

depistat mai frecvent la homozigoții cu mutațiile R122C/PRSS1 și N34S/SPINK1, dar cu o diferență statistic nesemnificativă. De menționat, că majoritatea factorilor de risc pentru PC exogeni și endogeni (stresul, substanțele chimice, fumatul, alcoolul, dereglările dietetice, AF de patologii pancreatice, IMC crescut, patologia biliară, duodenală, virusii hepatici) au fost detectați cu o frecvență mai mare la pacienții cu mutații genice, ei favorizând, probabil, dezvoltarea bolii.

Analiza riscului relativ estimat în intervalul de confidență 95% pentru mutațiile genice investigate a relevat un risc mai mare de a dezvolta pancreatite la persoanele care au mutațiile respective în varianta homozigotă vs heterozigotă: mutația R117H/CFTR heterozigoți-OR=2,59, 95% CI (1,30-5,25), $\chi^2=7,53$, $p<0,01$, homozigoți-OR=5,24, 95% CI (2,04-13,73), $p<0,001$; mutația R122C/PRSS1 homozigoți-OR=15,03, 95% CI (3,08-99,29), $p<0,001$; mutația N34S/SPINK1 homozigoți-OR=5,47, 95% CI (1,93-15,94), $p=0,001$. Pentru varianta heterozigotă a mutațiilor R122C/SPINK1 și N34S/SPINK nu poate fi calculat riscul relativ, deoarece nu există diferențe statistic semnificative între lotul de pacienți cu PC și LC, $p>0,05$. După cum se observă din rezultatele obținute, riscul relativ estimat pentru dezvoltarea PC este mai înalt în prezența variantei homozigote a mutației R122C/PRSS1-OR=15,03, depășind de 2,87 ori riscul relativ estimat în mutația R122H/CFTR și de 2,75 ori riscul relativ estimat în mutația N34S/SPINK1. AF prezintă un risc evident pentru PC, de cca 3,8 ori mai mare vs cei fără AF, OR=3,84, 95% CI (1,99-7,46).

Un alt obiectiv propus în studiu a fost evaluarea modificărilor sistemelor POL/SAO în raport cu polimorfismul genelor implicate în dezvoltarea diferitor forme de PC. SO poate contribui în patogeneza PC prin descreșterea capacității antioxidante și creșterea afectării oxidante [1, 10, 191, 210, 225, 231]. Multiplii factori de risc prezenți în PC (alcoolul, tabagismul, medicamentele, alimentația incorectă ș.a.) stimulează generări de RL, care rezultă în afectarea lipidelor, proteinelor și acizilor nucleari și scăderea activității SAO.

Rezultatele obținute indică clar, că la pacienții cu PC luați în studiu, sub acțiunea multiplilor factori de risc dovediți, SO este exprimat evident prin creșterea nivelului POL și descreșterea activității SAO. Toți indicii POL s-au dovedit a fi majorați statistic semnificativ, $p<0,001$, la pacienții cu PC vs LC: HPL-timp.hexan.-de 1,35 ori, HPL-inter. hexan.-de 1,60 ori, HPL-tardivi hexan.-de 2,54 ori, HPL-timp. izopr.- de 1,22 ori, HPL-inter. izop.-de 1,29 ori, HPL-tardivi izopr.-de 1,85 ori, DAM-de 1,28 ori. Se observă o creștere mai semnificativă a HPL-timp. hexan., HPL-inter. hexan., HPL-tardivi hexan. Activitatea SAO s-a dovedit a fi mai scăzută la pacienții cu PC vs LC: AAT-hexan.-de 1,46 ori, AAT-izopr.-de 1,65 ori, SOD-de 1,17 ori, Catalaza-de 1,54 ori. SO a fost exprimat mai evident la pacienți cu PCPsT prin creșterea HPL-timp, atât faza hexanică- $p<0,001$ cât și izopropanolică- $p<0,01$ și micșorarea activității

SAO: SOD- $p<0,01$, GR- $p<0,05$, Catalaza- $p<0,01$ [1]. Modificările mai evidente ale POL/SAO, remarcate la pacienții cu PCPsT, pot fi explicate prin prezența în acest grup a unui număr mai mare de factori de risc, într-o cantitate și durată statistic semnificativ mai mare față de PCR și PCL, (ex. alcoolul- $p<0,001$, tabagismul- $p<0,001$, dereglări de nutriție- $p<0,05$, patologia biliară litiazică- $p<0,01$); manifestări clinico-paraclinice (insuficiență exocrină, exprimată prin pierdere ponderală- $p<0,001$, prezența semnelor clinice de deshidratare- $p<0,001$, hipoproteinemie- $p<0,05$, hipoalbuminemie- $p<0,001$, limfopenie prin deficit alimentar și alcoolism- $p<0,05$, dereglări de scaun și modificări de coprogramă- $p<0,05$; modificări inflamatorii mai evidente în țesutul pancreatic, evidențiate prin analizele de laborator (leucocitoză- $p<0,05$; VSH crescut- $p<0,001$; fibrinogen crescut- $p<0,05$; α -amilaza serică crescută- $p<0,05$; lipaza serică crescută- $p<0,01$; Ca seric scăzut- $p<0,05$; diastaza urinei crescută- $p<0,05$); sindrom algic abdominal mai pronunțat- $p<0,001$; complicații (hemoragie gastrointestinală, chisturi, pseudochisturi pancreatice, parapancreatită).

Rezultatele obținute au demonstrat, că PCPsT este una din cele mai severe forme de PC, fapt ce a impus necesitatea conturării unor marcheri predictivi și de prognostic ai PCPsT, în vederea profilaxiei, diagnosticării corecte și oportune. Analiza selectivă, minuțioasă a tuturor parametrilor clinico-anamnestici și paraclinici a evidențiat 3 grupuri de factori mai importanți, care deosebesc semnificativ lotul de bolnavi cu PCPsT de cei cu PCR și PCL. Grupul de parametri clinico-paraclinici a fost constituit din 7 variabile, iar analiza discriminantă, folosind aceste 7 variabile a permis stabilirea corectă a diagnosticului de PCPsT în 85,71% vs PCR și PCL-in 96,20% cazuri. Grupul de parametri de laborator a fost format din 9 variabile, analiza discriminantă, a permis stabilirea corectă a diagnosticului de PCPsT în 90,48% vs PCR și PCL-in 89,87% cazuri. Parametrii principali determinați prin metode instrumentale au fost reprezentați de 6 variabile; analiza discriminantă, folosind aceste 6 variabile, a permis stabilirea corectă a diagnosticului de PCPsT în 93,75% vs PCR și PCL-in 97,33% cazuri.

Studiul efectuat a elucidat factorii de risc genetici și nongenetici pentru PC în populația heterogenă a RM prin prisma modificărilor clinico-paraclinice, fapt ce ar putea contribui la înțelegerea complexității PC și ar avea un impact pozitiv atât medico-social cât și economic.

CONCLUZII GENERALE

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 virusii 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 confidență 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 hete-

- rozigoții 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 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, α -amilaza serică), instrumentali (laparotomie, pseudochisturi, chisturi pancreatice, dilatarea D. Wirsung, mărirea dimensiunilor pancreatice, gastropatii congestive) în stabilirea oportună a diagnosticului de PCPsT, 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 anamnesticalui familial, cu identificarea cât mai precoce a persoanelor ereditare susceptibile pentru PC și investigarea, la necesitate, a genelor candidate (*inovații implementate 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 implementată 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).

BIBLIGRAFIE

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. Dejica D. Stresul oxidativ în bolile interne. Ed. Casa cărții de știință. București, 2000;500 p.
6. Diaconu B. L. ș.a. Rolul mutației N34S în gena inhibitorului tripsinei la pacienții cu pancreatită cronică din România. In: Journal of Gastrointestinal and liver diseases, 2008, vol.17, suppl.1, p. 197-198.
7. Dumbrava V.-T. ș.a. Protocol Clinic Național-58. Pancreatita cronică la adult. Chișinău, 2009, 68 p.
8. Dumbrava V.-T., Tofan-Scutaru L. Bolile pancreasului. În: Medicina Internă, vol.II, ediția a 2-a. Chișinău, 2008, p. 214-232.
9. Gudumac V. ș.a. Investigații biochimice. În: Micrometode. Chișinău, 2010, Vol.II., 97 pag.
10. Olinescu R. Radicalii liberi în fiziopatologia umană. București, 1994. 215p.
11. 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.
12. www.cnms.md/ro/sistemul-informatic-statistica-medicala-spd-2, accesat 23.05.2016.
13. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г.М., Загоренко Ю.А. Антибиотики в панкреатологии: за и против. Клин. мед. 2006, 2: 56-61.
14. Ильченко А. А. Билиарный панкреатит. РМЖ. №15 от 28.06.2012, стр. 803.
15. Циммерман Я. С. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы. Часть I. Дефиниция, распространенность, вопросы этиологии и патогенеза. Клин. Мед. 2007 (1), с. 16-20.

16. Циммерман Я. С., Хронический панкреатит: Современное состояние проблемы. Часть II. Клиника, диагностика, классификация, принципы лечения. Клин. Мед. 2007 (2), с. 9-13.
17. Aghdassi A. A. et al. Genetic susceptibility factors for alcohol-induced chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2015 Jul;15(4 Suppl):S23-31.
18. Alsamarrai A. et al. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1635–1644.e5.
19. Amann S. T. et al. Physical and mental quality of life in chronic pancreatitis: a case-control study from the North American Pancreatitis Study 2 Cohort. *Pancreas*. 2013;42:293–300.
20. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35 (Suppl 1):S64–71.
21. Ammann R. W. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1997;14:215–221.
22. Anderson M. A. et al. Alcohol and Tobacco Lower the Age of Presentation in Sporadic Pancreatic Cancer in a Dose-Dependent Manner: A Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2012 Nov;107(11):1730-9.
23. Antonarakis S. E. Recommendations for a nomenclature system for human gene mutations. Nomenclature Working group. *Hum Mutat*. 1998; 11: 1-3.
24. Aoun E. et al. Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK1 N34S haplotype using meta-analysis. *PLoS One*. 2008;3(4):e2003.
25. Armstrong D., Stratton R. D. Oxidative Stress and Antioxidant Protection: The Science of Free Radical Biology and disease. March 2016, ISBN: 978-1-118-83248-6, 600 p.
26. Asmat U., Abad K., Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress-a concise review. *Saudi Pharm J*. 2016 Sep;24(5):547-553.
27. Basso D. et al. Oxygen derived free radicals in patients with chronic pancreatic and other digestive diseases. *J Clin Pathol*. 1990;May, 43(5): 403–405.
28. Bertilsson S., Kalaitzakis E. Acute Pancreatitis and Use of Pancreatitis-Associated Drugs: A 10-Year Population-Based Cohort Study. *Pancreas*. 2015 Oct;44(7):1096-1104.
29. Bertin C. et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *The American journal of gastroenterology*. 2012 Feb;107(2):311–317.
30. Bhardwaj P., Yadav R. K. Chronic pancreatitis: role of oxidative stress and antioxidants. *Free Radic Res*. 2013 Nov;47(11):941-9.

31. Bhasin D. K. et al. Clinical profile of idiopathic chronic pancreatitis in North India. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:594–99.
32. Bishop M. D. et al. Does complete DNA analysis identify a higher percentage of cystic fibrosis mutations in patients with idiopathic chronic and recurrent acute pancreatitis? *Gastroenterology* 1999; 116:A1113.
33. Bonfrate L. et al. Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. August 2014, Vol. 28 (4), p. 623–635.
34. Bosetti C. et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncology*. 2012;23:1880–8.
35. Boulling A. et al. Functional analysis of eight missense mutations in the SPINK1 gene. *Pancreas*. 2012;41:329–30.
36. Boulling A. et al. Identification of a functional PRSS1 promoter variant in linkage disequilibrium with the chronic pancreatitis-protecting rs10273639. *Gut*. 2015;64:1837-8.
37. Brock C. et al. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7231–40.
38. Castiñeira-Alvariño M. et al. The role of high fat diet in the development of complications of chronic pancreatitis. *Clin Nutr*. 2013 Oct;32(5):830-6.
39. Chang M. C. et al. Human cationic trypsinogen but not serine peptidase inhibitor, Kazal type 1 variants increase the risk of type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Dec;29 (12):2038-42.
40. Charnley R. M. Hereditary pancreatitis. *Wid J Gastroenterol*. 2003; 9 (1): 1-4.
41. Chen J. M. et al. Exclusion of anionic trypsinogen and mesotrypsinogen involvement in hereditary pancreatitis without cationic trypsinogen gene mutations. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:831–832.
42. Chen J. M., Férec C. Genetics and pathogenesis of chronic pancreatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36:334–40.
43. Chiari H. Ueber die Selbstverdauung des menschlichen Pankreas. *Zeitschrift für Heilkunde* 1896;17:69–96.
44. Chowdhury P. et al. Pathophysiological effects of nicotine on the pancreas: An update. *Exp Biol Med*. 2002;227:445–54.
45. Chuang S. C. et al. Exposure to environmental tobacco smoke in childhood and incidence of cancer in adulthood in never smokers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Causes Control*. 2011;22:487–94.

46. 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.
47. Cohen T. S., Prince A. Cystic fibrosis: a mucosal immunodeficiency syndrome. *Nature Med.* 2012;18, 509–519.
48. Cohn J. A. Reduced CFTR function and the pathobiology of idiopathic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2005 Apr;39(4 Suppl 2):S70-7.
49. Cohn J. A. et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *New Engl J Med.* 1998;339:653–658.
50. Comfort M. Steinberg A. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterol.* 1952; 21:54-63.
51. Committee on Genetics, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. nr. 486, april 2011. Update on carrier screening for cystic fibrosis. *Obstet Gynecol.* 2011;117:1028-1031.
52. Coté G. A. et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:266–73; quiz e27.
53. Castiñeira-Alvariño M. et al. The role of high fat diet in the development of complications of chronic pancreatitis. *Clin Nutr.* 2013 Oct;32 (5):830-6.
54. da Costa M. Z. et al. Frequency of Tabagism and N34S and P55S Mutations of Serine Peptidase Inhibitor, Kazal Type 1 (SPINK1) and R254W Mutation of Chymotrypsin C (CTRC) in Patients With Chronic Pancreatitis and Controls. *Pancreas.* 2016 Oct; 45 (9), 1330-1335.
55. DiMagliano M. P. Pancreatic stress and regeneration. *Gastroenterology.* 2011;141:1155–1158.
56. Derikx M. H. et al., PanEuropean Working group on Alcoholic Chronic Pancreatitis Members and Collaborators. Polymorphisms at PRSS1-PRSS2 and CLDN2-MORC4 loci associate with alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis in an European replication study. *Gut.* 2015 Sep;64(9):1426-33.
57. Domínguez-Munoz J. E. Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010; 24: 233–241.
58. Dong F. et al. Multiple gene mutations in the patients with type 2 autoimmune pancreatitis and its clinical features. *Centr Eur J Immunol.* 2014;39:77–82.
59. Drenth J. P. H., Te Morsche R., Jansen J. B. M. J. Mutations in serine protease inhibitor Kazal type-1 are strong by associated with chronic pancreatitis. *Gut.* 2002; 50: 687-692.

60. Duell E. J. Epidemiology and potential mechanisms of tobacco smoking and heavy alcohol consumption in pancreatic cancer. *Mol Carcinog.* 2012 Jan;51(1):40-52.
61. Edderkaoui M., Thrower E. Smoking and Pancreatic Disease. *J Cancer Ther.* 2013, Nov 1; 4(10A): 34–40.
62. Ewald N. et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28:338–342.
63. Expert committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003, vol. 26, p. 3160-3167.10.
64. Férec C., Cutting G. R. Assessing the Disease-Liability of Mutations in CFTR. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Dec 1;2(12):a009480.
65. Férec C. et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene and evidence for genetic heterogeneity in hereditary pancreatitis. *J Med.Genet.* 1999;36:228–3.
66. Flajnik M. F. Comparative analyses of immunoglobulin genes: surprises and portents. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:688–698.
67. Frank U. W, Sahin-Tóth M. Variations in trypsinogen expression may influence the protective effect of the p.G191R *PRSS2* variant in chronic pancreatitis. *Gut.* 2009; 58: 749–50.
68. Frizzell R. A, Hanrahan J. W. Physiology of epithelial chloride and fluid secretion. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Jun;2(6):a009563.
69. Gao F. et al. Identification of a novel frame-shift mutation in *PRSS1* gene in patients with autoimmune pancreatitis. *Curr Mol Med.* 2014;14:340–8.
70. Gao F. et al. *PRSS1*_p.Leu81Met mutation results in autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19:3332–8.
71. Gapstur S. M. et al. Association of Alcohol Intake With Pancreatic Cancer Mortality in Never Smokers. *Arch Intern Med,* 2011; 171 (5): 444-451.
72. Garg P. K. Chronic Pancreatitis in India and Asia. *Current Gastroenterology Reports.* April 2012, Vol. 14, Issue 2, 118-124.
73. Gasiorowska A. et al. The prevalence of Cationic Tripsinogen (*PRSS1*) and Serine Protease Inhibitor, Kazal Type 1 (*SPINK1*) Gene Mutations in Polish Patients with Alcoholic and Idiopathic Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2011; March; 56(3): 894–901.
74. Geisz A., Hegyi P., Sahin-Tóth M. Robust autoactivation, chymotrypsin C independence and diminished secretion define a subset of hereditary pancreatitis associated cationic trypsinogen mutants. *FEBS J.* 2013 Jun; 280(12): 2888–2899.

75. Girish B. N. et al. Effects of micronutrient status on oxidative stress and exocrine pancreatic function in patients with chronic pancreatitis. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*. vol. 49, October 2012, p. 386-391.
76. Global Status Report on Alcohol and Health. 2011. http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/index.html (accesat 01.10.2013).
77. Gorry M. C. et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol*. 1997; 113: 1063-1068.
78. Grendell J. H. Genetic factors in pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003; 5:105-109.
79. Grigor'eva I. N., Romanova T. I., Ragino Iu. I. Lipid peroxidation in patients with acute and chronic pancreatitis. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2011;(7):24-7.
80. Grigsby B., Rodriguez-Rilo H., Khan K. Antioxidants and chronic pancreatitis: theory of oxidative stress and trials of antioxidant therapy. *Dig Dis Sci*. 2012 Apr;57(4):835-41.
81. Gukovsky I. et al. Impaired autophagy and organellar dysfunction in pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(Suppl 2):27–32.
82. Hashimoto D. et al. Heterogeneity of KRAS Mutations in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*. 2016 Sep;45(8):1111-4.
83. Heap G.A. et al. HLA-DQA1–HLA-DRB1 variants confer susceptibility to pancreatitis induced by thiopurine immunosuppressants. *Nature Genetics*. 2014; 46: 1131–1134.
84. Hegyi E. et al. Hungarian Pancreatic Study Group. SPINK1 Promoter Variants in Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. January 2016,vol. 45 (1), 148–153.
85. Heras-Castaño G. et al. Hereditary Pancreatitis: Clinical Features and Inheritance. Characteristics of the R122C Mutation in the Cationic Trypsinogen Gene (PRSS1) in Six Spanish Families. *JOP*. 2009; 10(3):249-255.
86. Herreros-Villanueva M et al. Alcohol consumption on pancreatic diseases. *World J Gastroenterol*. 2013 Feb 7;19(5):638-47.
87. Hirota M., Ohmuraya M., Baba H. Genetic background of pancreatitis. *Postgrad. Med. 2 J*. 2006; 82: 775-778.
88. Hirota M. et al. The seventh nationwide epidemiological survey for chronic pancreatitis in Japan: Clinical significance of smoking habit in Japanese patients. *Pancreatology*. Nov.–Dec, 2014; 14 (6), p.490–496.
89. Howes N. et al. European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:252–261.

90. Huang X. et al. Chronic alcohol exposure exacerbates inflammation and triggers pancreatic acinar-to-ductal metaplasia through PI3K/Akt/IKK. *Int J Mol Med*. 2015 Mar;35(3):653-63.
91. Huskisson E. C. Visual analogue scales. In: Melzack R et al. *Pain Measurement and Assessment*. New York: Raven Press. 1983; 33-37.
92. ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision.-2nd ed. 3 v, p.94. <http://www.who.int/classifications/icd/en/> (accesat 26.11.2010)
93. Jang J.H. et al. Genetic variants in carcinogen-metabolizing enzymes, cigarette smoking and pancreatic cancer risk. *Carcinogenesis*. 2012;33:1430.
94. Jansen R.J, Tan X.L, Petersen G.M. Gene-by-Environment Interactions in Pancreatic Cancer: Implications for Prevention. *Yale J Biol Med*. 2015 Jun 1;88(2):115-126.
95. Joergensen M. et al. Incidence, prevalence, etiology, and prognosis of first-time chronic pancreatitis in young patients: a nationwide cohort study. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2988–98.
96. Kaludercic N., Deshwal, S.; di Lisa, F. Reactive oxygen species and redox compartmentalization. *Front. Physiol*. 2014; 5: 285.
97. Kamisawa, T. et al. Recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2. *Gut*. 2013;62:1373–1380.
98. Kanth V.R., Reddy D.N. Genetics of acute and chronic pancreatitis: An update. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014 Nov 15; 5(4): 427–437.
99. Kavutharapu S. et al. Role of proteases and antiprotease in the etiology of chronic pancreatitis. *Saudi J Gastroenterol*. 2012;18:364–8.
100. Kazal L. A., Spicer D.A., Brahinsky R. Isolation of a crystalline trypsin inhibitor-anticoagulant protein from pancreas. *J Am Chem. Soc*. 1948; 70: 3034-3040.
101. Kerr W. C. et al. A drink is a drink? Variation in the amount of alcohol contained in beer, wine and spirits drinks in a US methodological sample. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29:2015–2021.
102. Kim J. H. et al. Newly developed autoimmune cholangitis without relapse of autoimmune pancreatitis after discontinuing prednisolone. *World J Gastroenterol*. 2012;18:5990–3.
103. Kim J.Y. et al. Chronic ethanol consumption inhibits glucokinase transcriptional activity by Atf3 and triggers metabolic syndrome in vivo. *J Biol Chem*. 2014 Sep 26;289(39):27065-79.
104. Kodydkova J. et al. Antioxidant Status and Oxidative Stress Markers in Pancreatic Cancer and Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. May 2013, 42: 614-621.
105. Kristiansen L. et al. Risk of pancreatitis according to alcohol drinking habits: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol*. 2008;168:932–937.

106. Lankisch P. G, Breuer N., Bruns A. et al. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2797–805; quiz 2806.
107. LaRusch J., Whitcomb D.C. Genetics of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011; 27:467–74.
108. LaRusch J. , Whitcomb D. Genetics of Pancreatitis with a focus on the Pancreatic Ducts. *Gastroenterol Dietol.* 2012 December; 58(4): 299–308.
109. 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.
110. LaRusch J. et al. The Common Chymotrypsinogen C (CTRC) Variant G60G (C.180T) Increases Risk of Chronic Pancreatitis But Not Recurrent Acute Pancreatitis in a North American Population. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015 Jan; 6(1): e68.
111. Le Bodic L. et al. An exceptional genealogy for hereditary chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 1996;41:1504–10.
112. Le Bodic L. et al. The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7. *Hum Mol Genet.* 1996;5:549–554.
113. Lee J. H. et al. Immunohistochemical analysis of claudin expression in pancreatic cystic tumors. *Oncol Rep.* 2011, Apr;25(4):971–978.
114. Lee M. G. et al. Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO₃ secretion. *Physiol Rev.* 2012 Jan;92(1):39–74.
115. Lee S. C., Dalia S.M. Drug induced chronic pancreatitis. *Medicine & Health/ Rhode Island.* 2012; vol 95 (1): p. 19-20.
116. Lee S. S. et al. Chronic Alcohol Consumption Results in Greater Damage to the Pancreas Than to the Liver in the Rats. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2015 Jul;19(4):309-18.
117. Leeds J. S., Oppong K., Sanders D.S. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011 May 31;8(7):405-15.
118. Lévy P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J.* Oct 2014; 2(5): 345–354.
119. Li B. R. et al. Pancreatic cancer in patients with recently diagnosed chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2015 May;110(5):773-4.
120. Li J. et al. Calcium signaling of pancreatic acinar cells in the pathogenesis of pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:16146–16152.
121. Lin H. H. et al. Smoking, Drinking and Pancreatitis: A Population-based Cohort Study in Taiwan. *Pancreas.* 2014;43: 1117–1122.

122. Lin K. et al. Framework for Interpretation of Trypsin–antitrypsin Imbalance and Genetic Heterogeneity in Pancreatitis. *Saudi J Gastroenterol.* 2015 Jul-Aug; 21(4): 198–207.
123. Lindkvist B., Phillips M. E., Domínguez-Muñoz J.E. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatology.* 2015 Jul 17. pii: S1424-3903(15)00610-9.
124. 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.
125. Lowenfels A. B. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am.* 2000, 84:565-573.
126. Lowenfels A. B. et al. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:1467–1471.
127. Luaces-Regueira M. et al. Smoking as a risk factor for complications in chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2014;43:275–280.
128. Lucenteforte E. et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncology.* 2012;23:374–82.
129. Lushchak V. I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem. Biol Interact.* 2014; 224C, 164–175.
130. Maisonneuve P. et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut.* 2005;54:510-514.
131. Majumder S., Chari S. T. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2016 Feb 29. pii: S0140-6736(16)00097-0.
132. 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.
133. Mattar R. et al. Comparação da elastase fecal 1 para avaliação de insuficiência pancreática exócrina entre ex-alcoólatras e pacientes com pancreatite crônica. *Arq. Gastroenterol.* vol. 51 no.4 SãoPaulo Oct./Dec. 2014. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032014000400006> (accesat 17.02.2015).
134. Mayerle J. et al. Chronic Pancreatitis-Definition, Etiology, Investigation and Treatment. Clinical Practice Guideline. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 May; 110(22): 387–393.
135. Medifocus Guidebook on Chronic Pancreatitis. Updated: August 2, 2015, 148 pag. <http://www.medifocus.com> (accesat 3.09 2015).

136. Midha S. et al. Idiopathic pancreatitis in India: Phenotypic characterization and strong genetic susceptibility due to SPINK1 and CFTR gene mutations. *Gut*. 2010;59:800–807.
137. Moskowitz S. M. et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and *CFTR*-related disorders. *Genet Med*. 2008 Dec; 10(12): 851–868.
138. Muniraj T. et al. Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part I: Epidemiology, etiology, risk factors, issue 12, genetics, pathophysiology and clinical features. *Disease-a-month*. December 2014, vol. 60, 530-550.
139. Mutaz S., Steven W. Narayanan V. Genetic Prevalence and Characteristics in Children With Recurrent Pancreatitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2012 May, 54(5):645-650.
140. Németh B. C., Sahin-Tóth M. Human cationic trypsinogen (PRSS1) variants and chronic pancreatitis . *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014 Mar 15; 306(6): G466–G473.
141. Németh B. C. et al. Autoactivation of Mouse Trypsinogens Is Regulated by Chymotrypsin C via Cleavage of the Autolysis Loop. *M. J Biol Chem*. 2013 Aug 16; 288(33): 24049–24062.
142. Noone P. G. et al. Cystic Fibrosis Gene Mutations and Pancreatitis Risk: Relation to Epithelial Ion Transport and Trypsin Inhibitor Gene Mutations. *Gastroenterology* 2001; 121:1310-1319.
143. Norton I. D. et al. Chronic ethanol administration causes oxidative stress in the rat pancreas. *J Lab Clin Med*. 1998; 131:442-6.
144. Obideen K., Wehbi M. Chronic Pancreatitis. <http://emedicine.medscape.com/article/181554-overview#a3>, updated: apr 01, 2015 (accesat 23.05.2015).
145. Ohkuma T. et al. Dose- and time-dependent association of smoking and its cessation with glycemic control and insulin resistance in male patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *PLoS One*. 2015 Mar 30;10(3):e0122023.
146. Okazaki K., Uchida K. Autoimmune Pancreatitis: The Past, Present, and Future. *Pancreas*. 2015 Oct;44(7):1006-16.
147. Ooi C.Y., Durie P. R. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. *J Cyst Fibros*. 2012 Sep;11(5):355-62.
148. Organization WH. Global Status Report on Alcohol and Health. 2011. Cited 10 June 2013. http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/, (accesat 12.09.2013).
149. Oskarsson V. et al. Vegetables, fruit and risk of non-gallstone-related acute pancreatitis: a population-based prospective cohort study. *Gut*. 2013;62:1187-1192.

150. Otsuki M., Tashiro M. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases. Intern Med. 2007;46(2):109-13.
151. Otsuki M. et al. Hereditary pancreatitis: clinical characteristics and diagnostic criteria in Japan Pancreas. 2004; 28 (2): 200-206.
152. Pallagi P., Hegyi P., Rakonczay Z. Jr. The Physiology and Pathophysiology of Pancreatic Ductal Secretion: The Background for Clinicians. Pancreas. 2015 Nov;44(8):1211-33.
153. Pandol S. J., Gorelick F. S., Lugea A. Environmental and Genetic Stressors and the Unfolded Protein Response in Exocrine Pancreatic Function – A Hypothesis. Front Physiol. 2011; 2: 8.
154. Pandya A. et al. Linkage studies in a large kindred with hereditary pancreatitis confirms mapping of the gene to a 18-cM region on 7q. Genomics. 1996; 38:227–230.
155. Park H. W. et al. Dynamic regulation of CFTR bicarbonate permeability by [Cl⁻]_i and its role in pancreatic bicarbonate secretion. Gastroenterology. 2010 Aug;139(2):620–631.
156. Partelli S. et al. Low value of faecal elastase-1 is strongly correlated with a poor survival in advanced pancreatic cancer. Dig Liver Dis. 2012 Nov;44(11):945-51.
157. Paulo J. A. Nicotine alters the proteome of two human pancreatic duct cell lines. JOP. 2014;15:465–474.
158. 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.
159. Perrault J. Hereditary pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am. 1994, 23:743–752.
160. Pezzilli R. Pancreas divisum and acute or chronic pancreatitis. JOP. 2012;13:118–119.
161. Pezzilli R. et al. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas. World J Gastroenterol. 2013;19:7930–7946.
162. Pezzilli R. et al. Mutations of the CFTR gene in pancreatic disease. Pancreas. 2003;27:332-336.
163. Pfützer R. H. et al. Novel cationic trypsinogen (PRSS1) N29T and R122C mutations cause autosomal dominant hereditary pancreatitis. Gut. 2002;50:271–272.
164. Pfützer R. H. et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. Gastroenterol. 2000; 119: 615-623.
165. Rabih S. A. et al. Exocrine pancreatic insufficiency and chronic pancreatitis in chronic alcoholic liver disease: coincidence or shared toxicity? Pancreas. 2014 Jul;43(5):730-4.
166. Rahman F. et al. Association between alcohol consumption and pancreatic cancer risk: a case-control study. PLoS One. 2015 Apr 9;10(4):e0124489.

167. Raimondi S. et al. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Practice Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:349–58.
168. Razvodovsky Y. E. Alcohol consumption and pancreatitis mortality in Russia. *JOP.* 2014 Jul 28;15(4):365-70.
169. Rebours V. et al. Smoking and the course of recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis: a dose-dependent relationship. *Pancreas.* 2012;41:1219–1224.
170. Rebours V. et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut.* 2009; 58:97-103.
171. Reddy D. N., Prasad S. S. Genetic basis of chronic pancreatitis in Asia Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Sep;19(9):998-1004.
172. Romagnuolo J. et al. Clinical Profile, Etiology, and Treatment of Chronic Pancreatitis in North American Women: Analysis of a Large Multicenter Cohort. *Pancreas.* 2016 Mar 10.
173. Rommens J. M. et al. "Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping". *Science.* 1989, 245 (4922): 1059–65.
174. Rosendahl J. et al. CFTR, SPINK1, CTRC and PRSS1 variants in chronic pancreatitis: is the role of mutated CFTR overestimated? *Gut.* 62: 2013, 582–592.
175. Rosendahl J. et al. Hereditary chronic pancreatitis. *OJRD.* 04 jan. 2007; 2:1.
176. Rowen L., Koop B. F., Hood L. The complete 685- kilobase DNA sequence of the human beta T cell receptor locus. *Science.* 1996;272: 1775-1762.
177. Rubera I. et al. Role of CFTR in oxidative stress and suicidal death of renal cells during cisplatin-induced nephrotoxicity *Open. Cell Death and Disease.* 2013; 4, e817.
178. Sadr A. O. et al. Effect of type of alcoholic beverage in causing acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2011;98:1609–16.
179. Sah R. P, Garg P., Saluja A. K. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28:507–15.
180. Sah R. P, Saluja A. K. Trypsinogen activation in acute and chronic pancreatitis: Is it a prerequisite? *Gut.* 2011;60:1305–7.
181. Sahin-Tóth M., Nemeth B. Genetic risk factors in chronic pancreatitis. <http://www.pancreasgenetics.org/index.php> (accesat 25.11. 2015)
182. Sandhu B. et al. Presence of SPINK-1 variant alters the course of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jun;26(6):965-9.
183. Sankaran S. J. et al. Frequency of Progression From Acute to Chronic Pancreatitis and Risk Factors: A Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2015 Nov;149(6):1490-1500 pii:S0016-5085 (15) 01175-0.

184. Schmitt F. et al. Hereditary pancreatitis in children: surgical implications with special regard to genetic background. *J Pediatr Surg.* 2009 Nov; 44(11): 2078-82.
185. Schneider A, Löhr J. M, Singer M. V. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol.* 2007;42:101–119.
186. Schneider A., Whitcomb D. C. Hereditary pancreatitis: a model for inflammatory diseases of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002; 16 (3): 347-363.
187. Schneider A. et al. Combined bicarbonate conductance-impairing variants in CFTR and SPINK1 variants are associated with chronic pancreatitis in patients without cystic fibrosis. *Gastroenterology.* 2011;140:162–71.
188. Schnúr A. et al. Functional effects of 13 rare PRSS1 variants presumed to cause chronic pancreatitis. *Gut.* 2014 Feb; 63(2): 10.1136/gutjnl-2012-304331.
189. Schubert S. et al. CFTR, SPINK1, PRSS1, and CTRC mutations are not associated with pancreatic cancer in German patients. *Pancreas.* 2014 Oct;43(7):1078-82.
190. Setiawan V.W. et al. Prospective Study of Alcohol Drinking, Smoking and Pancreatitis: The Multiethnic Cohort. *Pancreas.* 2016 Jul;45(6):819-25.
191. Shahedi K., Pandol S. J., Hu R. Oxidative Stress and Alcoholic Pancreatitis. *Journal of GHR.* 2013, January 21, 2(1): 335-342.
192. Sharer N. et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *New Engl J.* 1998;339:645-652.
193. Shelton C. A., Whitcomb D. C. Genetics and treatment options for recurrent acute and chronic pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2014;12:359–371.
194. Sheppard D. N, Welsh M. J. Structure and function of the CFTR chloride channel. *Physiol Rev.* January 1999; 79 (1 Suppl): S23–45.
195. Sies H. Oxidative stress. London, Academic Press. 1985. p. 1-8.
196. Simon P. et al. Hereditary pancreatitis caused by a novel PRSS1 Mutation (Arg-122->Cys) that alters autoactivation and autodegradation of cationic trypsinogen. *J Biol Chem.* 2001;276: 21.
197. Simon P. et al. Hereditary pancreatitis caused by a novel PRSS1 mutation (Arg-122-> Cys) that alters autoactivation and autodegradation of cationic trypsinogen. *J Biol Chem.* 2002;277:5404–5410.
198. Sliwińska-Mossoń M. et al. The effect of smoking on expression of IL-6 and antioxidants in pancreatic fluids and tissues in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2012 Jul-Aug;12(4):295-304.

199. Solomon S., Gelrud A., Whitcomb D. C. Low penetrance pancreatitis phenotype in a Venezuelan kindred with a PRSS1 R122H mutation. *JOP*. 2013;14: 187–189.
200. Solomon S., Whitcomb D. C. Genetics of pancreatitis: an update for clinicians and genetic counselors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14:112–117.
201. Sosnay P. R. et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet*. 2013;45:1160-1167.
202. Srinivasan P., Subramanian V. S., Said H. M. Effect of the cigarette smoke component, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), on physiological and molecular parameters of thiamin uptake by pancreatic acinar cells. *PLoS One*. 2013 Nov 7;8(11):e78853.
203. Subramanya S. B. et al. Thiamin uptake by pancreatic acinar cells: effect of chronic alcohol feeding/exposure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011 Nov;301(5):G896-904.
204. Sweeney J.T., Ulrich C.D. Genetics of pancreatic disease. *Clin Perspect Gastroenterol*. 2002 March/April: 110-116.
205. Szabó A., Radisky E. S., Sahin-Tóth M. Zymogen Activation Confers Thermodynamic Stability on a Key Peptide Bond and Protects Human Cationic Trypsin from Degradation. *J Biol Chem*. 2014. Feb 21; 289(8): 4753–4761.
206. Szabó A. Sahin-Tóth M. Increased activation of hereditary pancreatitis-associated human cationic trypsinogen mutants in presence of chymotrypsin C. *J Biol Chem*. 2012;287:20701-10.
207. Szabó A., et. al. Mesotrypsin Signature Mutation in a Chymotrypsin C (CTRC) Variant Associated with Chronic Pancreatitis. *M J Biol Chem*. 2015, Jul 10;290(28):17282-92.
208. Szmola R., Sahin-Tóth M. Chymotrypsin C (caldecrin) promotes degradation of human cationic trypsin: identity with Rinderknecht's enzyme Y. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:11227–11232.
209. Talamini R. et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and pancreatic cancer risk: a case-control study in Italy. *Eur J Cancer*. 2010 Jan;46(2):370-6.
210. 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.
211. Tas A. et al. An unusual cause of acute pancreatitis: annular pancreas and papillary opening of the cystic duct. *Gut Liver*. 2012;6:403–404.
212. Teich N. et al. Mutations of Human Cationic Trypsinogen (PRSS1) and Chronic Pancreatitis. *Hum Mutat*. 2006 August; 27(8): 721–730.

213. Thomas T., Mah L., Barreto S. Systematic review of diet in the pathogenesis of acute pancreatitis: A tale of too much or too little? *Saudi J Gastroenterol.* 2012;18:310–5.
214. Thrower E. Pathologic Cellular Events in Smoking-Related Pancreatitis. *Cancers (Basel).* 2015 Jun; 7(2): 723–735.
215. Uhlig H. H. et al. Regression of pancreatic diabetes in chronic hereditary pancreatitis. *Diabetes Care.* 2006, 29:1981-1982.
216. van Geenen E. J. et al. Smoking is related to pancreatic fibrosis in humans. *Am J Gastroenterol.* 2011 Jun;106(6):1161-6; quiz 1167.
217. Vue P. M., McFann K., Narkewicz M. R. Genetic Mutations in Pediatric Pancreatitis. *Pancreas.* 2016 Aug;45(7):992-6.
218. Wang G-P, Xu C-S. Pancreatic secretory trypsin inhibitor: More than a trypsin inhibitor. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2010, June 15; 1(2): 85-90.
219. 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.
220. Wang W. et al . Comprehensive screening for PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC and CLDN2 gene mutations in Chinese paediatric patients with idiopathic chronic pancreatitis: a cohort study. *BMJ Open.* 2013;3(9): e003150.
221. Wartmann T. et al. Cathepsin L inactivates human trypsinogen, whereas cathepsin L-deletion reduces the severity of pancreatitis in mice. *Gastroenterology.* 2010;138:726–37.
222. Weiss F. U. Pancreatic cancer risk in hereditary pancreatitis. *Front Physiol.* 2014;5:70.
223. Weiss F. U. et al. Fucosyltransferase 2 (fut2) non-secretor status and blood group b are associated with elevated serum lipase activity in asymptomatic subjects, and an increased risk for chronic pancreatitis: a genetic association study. *Gut.* 2015 Apr;64(4):646-56.
224. Whitcomb D. C. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterol.* 2013; 144:1292–1302.
225. Whitcomb D. C. Value of genetic testing in the management of pancreatitis. *Gut.* 2004;53:1710-1717.
226. Whitcomb D. C. et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterol.* 1996; 110:1975–1980.
227. Whitcomb D. C. et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat Genet.* 2012;44:1349–1354.
228. Whitcomb D. C. et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet.* 1996;14:141–145.

229. Witt H. et al. A degradation sensitive anionic trypsinogen (PRSS₂) variant protects against chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2006; 38: 668-67.
230. Witt H. et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2013;45:1216–20.
231. Wiwanitkit V. CA 19-9, PSA, oxidative stress and chronic pancreatitis. *Clinical Biochemistry.* Apr 2012, Vol. 45: 512.
232. Xiaohua Y. et al. Impact of Smoking on the Risk of Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0124075.
233. Xu S. et al. Characterization of Mouse Models of Early Pancreatic Lesions Induced by Alcohol and Chronic Pancreatitis. *Pancreas.* 2015 Aug;44(6):882-7.
234. Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterol.* 144; 2013,1252–1261.
235. Yadav D. et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med.* 2009;169: 1035–1045.
236. Yadav D. et al. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:2192–2199.
237. Ye X. et al. Impact of smoking on the risk of pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015 Apr 16;10(4):e0124075.
238. Zhou J., Sahin-Tóth M. Chymotrypsin C mutations in chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26:1238–46.
239. Zou W. B. et al. Clarifying the clinical relevance of SPINK1 intronic variants in chronic pancreatitis. *Gut.* 2015 Dec 30. pii: gutjnl-2015-311168.

ANEXE

Tabelul A1

Metode de evaluare ale parametrilor POL/SAO utilizate în studiu

Parametrii	Metoda utilizată	Autorul, sursa
HPL-timpurii (diene conjugate), HPL-intermediari (triene conjugate) HPL-tardivi (baze Shift). faza hexanică și izopropanolică	Principiul se bazează pe măsurarea DO a ambelor faze (hexanică și izopropanolică) la spectrofotometru, la 220, 232, 278 și 400 nm, iar rezultatele se exprimă în unități convenționale relative: conținutul relativ de diene conjugate = DO_{232}/DO_{220} , triene conjugate = DO_{278}/DO_{220} , baze Shift = DO_{400}/DO_{220} .	-Галактионова Л. П. и др. Состояние перекисного окисления у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Клин. лабор. д-ка. 1998, №.6, с.10-14.
DAM	Principiul metodei se bazează pe determinarea spectrofotometrică a complexului trimetinic format în rezultatul interacțiunii DAM cu acidul tiobarbituric.	-Львовская Е. И. и др. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. Вопр. мед. химии. 1991, №. 4, с.92-93.
AAT- faza hexanică și izopropanolică	Principiul metodei se bazează pe determinarea cantității de 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH).	-Львовская Е. И. и др. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. Вопр. мед. химии. 1991, №. 4, с.92-93. -Костюк В. А., Потапович А. И., Лунец Е. Ф. Спектро-фотометрическое определение диеновых конъюгатов. Вопр. Мед. химии, 1984, №.4, с.125-127.
SOD	Principiul metodei se bazează pe inhibiția reducerii sării de tetrazolium nitroblue (NBT) în sistemul ce conține fenazinmetasulfat și NADH sub acțiunea SOD.	-Nishikimi M., Appaji N., Yagi K. The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazinmethosulfate and molecular oxygen. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1972, nr. 2, p. 849-854.

Tabelul A2
Indicii POL/SAO în funcție de vârsta pacienților cu PC

Indicele evaluat	Vârsta pacienților la momentul cercetării, ani/ n. pacienți					F	p
	18-24/n.=3	25-34/n.=6	35-44/n.=22	45-54/n.=45	55-64/n.=24		
	M ± ES	M ± ES	M±ES	M±ES	M±ES		
HPL-timp. hexan., uc/ml	14,10±0,79	12,56±2,49	15,86±0,58	15,76±0,35	15,76±0,55	2,06	>0,05
HPL-inter. hexan., uc/ml	6,98±0,79	7,39±1,47	5,97±0,52	5,62±0,36	5,49±0,49	1,02	>0,05
HPL-tardivi hexan., uc/ml	3,30±1,15	3,96±1,73	3,28±0,42	3,17±0,43	2,98±0,57	0,16	>0,05
HPL-timp. izopr., uc/ml	15,69±1,64	14,63±0,76	13,68±0,46	13,83±0,26	13,26±0,28	1,71	>0,05
HPL-inter. izopr., uc/ml	8,07±0,43	8,00±0,74	7,09±0,36	7,74±0,41	7,37±0,21	0,49	>0,05
HPL-tardivi izopr., uc/ml	1,82±0,16	2,06±0,36	1,91±0,12	2,31±0,41	1,70±0,08	0,46	>0,05
DAM, μM/l	13,44±5,62	24,73±2,01	22,15±1,11	21,35±1,04	20,81±0,82	1,93	>0,05
AAT-hexan., mMDPPH/l	10,17±1,25	8,31±0,66	7,62±0,39	7,20±0,32	6,90±0,30	2,52	<0,05
AAT-izopr., mMDPPH/l	8,32±1,07	6,10±0,97	7,13±0,43	6,71±0,38	6,54±0,41	0,68	>0,05
SOD, u/c	1390,22±99,45	1292,09±77,13	1267,53±34,97	1257,07±27,36	1222,49±41,10	0,68	>0,05
Catalaza, μM/s.l	6,92±2,81	8,19±0,65	8,94±0,60	9,20±0,55	8,65±0,56	0,49	>0,05
GR, μM/s.l	4,79±0,47	3,70±0,15	4,07±0,16	4,13±0,15	4,30±0,13	1,14	>0,05

Tabelul A3

Indicii POL/ SAO în funcție de cantitatea de alcool consumată de pacienții cu PC

Indicele evaluat	Cantitatea de alcool / n. pacienți				F	p
	absent/ n.=45	moderat/ n.=8	crescut/ n. =26	excesiv/ n.=21		
	M±ES	M±ES	M±ES	M±ES		
HPL-timp. hexan., uc/ml	15,28±0,40	13,13±0,92	15,95±0,48	16,50±0,43	4,07	<0,05
HPL-inter. hexan., uc/ml	5,43±0,34	4,98±0,40	5,42±0,32	7,42±0,69	5,52	<0,01
HPL-tardivi hexan., uc/ml	2,68±0,34	2,81±0,55	2,72±0,27	5,06±0,92	4,26	<0,05
HPL-timp. izopr., uc/ml	13,22±0,24	13,73±0,50	14,23±0,39	14,35±0,43	0,31	>0,05
HPL-inter. izopr., uc/ml	7,12±0,19	7,45±0,27	8,02±0,70	7,84±0,31	0,15	>0,05
HPL-tardivi izopr., uc/ml	2,17±0,39	1,74±0,21	1,89±0,20	2,08±0,19	0,47	>0,05
DAM, μM/l	19,40±0,68	22,56±1,51	21,76±0,82	23,46±2,18	0,34	>0,05
AAT-hexan., mMDPPH/l	7,57±0,28	8,25±0,51	7,13±0,49	6,92±0,35	1,22	>0,05
AAT-izopr., mMDPPH/l	9,08±0,39	6,40±0,88	6,80±0,44	6,22±0,29	0,52	>0,05
SOD, u/c	136,01±26,12	1269,46±93,54	1226,83±35,47	1185,37±31,19	0,69	>0,05
Catalaza, μM/s.l	9,59±0,57	8,59±0,94	8,27±0,49	8,22±0,51	0,07	>0,05
GR, μM/s.l	4,34±0,13	4,16±0,12	4,01±0,17	3,91±0,18	0,31	>0,05

Tabelul A4
Indicii POL/SAO în funcție de durata consumului de alcool la pacienții cu PC

Indicele evaluat	Durata consumului de alcool, ani / n. pacienți					F	p
	absent/ n.=45	≤ 10 ani / n.=3	10-20 ani/ n.=16	20-30 ani/ n.=27	>30 ani/ n.=9		
	M±ES	M±ES	M±ES	M±ES	M±ES		
HPL-timp. hexan., uc/ml	15,28±0,40	10,11±4,52	16,65±0,60	15,75±0,45	16,03±0,77	4,73	<0,01
HPL-inter. hexan., uc/ml	5,43±0,34	7,75±2,44	6,26±0,51	6,05±0,54	5,55±0,56	0,59	>0,05
HPL-tardivi hexan., uc/ml	2,68±0,34	5,68±3,47	3,58±0,54	3,79±0,68	2,51±0,27	0,89	>0,05
HPL-timp. izopr., uc/ml	13,22±0,24	13,61±0,63	14,75±0,66	14,05±0,29	13,91±0,47	0,67	>0,05
HPL-inter. izopr., uc/ml	7,12±0,19	7,14±0,55	8,16±0,74	7,85±0,56	7,64±0,39	0,16	>0,05
HPL-tardivi izopr., uc/ml	2,17±0,39	1,73±0,68	2,27±0,31	1,84±0,14	1,73±0,17	0,99	>0,05
DAM, μM/l	19,94±0,68	24,55±1,60	22,33±1,15	22,79±1,70	21,42±1,83	0,17	>0,05
AAT-hexan., mMDPPH/l	9,78±0,21	9,92±0,82	7,18±0,46	7,21±0,47	6,80±0,49	3,53	<0,05
AAT-izopr., mMDPPH/l	9,85±0,26	8,79±1,25	7,38±0,61	6,24±0,36	6,68±0,62	2,69	>0,05
SOD, u/c	1306,01±26,12	1395,45±47,51	1246,50±30,32	1207,62±36,90	1141,10±70,61	3,51	<0,05
Catalaza, μM/s.l	9,59±0,57	9,84±0,24	7,83±0,56	8,98±0,45	7,95±1,07	4,51	<0,05
GR, μM/s.l	4,34±0,13	5,24±0,58	4,21±0,21	3,88±0,18	4,25±0,20	3,25	>0,05

Tabelul A5

Interrelații între mutația R117H/CFTR unii factori de risc exogeni/endogeni și unii parametri clinico-paraclinici cantitativi la pacienții cu PC

Indicele evaluat	Mutații abs.		Heterozigoți		Homozigoți		F	p
	n.	M±ES	n.	M±ES	n.	M±ES		
IF	9	24,69±5,23	25	22,67±2,04	11	22,91±2,61	0,11	>0,05
Durata consumului de alcool, ani	11	25,64±2,88	32	24,91±1,30	12	22,25±1,73	0,70	>0,05
Vârsta de debut a bolii ani	22	35,82±1,73	51	29,69±1,27	27	32,04±1,56	3,91	<0,05
Pusee de PA, care au precedat d-cul de PC, n.	22	0,32±0,12	51	0,57±0,09	27	0,37±0,11	1,82	>0,05
Pusee e PA după diagnosticarea PC, n.	22	1,46±0,55	51	1,49±0,33	27	1,00±0,42	0,41	>0,05
Intensitatea durerii (VAS), mm	22	64,59±6,34	51	62,45±4,31	27	60,00±5,71	0,14	>0,05
Colesterolul, mmol/l	22	4,97±0,22	51	4,75±0,15	27	5,31±0,39	1,45	>0,05
Trigliceridele, mmol/l	22	1,86±0,14	51	1,56±0,11	27	1,85±0,22	1,37	>0,05
α -amilaza serică, u/l	22	89,02±12,35	51	111,10±25,44	27	71,93±8,70	0,78	>0,05
Lipaza serică, u/l	22	69,77±5,50	51	82,25±5,87	27	69,67±4,23	1,66	>0,05
Diastaza, u/l	22	419,15±71,36	51	466,33±48,14	27	382,93±37,17	0,68	>0,05
Elastaza-1 în fecalii, μg/g	5	169,10±18,51	14	169,32±9,33	8	244,25±56,19	1,90	>0,05

Tabelul A6

Interrelații între mutația R122C/PRSS1, unii factori de risc exogeni/endogeni și unii parametri clinico-paraclinici cantitativi la pacienții cu PC

Indicele evaluat	Mutații abs.		Heterozigoți		Homozigoți		F	p
	n.	M±ES	n.	M±ES	n.	M±ES		
IF	16	26,20±2,78	18	21,04±2,59	11	22,09±3,14	1,01	>0,05
Durata consumului de alcool, ani	18	25,17±1,82	25	25,08±1,47	12	22,17±2,24	0,71	>0,05
Vârsta de debut a bolii ani	32	31,56±1,59	42	32,05±1,33	26	31,19±1,86	0,08	>0,05
Pusee de PA, care au precedat d-cul de PC, n.	32	0,59±0,11	42	0,52±0,10	26	0,19±0,08	3,92	<0,05
Pusee de PA după diagnosticarea PC, n.	32	1,84±0,52	42	1,31±0,34	26	0,81±0,32	1,44	>0,05
Intensitatea durerii (VAS), mm	32	58,91±5,76	42	66,50±4,27	26	59,54±6,02	0,72	>0,05
Colesterolul, mmol/l	32	5,14±0,20	42	4,60±0,15	26	5,27±0,40	2,39	>0,05
Trigliceridele, mmol/l	32	1,61±0,10	42	1,68±0,15	26	1,86±0,21	0,59	>0,05
α -amilaza serică, u/l	32	87,98±16,34	42	113,77±29,06	26	75,90±9,39	0,71	>0,05
Lipaza serică, u/l	32	83,49±7,96	42	75,47±4,51	25	68,05±5,12	1,46	>0,05
Diastaza, u/l	32	441,22±54,59	42	403,10±40,90	25	471,86±72,82	0,40	>0,05
Elastaza-1 în fecalii, μg/g	12	207,33±37,30	11	175,09±8,11	4	189,00±53,39	0,32	>0,05

Tabelul A7

Interrelații între mutația N34S/SPINK1, unii factori de risc exogeni/endogeni și unii parametri clinico-paraclinici cantitativi la pacienții cu PC

Indicele evaluat	Mutații abs.		Heterozigoți		Homoziigoți		F	p
	n.	M±ES	n.	M±ES	n.	M±ES		
IF	10	22,60±2,96	16	22,70±3,24	19	23,80±2,36	0,06	>0,05
Durata consumului de alcool, ani	11	25,18±2,60	21	26,00±156	23	23,57±1,59	0,28	>0,05
Vârsta de debut a bolii, ani	22	33,14±1,81	41	32,34±1,36	37	30,05±1,53	1,03	>0,05
Pusee de PA, care au precedat d-cul de PC, n.	22	0,50±0,13	41	0,51±0,10	37	0,38±0,09	0,55	>0,05
Pusee de PA după diagnosticarea PC, n.	22	1,59±0,64	41	1,27±0,37	37	1,30±0,30	0,15	>0,05
Intensitatea durerii (VAS), mm	22	52,54±7,35	41	66,73±4,02	37	63,08±5,10	1,64	>0,05
Colesterolul, mmol/l	22	5,10±0,26	41	5,05±0,29	37	4,75±0,11	0,64	>0,05
Trigliceridele, mmol/l	22	1,94±0,16	41	1,52±0,13	37	1,76±0,16	1,69	>0,05
α -amilaza serică, un/l	22	72,87±10,08	41	79,54±9,29	37	127,11±34,16	1,63	>0,05
Lipaza serică, un/l	22	68,94±4,59	41	75,59±4,87	37	80,95±7,13	0,84	>0,05
Diastaza, un/l	22	356,40±39,92	41	453,02±41,72	37	457,53±64,85	0,89	>0,05
Elastaza-1 în fecalii, μg/g	6	168,00±11,00	14	176,61±15,94	7	241,36±61,33	1,38	>0,05

Tabelul A8

Interrelații între mutația R117 (CFTR), unii factori de risc exo-/endogeni și unii parametri clinico-paraclinici calitativi la pacienții cu PC

Indicii evaluați		Mutații abs. n. (%)	Heterozigoți n. (%)	Homoziigoți n. (%)	χ^2	p
Gen	femei	11(50)	31 (60,78)	13 (48,15)	1,42	>0,05
	bărbați	11(50)	20 (39,22)	14 (51,85)		
Condiții nocive de muncă	stres	8 (36,36)	9 (17,65)	3 (11,11)	12,66	<0,05
	substanțe chimice	2 (9,09)	15 (29,41)	2 (7,41)		
Tabagism		9 (40,41)	25 (49,02)	11 (40,74)	0,50	>0,05
Consum de alcool		11 (50)	32 (62,74)	12 (44,44)	4,13	>0,05
Deregări alimentare		1 (4,55)	6 (11,76)	6 (22,22)	3,49	>0,05
Medicație pancreatotropă		4 (18,18)	4 (7,84)	3 (11,11)	1,68	>0,05
Insuficiență pancreatică	exocrină	18 (81,82)	28 (54,90)	16 (59,26)	4,84	>0,05
	exocrină+ endocrină	4 (18,18)	23 (45,10)	11 (40,74)		
Insuficiență endocrină	Dereg. toleranței la glucoză	0	5 (9,80)	0	9,61	>0,05
	DZ tip II ID	1 (4,55)	6 (11,76)	2 (7,41)		
	DZ tip II IND	3 (13,64)	12 (23,53)	9 (33,33)		
DZ, grad de severitate	ușor	0	6 (11,76)	4 (14,81)	6,29	>0,05
	mediu	4 (18,18)	15 (29,41)	7 (25,93)		
	sever	0	1 (1,96)	0		
Debutul bolii	acut	4 (18,18)	19 (37,25)	8 (29,63)	2,65	>0,05
	insidios	18 (81,82)	32 (62,75)	19 (70,37)		
AF de pancreatită		10 (45,45)	27 (52,94)	15 (56,56)	0,53	>0,05
Sindrom dur abdominal		22 (100)	51 (100)	27 (100)		>0,05
Sindrom dispeptic		21 (95,45)	51 (100)	24 (88,89)	5,70	>0,05
Intensitatea durerii, VAS	ușoară	7 (31,82)	18 (35,29)	12 (44,44)	2,85	>0,05
	medie	1 (4,55)	6 (11,76)	1 (3,70)		
	severă	14 (63,64)	27 (52,94)	14 (51,85)		
IMC > 25		14 (63,64)	21 (41,18)	15 (55,56)	3,56	>0,05
Patologia biliară		21 (95,45)	49 (96,08)	24 (88,89)	1,72	>0,05
Virusi hepatici		8 (36,36)	12 (23,53)	10 (37,04)	2,08	>0,05
Patologia duodenală		5 (22,73)	25 (49,02)	13 (48,15)	4,74	>0,05

Tabelul A9

Interrelații între mutația R122C/PRSS1, unii factori de risc exo-/endogeni și unii parametri clinico-paraclinici calitativi la pacienții cu PC

Indicii evaluați		Mutații abs. n. (%)	Heterozigoți n. (%)	Homozigoți n. (%)	χ^2	p
Gen	femei	18 (56,25)	25 (59,25)	12 (46,15)	1,19	>0,05
	bărbați	14 (43,75)	17 (40,48)	14 (53,85)		
Condiții nocive de muncă	stres	8 (25,00)	9 (21,43)	3 (11,54)	2,97	>0,05
	substanțe chimice	4 (12,50)	8 (19,05)	7 (26,92)		
Tabagism		16 (50,01)	18 (42,85)	11 (42,31)	0,50	>0,05
Consum de alcool		18 (56,25)	25 (59,52)	12 (46,15)	1,77	>0,05
Deregări alimentare		5 (15,63)	1 (2,38)	7 (26,92)	8,84	<0,05
Medicație pancreatotropă		4 (12,50)	4 (9,52)	3 (11,54)	1,18	>0,05
Insuficiență pancreatică	exocrină	20 (62,50)	28 (66,67)	14 (53,85)	1,13	>0,05
	exocrină+ endocrină	12 (37,50)	14 (33,33)	12 (46,15)		
Insuficiență endocrină	Deregarea toleranței la glucoză	3 (9,38)	1 (2,38)	1 (3,85)	8,82	>0,05
	DZ tip II ID	5 (15,63)	3 (7,14)	1 (3,85)		
	DZ tip II IND	4 (12,50)	10 (23,81)	10 (38,46)		
DZ, grad de severitate	ușor	6 (18,75)	1 (2,38)	3 (11,54)	9,37	>0,05
	mediu	6 (18,75)	12 (28,57)	8 (30,77)		
	sever	0	0	1 (3,85)		
Debutul bolii	acut	14 (43,75)	12 (28,57)	5 (19,23)	4,23	>0,05
	insidios	18 (56,25)	30 (71,43)	21 (80,77)		
AF de pancreatită		13 (40,63)	24 (57,14)	15 (57,69)	2,44	>0,05
Sindrom dur abdominal		32 (100)	42 (100)	26 (100)		>0,05
Sindrom dispeptic		30 (93,75)	40 (95,24)	26 (100)	1,57	>0,05
Intensitatea durerii, VAS	ușoară	12 (37,50)	15 (35,71)	10 (38,46)	0,22	>0,05
	medie	3 (9,38)	3 (7,14)	2 (7,69)		
	severă	17 (53,13)	24 (57,14)	14 (53,85)		
IMC > 25		12 (37,50)	23 (54,76)	15 (57,69)	3,00	>0,05
Patologia biliară		29 (90,62)	40 (95,24)	25 (96,15)	0,97	>0,05
Virusi hepatici		7 (21,87)	14 (33,33)	9 (34,62)	1,49	>0,05
Patologia duodenală		17 (53,13)	14 (33,33)	12 (46,15)	3,05	>0,05

Tabelul A10

Interrelații între mutația N34S/SPINK1, unii factori de risc exo-/endogeni și unii parametri clinico-paraclinici calitativi la pacienții cu PC

Indicii evaluați		mutații abs. n. (%)	heterozigoți n. (%)	homoziigoți n. (%)	χ^2	p
Gen	femei	14 (63,64)	20 (48,78)	21 (56,76)	1,35	>0,05
	bărbați	8 (36,36)	21 (51,22)	16 (43,24)		
Condiții nocive de muncă	stres	2 (9,09)	9 (21,95)	9 (24,32)	2,39	>0,05
	substanțe chimice	4 (18,18)	8 (19,51)	7 (18,92)		
Tabagism		10 (45,46)	16 (39,03)	19 (51,35)	2,17	>0,05
Consum de alcool		11 (50,00)	20 (51,22)	23 (62,16)	1,71	>0,05
Dereglări alimentare		3 (13,64)	6 (14,63)	4 (10,81)	0,26	>0,05
Medicație pancreatotropă		3 (13,64)	2 (4,88)	6 (16,22)	2,75	>0,05
Insuficiență pancreatică	exocrină	12 (54,55)	29 (70,73)	21 (56,76)	2,28	>0,05
	exocrină+ endocrină	10 (45,45)	22 (29,27)	16 (43,24)		
Insuficiență endocrină	Dereglarea toleranței la glucoză	2 (9,09)	2 (4,88)	1 (2,70)	4,19	>0,05
	DZ tip II ID	2 (9,09)	2 (4,88)	1 (2,70)		
	DZ tip II IND	6 (27,27)	8 (19,51)	10 (27,03)		
DZ, grad de severitate	ușor	2 (9,09)	6 (14,63)	2 (5,41)	7,57	>0,05
	mediu	7 (31,82)	6 (14,63)	13 (35,14)		
	sever	0	0	1 (2,70)		
Debutul bolii	acut	7 (31,82)	10 (24,39)	14 (37,84)	1,65	>0,05
	insidios	15 (68,18)	31 (75,61)	23 (62,16)		
AF de pancreatită		7 (31,82)	22 (53,66)	23 (62,16)	5,17	>0,05
Sindrom dur abdominal		22 (100)	41 (100)	37 (100)		>0,05
Sindrom dispeptic		21 (95,45)	40 (97,56)	35 (94,59)	0,47	>0,05
Intensitatea durerii, VAS	ușoară	9 (40,91)	14 (34,15)	14 (37,84)	0,45	>0,05
	medie	2 (9,09)	3 (7,32)	3 (8,11)		
	severă	11 (50,00)	24 (58,54)	20 (54,05)		
IMC > 25		12 (54,55)	21 (51,22)	17 (45,95)	0,45	>0,05
Patologia biliară		21 (95,45)	40 (97,56)	33 (89,19)	2,52	>0,05
Virusi hepatici		4 (18,18)	15 (36,59)	11 (29,73)	2,31	>0,05
Patologia duodenală		11 (50,00)	18 (43,90)	14 (37,84)	0,86	>0,05

DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

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

Bugai Rodica

Data 14.02.2017

CV AL AUTORULUI

Nume, prenume: Bugai Rodica

Adresa: str. E. Coca 39, ap. 2, Chișinău, RM

Starea civilă: căsătorită, 2 copii

Data nașterii: 18.07.1968

Locul nașterii: s. Terebna, r-nul Edineț, RM

Date de contact: +(373) 697 62 166, rodica.bugai@usmf.md



Studii: 1985-1991-USMF „Nicolae Testemițanu”, facultatea pediatrie, cu mențiune, Chișinău

2009-2013-Studii postuniversitare prin doctorat, cu frecvență redusă, specialitatea 321.01, boli interne (gastroenterologie) la Disciplina de medicină internă, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, RM

Experiența profesională:

1996_ **prezent**-asistent universitar, Disciplina de medicină internă, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”, RM

1995_1996-asistent stagiar, catedra Medicină Internă nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”, RM

1992_1995-laborant superior, catedra Medicină Internă nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”, RM

1991_1992-asistent universitar, catedra biochimie, USMF „Nicolae Testemițanu”, RM

Calificări:

- 1). 03.05.2016-31.05.2016. Stagiul de specializare-perfecționare la Disciplina Medicină Internă, Gastroenterologie, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova, România.
- 2). 19-22 ianuarie. 2016. PBL workshop, Chișinău, RM.
- 3). 2-4.04.2012. Seminar de instruire „Asigurarea valității în învățământul medical superior”. organizat în cadrul proiectului INT/EXP 47594 în colaborare cu Universitatea pentru științe ale Sănătății din Lituania, Chișinău, RM.
- 4). 04.10.2012. Curs al SRGM „Semne evocatoare în genetica medicală”, Iași, România.
- 5). 03.03.-31.03.2009. „Psihopedagogia învățământului superior”. Chișinău, RM.
- 6). Februarie 2002. Stagiul clinico-pedagogic la Universitatea de Medicină și Farmacie „Gh. T. Popa”, Iași, România.
- 7). 29.05.-29.06.2000. Specializare „Gastrologia Clinică”, USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău, RM
- 8). 03.06.-29.06.1996. Specializare „Electrocardiografia clinică”, USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău, RM

Premii, mențiuni:

1. Diplomă gr. I pentru prezentare orală la Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare Internațională „Actualități în gastroenterologie și hepatologie”, Chișinău, 2016.
2. Premiu de mențiune la al XXXII-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie, Endoscopie digestivă, Târgu-Mureș, România, 14-16 iunie, 2012.
3. Mențiuni pentru prezentări la Conferințele științifico-practice anuale ale USMF „Nicolae Testemițanu” (2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015)

Membră a Societăților medicale și științifice:

1. European Pancreatic Club
2. International Association of Pancreatology
3. Clubul Român de Pancreas
4. Asociația „Hepateg”
5. Societatea Română de Gastroenterologie și Hepatologie
6. Societatea Medicilor Interniști din Republica Moldova

Implicare în proiecte:

-Proiectul ERASMUS+ „Introducing Problem Based Learning in Moldova: Towards Enhancing Students’ Competiveness and Employability (PBLMD), perioada 15.11.2014-14.10.2019.

Limbi străine: româna (limba maternă), engleza (fluent), rusa (fluent), franceza (la nivel de comunicare)

Lucrări științifice publicate: la tema tezei publicate 50 de lucrări științifice (19 articole, 31 rezumate), 42 comunicări la manifestări științifice naționale și internaționale (17 rapoarte orale și 25 sub formă de postere), 4 inovații.

Participări la forumuri științifice, traininguri și seminare naționale și internaționale:

- Conferințele științifico-practice anuale ale USMF „N. Testemuțanu”, octombrie (2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016).
- I-ul Congres Internațional al studenților și tinerilor medici „MedEspera-2006”, 18-20 mai 2006.
- The XXIXth Balcan Week. Varna Bulgaria, September 27-30, 2006.
- The XXVIIIth 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, 19-20 Septembrie, 2008.
- Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie „Sarcina și bolile aparatului digestiv”. Chișinău, 29 mai, 2009.
- The XXIXth National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Cluj-Napoca, June 18-20, 2009.
- Conferința Științifico-practică „Medicina Modernă, Actualități și Perspective”, consacrată aniversării de 40 ani a I.M.S.P. Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății. Chișinău, 27-28 mai, 2010.
- The XXXth National Symposium of Gastroenterology and Digestive Diseases. Craiova, România, June 09-11, 2010.
- Conferința științifico-practică „Beneficii în tratamentul HTA”. 13 mai 2010, Chișinău, 2010.
- The XXXIth National Symposium of Gastroenterology and Digestive Diseases. Mamaia, România, May 19-21, 2011.
- Conferința științifico-practică „Actualități în tratamentul afecțiunilor gastroenterologice”. Chișinău, 15.04.2011.
- International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. Chisinau, 07-08 July, 2011.

- Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie. Chișinău, 9-11 octombrie, 2011.
- Conferința Națională în Medicina Internă din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, 19-20 mai, 2011.
- Simpozionul „Genetica în bolile gastrointestinale și hepatice”. Cluj-Napoca, România, 7-9 aprilie, 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.
- XXXIIth Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Targu Mures, România, June 14-16, 2012.
- Conferința științifico-practică „Actualități în gastroenterologie”. Chișinău, 26 aprilie, 2012.
- Conferința științifico-practică „Actualități în gastroenterologie și hepatologie”. Chișinău, 29 iunie, 2012.
- The XXXIIIth Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Timisoara, România, June 12-15, 2013.
- Congresul III al Medicilor de familie din RM cu participare internațională. Chișinău, 17-18 mai 2012.
- The XXXIVth Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Oradea, România, June 11-14, 2014.
- Conferința de lansare a Proiectului CRONEX-RD în RM „Rețea de excelență de cercetare și dezvoltare în domeniul maladiilor cronice”. Chișinău, 6 martie, 2014.
- Primul Congres Național al Societății Medicilor Endocrinologi cu participare internațională, dedicate jubileului de 50 ani de la fondarea serviciului Endocrinologic din Republica Moldova. Chișinău, 9-11 octombrie, 2014.
- The XXXVth 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 III 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 XXXVIth Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Cluj-Napoca. România, June 8-11, 2016.
- 6th edition of MedEspera International Congress for students and young doctors. Chișinău, May 12-14, 2016.
- Societatea Medicilor Interniști din RM, Chișinău, 23 iunie, 2016.
- Conferința Științifico-practică, consacrată aniversării de 40 ani a IMSP SCM „Sfânta Treime”. Chișinău, iunie 2016.
- Conferința Națională de Gastroenterologie, Hepatologie cu participare internațională. Chișinău, 16 iunie, 2016.