

CLINICAL RESEARCH STUDIES

- asocierea rinosinuzitei recidivante și cronice cu catarul tubotimpanic cronic și amigdalita cronică;
- prezența anomaliiilor și variantelor anatomice ale structurilor endonazale;
- durata îndelungată a afecțiunii recidivante și cronice a sinusurilor paranazale la copii.

Concluzii

Elaborarea criteriilor de prognozare a recidivării procesului patologic rinosinuzal la pacienții loturilor de investigație a permis minimalizarea probabilității de dezvoltare a lor în perioada postoperatorie.

Bibliografie

1. Klossek JM. Les sinusites et rhinosinusites. Paris: Masson, 2000;147.
2. Meltzer E, Hamilos D, Hadley J. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2006;135(Suppl.):S31-S80.
3. Nagi M, Martin Y. Algorithms for Management of Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngologic Clinic North America Elsevier Inc.*, 2005;1137-1141.
4. Goldsmith A, Rosenfeld RM. Treatment of pediatric sinusitis. *Pediatric Clinics of North America*, 2003;50:413-426.
5. Germiller J, Daniel L, Monin D, et al. Intracranial Complications of Sinusitis in Children and Adolescents and Their Outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery*. 2006;132:969-976.

6. Bluestone C, Klein J. Otitis media and sinusitis. *Pediatric Otolaryngology Journal*. 1998;1:320-486.
7. Smart A, Slavin Raymond G. Rhinosinusitis and pediatric asthma. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2005;25:67-82.
8. Klossek JM, Chidiac C, Serrano E. Current Position Of The Management Of Community-Acquired Acute Maxillary Sinusitis Or Rhinosinusitis In France And Literature Review. *Rhinology*. 2002;19(Suppl.):1-36.
9. Freche C, Fontanel JP. L'obstruction nasale. Paris: Ed. Arnette Blackwell, 1996;295.
10. Harvey RJ, Lund VJ. Biofilms and chronic rhinosinusitis: systematic review of evidence, current concepts and directions for research. *Rhinology*. 2007;45:3-13.
11. Krouse JH. Allergy and Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngologic Clinic North America Elsevier Inc.*, 2005;38:1257-1266.

Corresponding author

Ababii Polina, M. D., Ph. D., Associate Professor
 Department of Otorhinolaryngology
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
 2, V. Alecsandri Street, Chisinau
 Republic of Moldova
 Telephone: +37322 728107
 E-mail: p_ababii@yahoo.com

Manuscript received February 16, 2010;
 revised April 04, 2011

REVIEW ARTICLES

Restenoza coronariană și semnificația unor factori cauzali

I. Popovici

Departamentul Cardiologie Intervențională, Institutul de Cardiologie, Chișinău

Restenosis and the Significance of Some Causing Factors

The concept of restenosis is discussed concerning the definition, incidence, mechanisms and possibilities of its prevention and attenuation. Histological and functional restenosis is defined as well as the distinct arrangements of restenosis evolution after angioplasty without stent or with stent implantation are underlined. The main mechanisms of restenosis development due to bare metal stent or drug eluting stent utilization are emphasized. A special aspect is referred to molecular mechanisms of restenosis linked to inflammation, diabetes mellitus, genetic risk factors, endothelial dysfunction, immune-allergic response. Thrombosis as an independent causal factor of restenosis is analyzed since mechanical alteration of the vessel being evoking the role of grow factors and cytokines in the neointimal proliferation associated with smooth myocytes migration.

Key words: restenosis, angioplasty, drug eluting stent.

Коронарный рестеноз и значение некоторых причинных факторов

Дискутируются некоторые концептуальные аспекты рестеноза, связанные с определением, частотой и механизмами развития, а также с возможностями его предупреждения. Даны гистологическое и функциональное определения рестеноза, характеризованы различия в его развитии при баллонной и ангиопластике с применением стентов. Рассмотрены главные молекулярные механизмы рестеноза при ангиопластике с применением металлических стентов или стентов с лекарственным покрытием, связанные с воспалением, сахарным диабетом, генетическими факторами риска, эндотелиальной дисфункцией, иммунно-аллергическим ответом. Анализирован тромбоз как самостоятельный фактор рестеноза, а также роль факторов роста цитокинов в пролиферации неоинтимы, ассоциированной с миграцией гладких миоцитов.

Ключевые слова: рестеноз, ангиопластика, стент с лекарственным покрытием.

Restenoza arterei este considerată o patologie care survine în urma manevrelor intervenționale asupra acesteia și prin impactul său constituie o problemă de fond a chirurgiei endovasculare. Histologic, restenoza aparentă pe locul unde s-a acționat prin dilatarea arterei cu balon se caracterizează prin proliferarea manifestă a neointimei, care în timp duce la îngustarea considerabilă a lumenului vascular în detrimentul circulației adecvate a sângelui. Evenimentul produs în cord se suspectează clinic, de regulă, în cadrul acuzelor inerente sindromului coronarian acut, în 10% din cazuri, infarctul miocardic acut fiind forma de prezentare, care evoluează după circa 4-6 luni de zile de la angioplastia transcutană. Potrivit rezultatelor obținute în cadrul trialului PRESTO, evoluția clinică a sindromului coronarian acut pe fundalul restenozei este asociată cu o incidență sporită a efectelor cardiovasculare adverse [1].

Au fost propuse mai multe definiții pentru termenul de restenoză. Cel mai frecvent utilizat indice de restenoză se consideră îngustarea lumenului arterial cu peste 50%, determinată prin angiografia reluată după 5-6 luni postdilatare cu balon. Restenoza este o complicație frecventă, care generează suferințe umane și cheltuieli economice considerabile. Conform mai multor relatări lansate în acest sens incidența restenozei coronariene se semnalează la cote cuprinse între 10 și 50%. Aceasta justifică demersurile multiple și susținute ale savanților în domeniu pentru prevenirea și tratamentul restenozei, care la rândul-le sunt de neconceput fără cunoașterea factorilor și a mecanismului ce o determină.

Mecanismul restenozei aparente după angioplastia cu balon include în principal trei factori - supraextensia, formarea neointimei și remodelarea cronică a peretelui vascular. Acesta este bine studiat, în special odată cu implementarea examenelor seriate prin tehnica de ecografie intravasculară („*intravascular ultrasound*”, IVUS). Studiile în care s-a utilizat metoda IVUS au evidențiat mecanisme importante ale restenozei postangioplastice cu balon, printre care se consemnează oportunitatea proliferării neointimale, confirmată și prin examenul morfofopatologic. Astfel la circa 6 luni după angioplastia prin balon îngustarea lumenului vasului operat s-a definit în linii mari de remodelarea negativă a vasului, determinată de constrângerea lui cât și de creșterea semnificativă, dar nepredominantă, a volumului plăcii. Se apreciază, totuși, că îngustarea lumenului vascular este definită în proporție de 75% de remodelarea lui negativă și doar în proporție de 25% aceasta survine prin creșterea plăcii ca proliferare neointimală.

Soluționarea restenozei cu implantarea de stent metalic reduce semnificativ atât regresia, cât și remodelarea lumenului vascular, dar în schimb apar, și cu destulă frecvență, restenozele intrastent. Examinând imaginile angiografice ale 288 de restenoze în stent la 245 de bolnavi, cărora li s-au implantat stenturi matriceale (Palmaz-Schatz), R. Mehran și colab. [2] au realizat tuturor acestora ultrasonografia endovasculară în completarea coronarografiei, iar în conformitate cu nivelul de localizare a leziunii au fost delimitate următoarele clase de restenoză:

1. **Clasa I** – restenoză focală. Leziune de distanța de 10 mm, situată în segmentul interior al stentului, mai proximal sau mai distal, sau combinații ale acestor sedii.
2. **Clasa II** – restenoză difuză. Afectare pe o distanță de

peste 10 mm, limitată la lungimea stentului, fără a deborda marginile acestuia.

3. **Clasa III** – restenoză difuz-proliferativă pe o distanță de peste 10 mm, debordând limitele stentului.

4. **Clasa IV** – restenoză în stent cu ocluzia totală a vasului. Leziunile au determinat un circuit cu gradația TIMI 0.

Pentru prevenirea sau stoparea proliferării neointimale, adică a procesului de restenoză intrastent au fost implementate *eluting*-stenturile, care conțin și elimină continuu diferite remedii (i.e. Drug Eluting Stent), primele rezultate de aplicare a cărora au fost raportate în urma studiului RAVEL în anul 2001, la Congresul SEC de la Stockholm. Astfel, s-a anunțat că după aplicarea acestor tipuri de stent restenoza nu se dezvoltă pe parcursul a 6 luni, adică rata restenozei intrastent determinată angiografic a fost de 0%, comparativ cu rata restenozei de 26% atestată la pacienții cărora li s-au implantat stenturi metalice. Însă la scurt timp studiile TAXUS II și SIRIUS, în care a fost inclus un număr diferit de indivizi, cărora li s-au aplicat stenturi acoperite cu Sirolimus sau Paclitaxel, nu au confirmat rezultatele studiului RAVEL, adică absența restenozei. Prin urmare problema restenozei intrastent și a sechelelor ei a rămas la apel și a declanșat numeroase studii clinico-experimentale de evaluare a mecanismelor iminente și a posibilităților de prevenire a acesteia.

Câțiva ani mai târziu, când în lume se implantase milioane de *eluting*-stenturi, viitorul acestora nu se mai prezenta atât de promițător. Experiența a arătat că succesul utilizării lor are și un reverso sever: în schimbul restenozelor, care mai rar prezintă și pericole vitale, au venit trombozele de stent, care duc adesea la deces sau infarct de miocard și necesită angioplastie sau șuntare coronariană în regim de urgență.

Se disting tromboze precoce și tromboze tardive. Cele imediate se pot anticipa prin revascularizare, de regulă cu implantare de stent, la care ulterior se suplimentează medicația antitrombotică, reușind diminuarea riscului obliterativ până la limita de 1%. Trombozele tardive intrastent survin adesea din cauza sistării terapiei antitrombotice și atunci cea mai simplă tactică care se impune este cea a prelungirii tratamentului antiplachetar. Evidențele obținute demonstrează că activarea procesului de tromboză demarează în chiar primele minute de la implantarea stentului, platoul intensității maxime fiind stabilit pe perioada de 24-48 de ore.

În studiul SIRIUS, care a inclus bolnavi de diabet zaharat, pacienți cu leziuni ateromatoase pe lungimi mari de arteră coronariană și cu leziuni vasculare multifocale, nu au mai fost relevante avantaje atât de pregnante caracteristice *eluting*-stenturilor.

Următoarele avertismente asupra complicațiilor posibile au fost aduse în urma cercetării BASKET-LATE, vizând 746 de pacienți cărora li s-au implantat *eluting*-stenturi și stenturi neacoperite și cărora după 6 luni li s-a sistat dubla terapie antitrombotică. Astfel, frecvența deceselor cardiace sau a infarctului miocardic nonfatal a fost mai mare printre pacienții cu *eluting*-stenturi, decât la cei cu stenturi neacoperite (4,9% contra a 1,3%, $p = 1$). Specialiștii au dedus din aceste evidențe, că complicațiile respective sunt mai curând legate de trombozele tardive sau de infarctul miocardic.

Rezultatele prezentate de cele 4 studii SIRIUS și 4 Taxus vin să prezinte probe care atestă că aplicarea *eluting*-stenturilor comportă un risc trombotic mai accentuat, în primii trei ani de la implantare, decât stenturile neacoperite.

În studiul realizat de M. Joner (2006) compararea rezultatelor examenelor necropsice efectuate la 23 de pacienți cu *eluting*-stenturi, implantate cu peste 30 de zile în urmă și la alți 25 de pacienți care au sucombat după ce li s-au implantat stenturi neacoperite indică asupra faptului, că la bolnavii cu *eluting*-stenturi mai anevoios se produce cicatrizarea leziunii vasculare, pe care se atestă depozitii persistente de fibrină și o endotelizare mult atenuată a suprafeței stentului.

Cercetările raportate sugerează concluzia, că trombozele de stent pot fi provocate de reendotelizarea latentă sau chiar absentă. Este vehiculată opinia care impune cicatrizarea lentă a endoteliului drept o problemă majoră a restenozei. Inițial aceste diferențe de calitate a stentului sunt neimportante, dar după numai 14 zile postintervenție se pot detecta celule musculare netede (CMN) pe stenturile neacoperite, ceea ce nu se produce pe *eluting*-stenturi. Această temporizare se datorează în parte și remediilor farmacologice eliberate de stent, care sunt nespecifice față de celulele musculare netede, dar care previn endotelizarea suprafeței stentului. Se pare că însăși polimerii *eluting*-stentului provoacă inflamația cronică, care încetinește epitelizarea.

O serie de exploratori în domeniu consideră că aplicarea *eluting*-stenturilor de primă generație trebuie să se limiteze doar la pacienții din grupurile de risc pentru dezvoltarea restenozei intrastent. Aceștia ar fi în primul rând bolnavii cu diabet zaharat, cu leziuni vasculare multiple, precum și cu alterarea arterelor de calibrul mic, apoi și persoanele tinere cu angină pectorală „de novo” pe fundalul unei leziuni monovasculare.

Din cele relatate reiese, că proliferarea neointimală este mecanismul de esență al restenozei intrastent și atunci, în tentativa de a controla acest proces, se impune cunoașterea și, eventual, descifrarea în cele mai mici detalii a mecanismelor celulare și moleculare care determină parametrii procesului de proliferare, precum și a factorilor ce o influențează.

Mecanismul molecular al restenozei

În linii mari vorbind, mecanismul restenozei intrastent se apreciază ca fiind răspunsul local la implantarea stentului, reacție care inițiază de fapt fenomenul restenozei. Procesul restenozei presupune concursul activ al câtorva fenomene firești ce declanșează postintervențional inflamația, migrarea celulelor musculare netede, proliferarea acestora și formarea de matrice extracelulară. S-a demonstrat că, practic la fiecare pacient are loc reacția de răspuns la lezarea peretelui arterial, deaceia pentru evaluarea restenozei în populațiile masive de pacienți se aplică indicatorii frecvenței cumulative de distribuire a variabilelor diametrului arterial minim sau procentul de stenoză a diametrului arterial.

Actualmente se coroborează următoarea interpretare a mecanismului de producere a restenozei. Traumatizarea peretelui arterial în timpul manevrei de dilatare provoacă lezarea endoteliului, ruperea membranei ce delimitează intima de medie și, uneori, lezarea stratului muscular al arterei. Descuamarea endoteliului și denudarea membranei bazale

provoacă mobilizarea trombocitelor și activarea lor la locul de alterare și în sectoarele adiacente de perete vascular. Deja după 20 sec trombocitele și leucocitele aderă la stratul subendotelial denudat. De altfel s-a consemnat că cu cât mai profundă este leziunea vasculară, cu atât mai frecvente sunt agregatele plachetare, care ajung să se aștearnă în mai multe straturi de trombocite [3]. Deja la a 10-a minută după deendotelizare se atinge densitatea numerică maximă a trombocitelor, nivel care va persista până la 24 de ore. Activarea în continuare a trombocitelor după contactul cu media produce agregarea acestora și formarea respectivă a trombului. În timpul procesului de agregare a trombocitelor se eliberează celule moleculare de semnalizare, care vor induce expresia receptorilor de pe suprafața celulară, aceștia urmând să se lege cu celulele inflamatorii circulante - factori de creștere și interleuchine, care la rândul-le activează proliferarea celulară. În acest proces se implică următorii factori de creștere: factorul de creștere a trombocitelor (FCT), care transformă factorul de creștere - β (TFR- β) și cele trei izoforme ale acestuia: β_1 , β_2 , β_3 , factorul de creștere a fibroblaștilor (FCF), factorul de creștere epidermală (FCE), factorul pseudoinsulinic de creștere (FCPI), precum și alți factori.

Semnificația fiziopatologică a diferitor mesageri și factori implicați în patogenia restenozei este reflectată în tab. 1.

Înșiși factorii de creștere persistă în formă activă un timp extrem de scurt. Perioada de semiviată a formei active a factorului de transformare și creștere beta (TGF- β) determinată *in vivo* în plasmă, constituie doar $2,7 \pm 0,4$ min. Această formă de TGF- β în cursul primelor 30 min se leagă cu receptorii membranari ai CMN, inclavându-se în interiorul celulei, căreia îi va transmite un semnal mitogenetic. Receptorii liberi ai TGF- β de pe suprafața miocitelor netede coronariene sunt blocați în acest interval și celula devine nonreceptivă pentru semnalele emise în continuare către citochină. Un detaliu esențial pentru interpretarea procesului de migrare și proliferare a celulelor endoteliale și a CMN este faptul că toți factorii de creștere posedă capacitatea de reacții încrucișate de conjugare.

Coordonarea în timp și spațiu a creșterii țesuturilor organismului în conformitate cu etapele ontogenetice se poate asigura anume prin așezarea unei anumite proporții de inhibitori și stimulatori ai proliferării celulare, precum și prin existența unei anumite sensibilități celulare la influențele exercitate de aceștia. Prin urmare, chiar atunci când se acționează asupra unui sau doi factori de creștere se poate atinge efectul pozitiv de suprimare a migrației și proliferării celulelor musculare netede.

Migrarea CMN se produce prin membrana elastică internă lezată către lumenul arterial. Inflamația aseptică care se produce pe locul leziunii vasculare, provoacă activarea macrofagilor, care se expun transformării, urmând să producă o matrice extracelulară și să prolifereze împreună cu miocitele netede în sensul lumenului vascular.

De menționat și un alt factor care se dezvoltă și intervine în paralel. Leziunea mecanică a arterei în timpul dilatării activează sistemul renină-angiotensină și favorizează eliberarea de angiotensină II (Ang II), care se implică activ în procesul de citogeneză. Există o concepție acceptată cum că descuamarea

parțială a endoteliului sub acțiunea Ang II poate fi reversibilă, iar antagoniștii receptorilor AT₁ pot preveni remodelarea patologică a peretelui vascular. S-a stabilit că restabilirea integrității peretelui arterial se inițiază în primele 48 de ore după traumatizare. Către acest moment în preparatele citologice din sectoarele de perete vascular lezat se pot remarca deja CMN în proces de proliferare și migrare. După 2 săptămâni de la inițierea proceselor de specificare și până la a 5-6-a lună de transformare a țesuturilor peretelui vascular are loc procesul de substituie a matricei extracelulare, eliberată de către macrofage și CMN, cu fibre de colagen și elastină. Aceasta rezultă cu remodelarea lumenului arterial, precum și cu diminuarea (sau lipsa creșterii compensatorii) parametrilor dinamici ai vasului. Utilizarea *eluting*-stenturilor a redus considerabil frecvența restenozelor coronariene, deși au rămas pe agendă problemele legate de proliferarea neointimei și trombozele tardive.

Dezvoltarea restenozei este favorizată, însă, și de multe alte circumstanțe, dintre care cele mai importante ar fi caracterile maladiei de fundal: diabetul, angina instabilă, infarctul miocardic acut, restenoza arterei anterioară procedurii de angioplastie ș.a. Îngustarea repetată a vasului apare cel mai frecvent pe capătul proximal al ramului anterior interventricular al arterei coronare stângi, pe arterele de diametru mic, în ocluzia completă a arterei și în stenoza primară prelungită. Se cere a fi luată în calcul și maniera de realizare a angioplastiei transcutane (procentul înalt de restenoză reziduală după dilatarea cu balon, precum și diametrul mic al vasului.

În linii mari vorbind, restenoza intrastent, care survine după utilizarea stenturilor metalice sau a *eluting*-stenturilor implică 3 premise: **procedurale, parametrii calitativi ai instrumentarului** (ghidaj, stent, medicamente etc.) și, desigur, cele ce țin de **particularitățile clinice ale pacientului** (maladia de fond, factorii de risc, situația clinică, etc.).

Cu referire la premisele de procedură, constatăm că rezultatele studiilor prin utilizarea IVUS au demonstrat existența unor

inadvertențe mecanice sau acoperirea incompletă a leziunii, care pot condiționa restenoza intrastent. O ajustare mai adecvată a stentului cu leziunea vasului este posibilă prin IVUS.

O analiză prospectivă individualizează incidența mare a fracturilor de stent la pacienții cu restenoză, aceasta fiind notată la cote de până la 40%. Printre alți factori care se corelează cu riscul restenozei se consideră și presiunea de umflare a balonului de expandare. Un alt moment care se implică în suportul cauzativ al restenozei ar fi disrupția polimerului, spontană sau prin manipulare eronată, moment în care survine și denudarea totală sau uniformă a stentului cu polimer, ceea ce duce la eluția neadecvată a medicamentului. Tipul polimerului poate și el influența frecvența restenozei și a trombozelor. Către polimerii *eluting*-stenturilor sunt adresate o serie de exigențe la conotația efectului antiinflamator, imunomodulator, de inhibiție a migrației celulare (în primul rând a CMN), antiproliferativ și de stimulare a reendotelizării. De asemenea este importantă doza și viteza distribuției locale. Totodată, un interes aparte prezintă natura carierului polimerului, care nu trebuie să amorseze tromboza, alergia, inactivarea polimerului etc.

În studiile Taxus II și SIRIUS se analizează restenoza în cadrul aplicării *eluting*-stenturilor, care sunt localizate marginal, mai exact la nivelul de acoperire incompletă a leziunii și *shifting*-ul țesutului în timpul implantării, care este un predictor independent al restenozei intrastent.

Proliferarea neointimală masivă poate fi incitată și prin supraîntinderea vasului, prin leziunile intimei asociate cu ruptura laminei elastice interne a vasului, în timp ce se utilizează IVUS.

Cel de-al doilea bloc de premise (cauze) care pot condiționa apariția restenozei intrastent derivă din parametrii instrumentelor utilizate: instrumentarul de ghidare spre locul de implant, parametrii inadecvați ai stentului, proprietățile medicamentului de eluție.

Tabelul 1

Factorii antrenați în procesul de restenoză ce apare după angiografia transcutană

Factorul	Efectul
Leucocite, granulocite • Factorii de creștere (PDGF, bFGF, FGF-α; TGF-β) • Leucotriene • Factorul de creștere (PDGF) Trombocitele sângelui periferic/trombocite trombasociate • Factorul de creștere (TGF-β1)	• Proliferarea CMN, stimularea excreției CMN dependente de proteine ale matricei extracelulare • Vasoconstricția • Agregarea trombocitară
• Serotonina • Serotonina, ADP (cofactorul trombinic) • Factorul de creștere (PDGF) • Tromboxanul A2	• Stimularea excreției CMN-dependente de proteine ale matricei extracelulare (colagen, proteoglicani) și inițierea procesului de migrare a CMN • Migrația CMN • Vasoconstricția • Agregarea trombocitară • Activarea leucocitelor, stimularea secreției de leucotriene, vasoconstricția, efectele de proagregare • Efecte antiagregative, vasodilatative
• Prostaciolina Traumatismul vascular/proliferarea celulelor endoteliale	• Proliferarea CMN • Inhibarea vasodilatării
• Factorul de creștere (bFGF) • Diminuarea oxidului nitric • Factorii de creștere (bFGF, PDGF cofactor analogic angiotenzinei II) • Factorul de creștere (TGF-β) • Creșterea presiunii intravasculare locale și dilatarea peretelui vascular	• Proliferarea CMN • Stimularea excreției CMN-dependente de proteine ale matricei extracelulare • Activizarea proceselor de proliferare și migrațiune a CMN, creșterea sintezei de DNA, a <i>releasing</i> -factorilor de creștere

Astfel în cadrul unei analize comparative, efectuate prin intermediul trialurilor RDI s-a demonstrat că rata restenozei depinde de tipul *eluting*-stenturilor [4]. Rata restenozei, conform diverselor trialuri randomizate ISAR – STERIO1 este determinată și de grosimea stentului, geometria lui, de acoperirea și omogenitatea eliminării sau difuzării medicamentului din stent. Importă și proprietățile substanței de acoperire a stentului. Se examinează impactul unor asemenea factori ca eforturile și tensiunea din peretele vasului, gradul de siguranță extensivă radială și longitudinală a stentului, rigiditatea structurilor stentului, prolabarea țesutului vascular sau proeminențele dintre celulele stentului.

Contribuția medicamentului în prevenirea restenozei trebuie privită reieșind din patogenia restenozei, din mecanismul și ținta de acțiune a medicamentului aplicat pe stent. O abordare rațională prevede și creșterea rezistenței locale a sistemului de control al proliferării celulare și apoptozei, care urmează să diminueze intensitatea reacției inflamatorii sistemice la implantarea stentului. Interpretarea în profunzime a proceselor restenozei a sugerat testarea diferitor grupuri și clase de medicamente, ținta cărora ar fi diversele căi de inițiere și evoluție a restenozei, adică acțiunea asupra mecanismului patogenic. Astfel se aplică antiinflamatoare/imunomodulatoare; antiproliferative; inhibitori ai migrării celulare; promotori ai reendotelizării, precum și agenți ce combină aceste acțiuni (medicamente combinate).

Utilizarea locală a medicamentului eliminat dozat de către stent este foarte justificată, deoarece acțiunea acestuia se reduce strict la peretele vascular. Cinetica de eluție și dozarea remediei sunt extrem de importante, astfel ca după cel puțin 3 săptămâni după implantarea stentului să se poată reuși blocarea cascadei de reacții biologice care conduc la restenoză. Dar aceasta face ca doza de preparat pentru distribuție locală să fie previzibilă, ca de altfel și concentrația acestuia în perimetrul stentului. Medicamentul utilizat va trebui să posede un spectru cât mai larg de acțiune și să aibă un profil complex de inofensivitate locală și sistemică.

Sunt importante și calitățile structurale și reactive ale materialului de confecționare a transportatorului (cărăușului) de medicament. Deaceia s-au luat în calcul mai mulți parametri calitativi și operaționali pe care îi deține acesta:

- să fie antiinflamator, antiproliferativ, atrombogenic, antialergic, cu proprietăți de vindecare;
- important este și ca eluția medicamentului să fie predictibilă ca doză, viteză și durată, iar cărăușul și materialul de confecționare a acestuia să nu altereze activitatea medicamentului;
- învelirea cu fosforilcoline biodegradabile sau stenturi cu micropori, cu rezervoare etc.

O altă modalitate de a evita complicațiile ar fi utilizarea substanțelor de acoperire a stentului care să fie compatibile biologic cu țesutul uman și care să favorizeze vindecarea peretelui vascular. Un alt succes al tehnologiilor de acest gen se consideră stenturile biodegradabile (biorezorbitive), dar avantajele și limitările acestora sunt probleme ce-și caută încă soluția.

Se poate conchide pentru eficiența preventivă a diferitor remedii eliminate local că importă atât doza, cât și cinetica

eluting-ului, care și ele la rândul-le sunt influențate de caracterul leziunii, particularitățile pacientului, platforma stentului și prezența polimerului.

Impactul particularităților individuale (clinice) ale pacientului

Statutul de diabetic (în special dependent de insulină), dacă nu coexistă și alți factori de risc cardiovascular, este asociat cu restenoza ce poate surveni atât după angioplastia cu balon, cât și după implantul de stent metalic sau *eluting*-stenturi, fiind definită de disfuncția endotelială, dereglarea factorilor de creștere, agresivitatea plachetară și insulinorezistență. La diabetici proliferarea neointimală este diversă în funcție de tipul I, tipul II de insulinorezistență. Bolnavii diabetici, în special cei ce urmează insulină au, comparativ cu non diabeticii o reacție diminuată la agenții antitrombotici, inclusiv la clopidogrel. Cum să fie diminuate riscurile definite de reacția imprevizibilă la antiplachetare și cum să se eficientizeze terapia antitrombotică – acestea sunt niște aspecte care se cercetează minuțios.

La pacienții cu DZ tipul II, rata restenozei intrastent a fost semnificativ mai înaltă și se corelează autentic cu elevarea nivelului seric al lipoproteinei (a), iar fenotipul apo-(a), se estimează drept un predictor al restenozei [5]. Rata restenozei la pacienții cu DZ pe perioada de 5 luni de urmărire postimplant, stabilită de M. Kitoga și colab. (2008), este de circa 11%, aceasta fiind dependentă de sexul masculin, diametrul stentului și nu a fost influențată de medicamentul aplicat cu scop de reglare a procesului protrombotic și proinflamator: sirolimus sau paclitaxel [6].

O metaanaliză ce avea ca scop testarea comparată a *eluting*-stenturilor cu cele neacoperite a relevat faptul, că la bolnavii cu diabet ca și la cei non diabetici *eluting*-stenturile (în special cele ce eluează Sirolimus) sunt preferabile stenturilor neacoperite. Studiul randomizat SCORPIUS, care s-a realizat doar pe bolnavii diabetici a relevat că după aplicarea *eluting*-stenturilor, apare mai rar necesitatea procedurii de revascularizare și de manevra stent în stent.

Sindromul coronarian acut este de asemenea o situație clinică care poate favoriza procesul de restenoză prin statutul inflamator, activarea colagenului, disfuncția endotelială și remodelarea *per se* a arterelor coronariene.

Reactivitatea imună periclitată, asociată cu infiltrarea celulelor sangvine de asemenea se impune drept un factor cauzal al restenozei.

Inflamația circumferențiară granulomatoasă este repercusiunea unui răspuns imun alergic exagerat, care implică acțiunea macrofagilor, limfocitelor, eozinofilelor și a granulocitelor. Infiltrarea acestor celule în spațiul subendotelial determină formarea fibrinei și depozitarea acestei proteine în structura neointimii, precum și în media musculară, fapt ce rezultă în micșorarea complianței coronariene [7, 8]. De menționat că creșterea nivelului circulant al anticorpilor către Heat-Shock-Protein-27, markerul răspunsului imun-alergic, se constată deja după 24 de ore de la momentul implantării stentului și se corelează pozitiv cu majorarea conținutului sanguin al proteinei C reactive, markerul inflamației, disfuncției endoteliale și trombozei intrastent [9]. La această

conotație se anunță important efectul benefic antiinflamator și imunosupresor al glucocorticoizilor asupra ratei restenozei [10]. S. Kang și colab. (2011) au demonstrat că nu numai dimensiunea stentului, dar și activitatea procesului imunoalergic și inflamator determină tempoul și gradul de evoluție a restenozei intrastent [11].

Printre premisele ce țin de pacient sunt de consemnat **factorii genetici** – moment sugerat de distribuția biomodală a procesului restenotic de recurență la diferiți pacienți, prevalența mică a restenozei în China. În acest sens au fost analizate ca implicare o serie de polimorfisme genetice.

Mai multe studii au demonstrat evidențe clare referitor la importanța diagnostică și prognostică a markerilor genetici în restenoză.

Pe un lot de 730 de pacienți expuși angioplastiei cu balon H. Horibe și colab. (2004) au constatat prezența restenozei în circa 36% cazuri [12]. La pacienții cu RIS s-au individualizat diferite tipuri de polimorfism genetic, printre care merită atenție gena NADH/NADPH-oxidazei, gena de control a trombomodulinei, iar la femei în special gena de sinteză a proteinei ce leagă acizii grași. Polimorfismul acestor gene s-a asociat cu hipercolesterolemia, hiperuricemia, diabetul zaharat și hipertensiunea arterială. Autorii au demonstrat de asemenea că impactul polimorfismului genetic asupra riscului restenozei se manifestă independent de acțiunea factorilor de risc pentru afecțiunile coronariene. M. Oguri și colab. (2007) au demonstrat corelarea semnificativă a polimorfismului genei pentru sinteza colagenazei-MMP9, enzima matricei extracelulare [13]. Potrivit datelor relatate de către W. Koch și colab (2001) polimorfismul genei față de markerul CD18 al leucocitelor, dimpotrivă, se asociază cu reducerea riscului la restenoză intrastent [14]. Observațiile publicate recent de către E. Miranda-Malpica și colab. (2008) confirmă polimorfismul genei IL-1B drept un marker genetic al riscului de RIS, fapt ce vine în acord cu conceptul ce vizează rolul citokinelor în răspunsul inflamator ce declanșează modificări propice evoluției restenozei [15]. Polimorfismul genei HO-1 (heme-oxigenaza-1) este decelat a fi în corelare concludentă cu dezvoltarea restenozei, întrucât se manifestă prin diminuarea cantitativă a oxidului de carbon, care are efect antiproliferativ și antiinflamator [16]. Polimorfismul genei markerului proinflamator de bază, TNF-alpha este validat pertinent în cadrul evoluției RIS, iar polimorfismul genei IL-10, markerul antinflamator, din contra, se impune prin reducerea riscului de restenoză intrastent [17]. Polimorfismul genei receptorului chemokinic de recrutare a leucocitelor în zona de leziune coronariană (Fractalkine), condiționează un risc sporit de RIS pe fundalul activării răspunsului inflamator [18]. Polimorfismul genei ce reglează expresia ECA se corelează veritabil cu rata restenozei intrastent, fapt ce confirmă rolul Ang II în procesul de formare și proliferare a neointimii [19]. Defectul genetic al sintezei unui factor important de control al proliferării miocitelor netede vasculare și a leucocitelor – inhibitorul p27-kip-1 – se manifestă prin creșterea considerabilă a riscului restenozei intrastent, iar la pacienții cu polimorfismul genei respective, dimpotrivă, acesta se anunță la cote diminuate [20].

De menționat rolul aparte al factorilor inflamatori în mecanismul restenozei. Procesul inflamator care apare în perimetrul stentului are mai multe cauze, adică atât pe cele ce țin de reactivitatea terenului organic, de proprietățile instrumentarului și medicamentelor livrate, de calitatea executării procedurii (deci de abilitatea operatorului), cât și de o serie de alți factori, inclusiv necunoscuți.

Deja la 10-15 min după implantul de stent se remarcă primele semne ale reacției inflamatorii locale – activarea leucocitelor. Cercetarea țesuturilor prelevate din segmentul restenozat în timpul examenului necropsic a confirmat prezența componentei inflamatorii în reacția arterială la prezența stentului, care denotă relația dintre lezarea mediei, inflamație și restenoza survenită. Observațiile respective se confirmă de rezultatele experimentelor pe animale, la care prin administrarea de antiinflamatoare pentru blocarea reacției inflamatorii generate de lezarea vasului dilatat cu balonul se reușea diminuarea îngroșării neointimale tardive. Lansarea masivă locală de celule inflamatorii, indusă de implantarea stentului, declanșează reacția inflamatorie de sistem care intervine deja la câteva ore postimplant. Dar pentru dezvoltarea restenozei importă intensitatea și persistența reacției inflamatorii locale, precum și intensitatea și durata reacției inflamatorii sistemice, care la rândul-i poate potența efectele inflamației locale.

Prin urmare, se poate conchide că inflamația și contribuția acesteia la proliferarea neointimală și restenoză se relaționează cu magnitudinea și persistența inflamației. Nivelurile circulante ale markerilor proinflamatori (citochinele, proteina C reactivă) se corelează cu riscul și severitatea restenozei, iar eficacitatea *eluting*-stenturilor este strâns dependentă de efectul antiinflamator al remediei livrat.

Rezumăm prin a afirma că, indiferent de succesele realizate în descifrarea anumitor verigi ce concură la reobturarea vasului stentat, posibilitatea de a corobora întreg blocul de factori ce concură și de a prezice riscul de restenoză este o sarcină greu de realizat la cei mai mulți dintre pacienți.

Bibliografie

1. Assali A. Acute coronary syndrome may occur with in-stent restenosis and is associated with adverse outcomes (the PRESTO trial). *Am J Cardiol.* 2006;98(6):729-733.
2. Mehran R. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation.* 1999;100:1872-1878.
3. Luscher T, Steffel J, Eberli F, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2007;115:1051-1058.
4. Kandzari D, Leon W, Turco M, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stent in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2440-2447.
5. Gazzaruso C, Garzanitib A, Falconec C, et al. Lipoprotein (a), apolipoprotein (a) polymorphism and restenosis after intracoronary stent placement in Type 2 diabetic patients. *J of Diabetes and its Complications.* 2003;17(3):135-140.
6. Kitoga M, Pasquet A, Preumont V, et al. Coronary in-stent restenosis in diabetic patients after implantation of sirolimus or paclitaxel drug-eluting coronary stents. *Diabetes and Metabolism.* 2008;34(1):62-67.
7. Moohebat M, Falsoleiman H, Dehghani M, et al. Serum inflammatory and immune marker response after bare-metal or drug-eluting stent implantation following percutaneous coronary intervention. *Angiology.* 2011;62(2):184-190.
8. Wilson G, Nakazawa G, Schwartz R, et al. Comparison of inflammatory response after implantation of sirolimus and paclitaxel eluting stents in

- porcine coronary arteries. *Circulation*. 2009;120:141-149.
9. Niccoli G, Montone R, Ferrante G, et al. The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(22):1783-1793.
 10. Jimenez-Valero S, Moreno R, Sanchez-Recalde A, et al. Review: Avoiding restenosis: is there a role for glucocorticoids in the drug-eluting stent era? *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2008;2(3):137-146.
 11. Kang S, Mintz G, Park D, et al. Mechanisms of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation: intravascular ultrasound analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(1):9-14.
 12. Horibe H, Yamada Y, Ichihara S, et al. Genetic risk for restenosis after coronary ballon angioplasty. *Atherosclerosis*. 2004;174(1):181-187.
 13. Oguri M, Kato K, Hibino T, et al. Genetic risk for restenosis after coronary stenting. *Atherosclerosis*. 2007;194(2):e172-e178.
 14. Koch W, Böttiger C, Mehilli J, et al. Association of a CD18 gene polymorphism with a reduced risk of restenosis after coronary stenting. *The American Journal of Cardiology*. 2001;88(10):1120-1124.
 15. Miranda-Malpica E, Martínez-Ríos M, Fragoso J, et al. The interleukin 1B-511 polymorphism is associated with the risk of developing restenosis after coronary stenting in Mexican patients. *Human Immunology*. 2008;69(2):116-121.
 16. Gulesserian T, Wenzel C, Endler G, et al. Clinical restenosis after coronary stent implantation is associated with the heme oxygenase-1 gene promoter polymorphism and the heme oxygenase-1 +99G/C variant. *Clinical Chemistry*. 2005;51(9):1661-1665.
 17. Martínez-Ríos M, Peña-Duque M, Fragoso J, et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 10 promoter polymorphisms in Mexican patients with restenosis after coronary stenting. *Biochemical Genetics*. 2009;47(9-10):707-716.
 18. Niessner A, Wagner O, Wojta J, et al. Fractalkine receptor polymorphisms V249I and T280M as genetic risk factor for restenosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2005;94(6):1251-1256.
 19. Gürlek A, Güleç S, Karabulut H, et al. Relation between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene and restenosis after coronary stenting. *J of Cardiovascular Risk*. 2000;7(6):403-407.
 20. Van Tiel M, Bonta P, Rittersma S, et al. P27kip1-838C. A single nucleotide polymorphism is associated with restenosis risk after coronary stenting and modulates p27kip1 promoter activity. *Circulation*. 2009;120(8):669-676.

Corresponding author
Popovici Ion, M. D., Ph. D., Associate Researcher
 Department of Interventional Cardiology
 Institute of Cardiology
 20/1, N. Testemitanu Street
 Chisinau, Republic of Moldova
 Telephone: +37322 727511
 E-mail: ipopovici@mail.ru

Manuscript received February 21, 2011; revised April 04, 2011

CLINICAL CASES

Dislocarea atlanto-axială ireductibilă. Tratament în două etape prin abord direct endoscopic transoral și stabilizare posterioară internă

A. Bodi, I. Gherman, I. Dacin, M. Jardan

Catedra Neurochirurgie, USMF „Nicolae Testemitanu”
 Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

Irreducible Anterior Atlantoaxial Dislocation. Two-Stage Treatment via Direct Transoral Endoscopic Approach and Posterior Internal Stabilization

Irreducible atlanto-axial dislocation with ventral spinal cord compression is difficult to treat. Traction is not uniformly successful at either reducing the dislocation or decompressing the spinal cord. Direct anterior decompression of the spinal cord may be necessary, in addition to the need for surgical stabilization of the upper cervical spine. Numerous methods have been described for surgical stabilization following transoral decompression, which generally require a second-stage posterior instrumentation and fusion procedure. Complication rates remain noteworthy for any of these strategies.

Key words: atlantoaxial dislocation, internal fixation, transoral, subluxation.

Передняя атлanto-аксиальная дислокация. Двухэтапное лечение посредством трансфарингеального эндоскопического доступа с последующим окципитоспондилодезом

Атлanto-аксиальные дислокации – травматические смещения между атлантом и аксисом, делятся на передние, задние и боковые. Передние дислокации атланта, в свою очередь, подразделяются на чреззубовидные и чрезлигаментарные. Учитывая частое несрастание таких переломов и опасность вторичных смещений атланта, в последнее время многие отдают предпочтение оперативному вправлению вывиха с последующим окципитоспондилодезом или атлanto-аксиальным спондилодезом. Во многих случаях наблюдается надобность прямой передней декомпрессии посредством трансфарингеального доступа и стабилизации верхнего отдела позвоночника. Вне зависимости от выбранного типа лечения, вероятность осложнений остается высокой.

Ключевые слова: атлanto-аксиальная дислокация, окципитоспондилодез, трансфарингеальный, спондилодез, чреззубовидный вывих.