

Evaluarea markerilor inflamației în restenoza intra-stent

L. Ciobanu, I. Popovici, V. Cobet*, V. Ivanov, S. Costin

Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”
20, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: valcobe@mail.ru. Manuscript received June 19, 2012; revised October 17, 2012

Evaluation of the inflammation markers in in-stent restenosis

In-stent restenosis is a serious complication that usually follows 6 months after angioplasty. It is believed to be a manifestation of negative coronary remodeling. In order to focus on the role of inflammation in this phenomenon we determined the circulating levels of the lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PA₂) and C reactive proteins (CRP), as well as the content of macrophages in the restenosis tissue pattern. We found that the blood Lp-A₂ and CRP levels were significantly elevated in first 72 hours after angioplasty, independently of the restenosis hazard. We also discovered that after 3 to 6 months these markers remained boosted only in patients with restenosis, while the markers notably declined in those without restenosis. Elevation in inflammation markers was associated with a significant increase in the macrophage amount in the luminal part of restenosis tissue, an important source of the synthesis of the Lp-A₂, a marker of endothelial inflammation and dysfunction.

Key words: in-stent restenosis, inflammation markers.

Определение маркеров воспаления при внутривенном рестенозе

Внутривенный рестеноз, как проявление негативного коронарного ремоделирования, является серьезным осложнением ангиопластики, развивающемся в основном после 6 мес. С целью выявления роли воспаления определили уровень циркулирующих липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A₂ (Лп-ФЛА₂) и С-РБ, а также содержание макрофагов в ткани рестеноза. Уровень Лп-ФЛА₂ и С-РБ в крови был достоверно повышен в первые 72 часа после ангиопластики независимо от риска рестеноза. Через 3 и 6 месяцев, однако, он сохранялся высоким только у пациентов с рестенозом, в то время как при отсутствии рестеноза отмечалось снижение этих маркеров. Увеличение в крови маркеров воспаления сопровождалось многократным ростом числа макрофагов в ткани рестеноза со стороны просвета сосуда, источника синтеза Лп-ФЛА₂, маркера воспаления и дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: внутривенный рестеноз, маркеры воспаления.

Introducere

Restenoza intra-stent (RIS) reprezintă o complicație majoră a angioplastiei coronariene cu implantare de stent, rata căreia se consemnează în literatura de specialitate în funcție de tipul stentului aplicat la cote cuprinse între 2-3 și 34-36%. Datele noastre privind incidența RIS indică valori de 4,68 și 14,84% pentru stenturile farmacologic active și, respectiv, stenturile metalice simple [1].

La majoritatea pacienților evoluția RIS se decelează clinic și în examenul de coronarangiografie, după o perioadă medie de 6 luni de la angioplastie, și anihilează practic beneficiul obținut în cadrul corecției stenozei coronariene. Mai mult, RIS necesită reabordarea segmentului coronarian, o manevră care este tehnic dificilă și mai costisitoare, comparativ cu implantarea primară a stentului. Prin urmare, elucidarea factorilor ce contribuie la RIS are nu numai conotație diagnostică și prognostică, dar impune și posibilitatea atenuării farmacologice a impactului factorului patogenetic propice prevenirii și/sau reducerii riscului RIS.

Conceptul contemporan care vizează aspectele fiziopatologice ale RIS evidențiază pertinent rolul formării și hiperplaziei neointimei ca o manifestare a remodelării negative a arterei coronariene, supuse corecției prin angioplastie [2]. Componenta celulară a neointimei este determinată, în fond, de celulele musculare netede care au migrat din media musculară. Componenta moleculară cuprinde colagenul denaturat, acumulat opulent în zona neointimei.

Rezultatele investigațiilor noastre anterioare, efectuate în scopul estimării factorilor ce contribuie la formarea neointimei, au dovedit rolul reducerii expresiei micro-acizilor ARN-143/145 în media arterei coronariene restenozate privind preluarea de către miocitele netede vasculare a fenotipului secretor, care predispune la migrare și proliferare [3]. Creșterea stocului de miocite cu fenotip secretor în zona neointimei s-a corelat autentic cu gradul declinului expresiei și cantității micro-acizilor ARN-143/145, precum și cu gradul RIS. Totodată, fenomenul de migrare celulară a fost depistat în asociere cu degradarea colagenului fibrilar tip III, cauza principală a acesteia fiind activarea metaloproteinazei-2 (sau colagenaza IV) și micșorarea expresiei inhibitorului tisular specific al acestei enzime.

Remodelarea coronariană, de altfel, ca și a vaselor periferice este definită drept un proces complex, tratat prin prisma interferenței factorilor neuroendocrini circulanți și a celor locali cu acțiune autocrină, paracrină și intracrină, ce rezultă în acțiune mitogenă, de hipertofie și activare a stresului oxidativ, în cadrul căruia inflamația se estimează prin aportul său de susținere și potențare, îndeosebi accentuat pe fundalul disfuncției endoteliale care asociază evoluția stenozei coronariene.

Manevra de angioplastie induce *per se* o alterare a endoteliului coronarian, care condiționează creșterea expresiei moleculelor de adeziune intercelulară, sechestrării din sânge a celulelor endoteliale progenitoare și a celulelor proinflamatoare, a expresiei citokinelor pro- și antiinflamatorii. Astfel,

procesul natural de reendotelizare decurge în asociere cu răspunsul inflamator local și este potențat sau periclitat în funcție de intensitatea acestuia, iar modificările celulare și moleculare consecvente sunt distincte în plan calitativ și cantitativ pentru remodelarea coronariană „pozitivă” și „negativă”, ultima reprezentând patternul fiziopatologic și morfopatologic al restenozei intra-stent.

De menționat în acest context, că nu sunt încă cert stabilite particularitățile expresiei citokinelor proinflamatorii, cât și nivelurile circulante ale markerilor de bază ai răspunsului inflamator pe diferite perioade ale evoluției RIS, precum și valorile lor predictive vizavi de riscul complicațiilor cardiovasculare majore la pacienții care au suportat angioplastie. Sub acest aspect rămân în priza atenției trei aderențe conceptuale și direcții de cercetare de perspectivă.

Prima, angrenează datele relatate de I. Karaca și colab. (2005), care demonstrează că elevarea concentrației plasmatică a proteinei C reactive (PCR) peste 3 mg/L, în special la sfârșitul lunii 3 de la angioplastie, este un predictor semnificativ al restenozei intra-stent depistat coronaroangiografic după 6 luni [4]. În acest context sunt sugestive și necesare evidențe cu privire la: i) elucidarea circumstanțelor ce determină sinteza sporită a PCR anume la această perioadă de evoluție a RIS, a raportului ei cu modificările cantitative sangvine ale citokinelor proinflamatorii principale (IL-1, IL-6, TNF-alpha); ii) variațiile nivelurilor circulante ale markerilor inflamației nemijlocit în perioada de expresie clinică și coronaroangiografică a restenozei intra-stent (*i.e.* după 6 luni).

A doua este axată pe faptul, că unii markeri importanți ai inflamației, cum ar fi proteina C reactivă, amiloidul seric A și IL-6, estimați în perioada preprocedurală, nu au valoare predictivă asupra RIS, stabilită după 6 luni de la angioplastie [5].

A treia este consolidată prin abordarea impactului răspunsului inflamator la etapa incipientă postprocedurală, deci în primele 72 de ore de la angioplastie, precum și a valorii predictive a markerilor specifici ai inflamației asupra riscului RIS. Importantă se anunță dinamica proteinei fazei acute a inflamației în această perioadă postprocedurală.

Pe de altă parte, nu este concludent stabilit rolul mesagerilor inflamației în formarea și hiperplazia neointimei, dat fiind faptul că unii autori nu au constatat o conexiune strânsă între beneficiul stentului acoperit cu Sirolimus sau Paclitaxel asupra hiperplaziei neointimei și reducerea markerilor principali ai inflamației, PCR și IL-6 [6].

Prin urmare, inflamația rămâne o problemă oportună și controversată pe palierul fiziopatologiei restenozei intra-stent, deși rolul ei în dezvoltarea aterosclerozei și, respectiv, a stenozei coronariene este acceptat și tranșant confirmat.

În acest context, dincolo de citokinele proinflamatorii și PCR se impune inteligibil evaluarea unui marker relativ nou al inflamației – fosfolipaza A₂ asociată de lipoproteinele circulante (FL-A₂), mai ales că datele acumulate susțin semnificația ei drept un marker al inflamației și disfuncției endoteliale [7]. O sursă de sinteză dovedită a FL-A₂ este macrofagul din placa aterosogenă în cadrul destabilizării sau alterării ei mecanice, la care noimă această enzimă se estimează și drept un predictor

precoce al aterosclerozei și sindromului coronarian acut independent de PCR. Trebuie de remarcat faptul că în peste 30% cazuri prezentarea clinică a RIS este iminentă sindromului coronarian acut.

Monocitul, limfocitul T și chiar mastocitul sunt de asemenea vehiculate ca surse de sinteză a FL-A₂, conținutul căreia se corelează direct cu concentrația plasmatică a mieloperoxidazei. Prin urmare, este oportună estimarea cantitativă și a surselor de sinteză a FL-A₂ în peretele segmentului coronarian restenozat, deci a celulelor proinflamatorii secretoare și de mieloperoxidază, vizată drept un marker al inflamației și al evenimentelor cardiovasculare. Potrivit relațiilor recente, FL-A₂ se poate impune patogenetic în procesul de remodelare coronariană negativă atât prin hidroliza fosfolipidelor din membranele celulare, cât și prin potențarea inflamației intravasculare și a eliberării radicalilor liberi de oxigen [8]. P. Toth și colab. (2010) menționează la această conotație, că inhibiția formării FL-A₂ prin *Darapladib* acționează benefic asupra remodelării coronariene, fapt asociat de regresia mielului necrotic al plăcii aterosclerotice coronariene [9].

Scopul: evaluarea nivelurilor periprocedurale ale FL-A₂ și PCR la pacienții cu RIS, precum și a numărului de macrofagi în patternul tisular al stentului restenozat.

Material și metode

La 16 pacienți care au dezvoltat RIS (confirmată prin angiocoronarografie), după 6 luni de la angioplastie cu implantare de stent metalic simplu, au fost determinate valorile cantitative sangvine ale FL-A₂ și PCR preprocedurale și postprocedurale - după 24, 72 de ore, 3 și 6 luni de la angioplastie. Valorile markerilor s-au comparat cu indicii respectivi, atestați la 14 pacienți care n-au dezvoltat RIS după angioplastie (lotul de referință). Determinarea conținutului sanguin al FL-A₂ s-a efectuat prin intermediul testului **diaDexus-PLAC-test** (USA), validat în 2005 de către FDA (comitetul de administrare a alimentelor și medicamentelor) și utilizat în cadrul estimării riscului accidentelor coronariene și vasculare cerebrale. Potrivit rezultatelor obținute în clinica Mayo (Minnesota, SUA) pe un lot mare de persoane sănătoase, valorile normale ale FL-A₂ sunt acceptate sub 200 nmol/L (sau mg/dL). Datele clinicii Maya, de asemenea, demonstrează că elevarea FL-A₂ indiferent de prezența factorilor de risc cardiovascular, se asociază cu majorarea în sistemul coronarian al lizofosfatidilcolinei, produsul FL-A₂, fapt care indică asupra disfuncției endoteliale și inflamației intravasculare coronariene și întemeiază valoarea predictivă a FL-A₂ vizavi de aceste evenimente. Respectiv, nivelul circulant al FL-A₂ sub 200 nmol/L a fost considerat de noi drept valoare normală.

Nivelurile circulante ale PCR au fost apreciate prin intermediul metodei imuno-enzimatice ELISA. În conformitate cu prevederile Asociației Americane a Inimii, valoarea predictivă a PCR față de evenimentele cardiovasculare corespunde unui risc mic, mediu sau înalt, când nivelul ei circulant este < 1, 1-3 sau, respectiv, > 3 mg/L. Totodată, proteina C reactivă „ultra-senzitivă” sau „înalt senzitivă” se referă la evaluarea modificărilor cantitative minore ale acesteia și, de regulă,

este inutilă aprecierea ei la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare bine definite în conexiune cu impactul inflamator, dar semnificativă la persoanele relativ sănătoase în predicția afecțiunilor coronariene.

Determinarea macrofagilor în peretele segmentului coronarian restenozat s-a realizat în cadrul microscopiei confocale cu imunofluorescență prin utilizarea anticorpilor către CD68 (markerul monocitelor și macrofagilor), explorând patternul tisular al restenozei preluat de la 11 pacienți cu RIS decedați.

Rezultate obținute

Valorile serice preprocedurale ale FL-A₂ la pacienții care au suportat angioplastie sunt prezentate în tab. 1.

Important de menționat că valorile preprocedurale ale FL-A₂ la pacienții cu stenoză coronariană eligibili la angioplastie sunt semnificativ crescute în raport cu indicele decelat la persoanele sănătoase, mai accentuat totuși la pacienții care ulterior au dezvoltat RIS (+ 38 vs + 31%). Impactul mecanic in-

rent manevrei de angioplastie a determinat o elevare notabilă a nivelurilor circulante ale FL-A₂ în primele 24 de ore, stabilită la cote de 70 și 84% (p < 0,01), comparativ cu valoarea preprocedurală la pacienții fără și, respectiv, cu RIS în dinamică. La sfârșitul perioadei de 72 de ore de la implantarea stentului, s-a urmărit o reducere în medie cu 10% a conținutului seric al FL-A₂, acesta depășind cu 59 și 65% nivelurile preprocedurale în lotul de referință și, respectiv, în lotul pacienților cu RIS.

Evaluarea la distanță (după 3 și 6 luni) a nivelurilor circulante ale FL-A₂ a depistat modificări distincte ale indicelui în loturi. Astfel, la pacienții care după angioplastie n-au dezvoltat RIS, conținutul sangvin al fosfolipazei A₂ s-a redus după 3 luni până la valori medii de 318 ± 22 nmol/ml (+ 38% vs nivelul preprocedural). Timp de 6 luni, acesta a înregistrat un declin și mai mare: 303 ± 21 nmol/ml (+ 32% vs nivelul preprocedural). În lotul pacienților cu RIS nivelurile circulante ale FL-A₂ au notat o creștere la 3 luni, comparativ cu perioada de 72 de ore, estimând valori medii de 411 ± 30 nmol/ml (+ 71% vs nivelul

Tabelul 1

Nivelurile serice (nmol/ml) ale FL-A₂ la pacienții supuși angioplastiei cu stent metalic simplu

Valoare normală	Pacienți fără restenoză (n = 14)					Pacienți cu RIS (n = 16)				
	Nivel preprocedural	Nivel postprocedural Lot de referință				Nivel preprocedural	Nivel postprocedural			
< 200 nM/ml P < 0,05	230 ± 19 P < 0,05	24 ore	72 ore	3 luni	6 luni	241 ± 20 p < 0,05	24 ore	72 ore	3 luni	6 luni
		390 ± 28* + 70%	365 ± 25* + 59%	318 ± 22* + 38%	303 ± 21* + 32%		444 ± 32* + 84%	398 ± 28* + 65%	411 ± 30*& + 71%	429 ± 31*& + 78%

Legendă: p – valoarea semnificației discrepanței versus valoarea normală a indicelui; * – discrepanță statistic semnificativă (p < 0,01) versus valoarea preprocedurală a indicelui; & – discrepanță statistic semnificativă (p < 0,01) versus valoarea de referință a indicelui; +% – incrementul relativ al indicelui față de valoarea lui preprocedurală.

Tabelul 2

Nivelurile circulante (mg/L) ale PCR la pacienții supuși angioplastiei cu stent metalic simplu

Valoare normală	Pacienți fără restenoză (n = 14)					Pacienți cu RIS (n = 16)				
	Nivel preprocedural	Nivel postprocedural Lot de referință				Nivel preprocedural	Nivel postprocedural			
< 1,0 mg/L p < 0,001	3,4 ± 2,4 p < 0,001	24 ore	72 ore	3 luni	6 luni	3,7 ± 2,9 p < 0,01	24 ore	72 ore	3 luni	6 luni
		4,5 ± 2,5* + 32%	5,7 ± 2,7* + 68%	3,1 ± 1,8 - 9%	2,8 ± 1,7* - 18%		5,6 ± 3,1* + 51%	7,2 ± 3,5* + 94%	5,7 ± 3,2* + 54%	6,2 ± 3,4* + 68%

Legendă: p – valoarea semnificației discrepanței versus valoarea normală a indicelui; * – discrepanță statistic semnificativă (p < 0,05) versus valoarea preprocedurală a indicelui; +/- % – devierile relative ale indicelui față de valoarea lui preprocedurală.

preprocedural). Creșterea a fost și mai accentuată după 6 luni (perioada confirmării coronaroangiografice a RIS), valoarea medie a indicelui fiind de 429 ± 31 nmol/ml (+ 78% vs nivelul preprocedural), deci apropiată de nivelul preprocedural la o discrepanță de numai 3,4%.

Pe fundalul dinamicii nivelurilor circulante ale FL-A₂ s-a urmărit și o evoluție distinctă a conținutului seric al proteinei C reactive în loturi (tab. 2).

Nivelul sangvin preprocedural al PCR a fost în ambele loturi semnificativ crescut, demonstrând valori medii cuprinse

între 3,4 și 3,7 mg/L. În primele 24 de ore de la efectuarea angioplastiei conținutul sanguin al PCR s-a majorat, îndeosebi notabil în lotul pacienților cu RIS (+ 51 vs + 32%). Creșterea maximă a fost decelată după 72 de ore (+ 94%), incrementul de referință constituind 68%. De remarcă, că într-o perioadă tardivă de observație PCR a avut, în fond, o dinamică similară a evoluției nivelului circulant al FL-A₂, caracteristică pacienților evaluați. În lotul de referință PCR urmează un declin, timp de 3 și 6 luni, chiar sub valoarea preprocedurală cu 9 și, respectiv, 18%. În lotul pacienților cu RIS nivelul circulant al

PCR se micșorează, comparativ cu nivelul depistat după 72 de ore și, practic, corespunde ($5,7 \pm 3,2$ mg/L) celui estimat în perioada de 24 de ore de la angioplastie ($5,6 \pm 3,1$ mg/L). Odată cu creșterea conținutului seric al FL- A_2 în perioada de la 3 la 6 luni de zile s-a stabilit și elevarea PCR, aceasta atingând valori medii de $6,2 \pm 3,4$ mg/L.

Prin urmare, creșterea PCR după 24 de ore este în raport direct cu elevarea nivelului circulant al FL- A_2 în ambele loturi. Totodată, valoarea majorată a PCR, după 6 luni, la pacienții cu RIS corespunde cu creșterea FL- A_2 în această perioadă, comparativ cu indicele atestat după 72 de ore, iar la pacienții fără RIS micșorarea valorii PCR este în consonanță cu declinul concentrației serice a fosfolipazei A_2 . Totuși, timp de 72 de ore, creșterea maximă a PCR nu este asociată de elevarea FL- A_2 , acesta dimpotrivă, fiind în declin comparativ cu nivelul inerent perioadei de 24 de ore.

Creșterea nivelurilor circulante ale FL- A_2 și PCR la pacienții cu RIS, după 6 luni de la angioplastie, s-a asociat cu acumularea macrofagilor în patternul tisular al restenozei din partea luminală a stentului, fapt ce ar indica empiric asupra semnificației pasajului transendotelial al monocitelor (fig. 1).

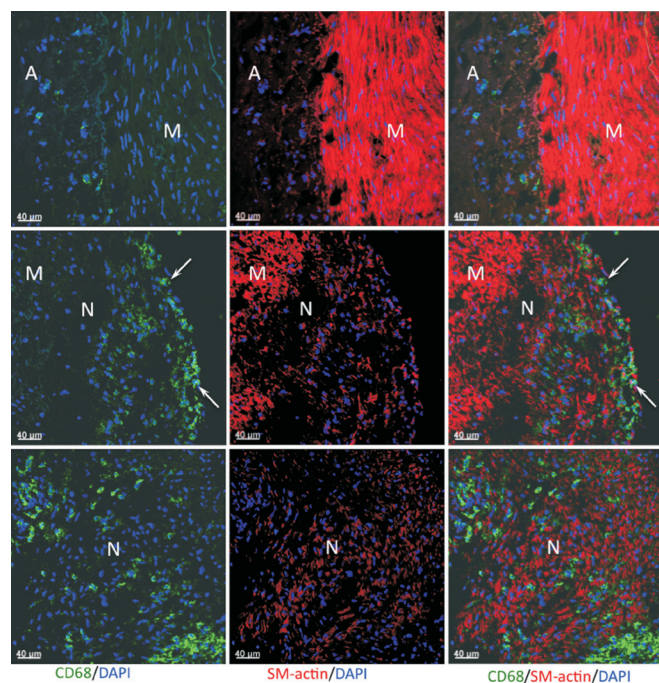


Fig. 1. Imagini confocale de prezență a macrofagilor identificați prin anticorpii către CD-68: stenturi fără restenoză – panourile de sus; restenoză moderată – panourile din mijloc; RIS severă – panourile de jos. Intensitatea imunofluorescenței este în funcție de cantitatea SM-actinei. Nucleele sunt colorate cu DAPI. Săgețile din panourile din mijloc indică aderența și infiltrarea macrofagilor în țesutul restenozei din partea luminală a stentului. A – adventicea; M – media; N – neointima.

Numărul de macrofagi cantonați în țesutul restenozei este decelat în raport direct cu gradul restenozei (fig. 2). Astfel, în patternul tisular al stentului fără restenoză (*i.e.* remodelarea coronariană pozitivă) sunt individualizați circa 3 macrofagi/ 1mm^2 . Deja în restenoza de grad minim, numărul

de celule pe o suprafață de 1mm^2 crește în medie mai mult ca triplu ($p < 0,05$), iar la RIS de grad moderat atinge cote absolute de $90/1\text{mm}^2$. În cadrul restenozei de grad sever numărul de macrofagi depășește 156 de celule/ 1mm^2 și, în comparație cu indicele propriu restenozei de grad moderat, discrepanța este semnificativă ($p < 0,05$). Așadar, macrofagii acumulați pot fi estimați drept o componentă celulară însemnată a neointimei, iar pe plan funcțional aportul lor în sinteza majorată a fosfolipazei A_2 și susținerea procesului inflamator, dovedit prin valori elevate ale proteinei C reactive, se anunță oportun.

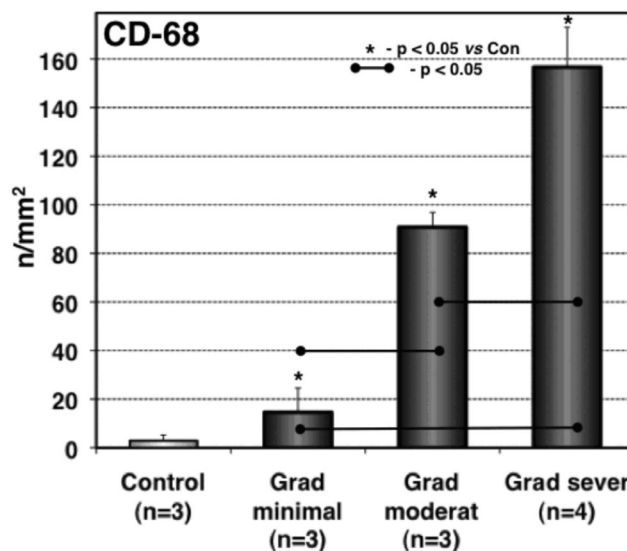


Fig. 2. Numărul de macrofagi/ 1mm^2 în diferite grade de restenoză.

Discuții

Evaluarea periprocedurală a unor markeri importanți ai inflamației la pacienții care au suportat angioplastie cu implantarea stentului evidențiază cu certitudine rolul acestora în ceea ce privește riscul de evoluție a restenozei intra-stent. Datele obținute au un suport conceptual de valoare și prin prisma estimării nivelului circulant al fosfolipazei A_2 asociate de lipoproteinele sangvine (LDL și HDL), tratată recent drept un marker al inflamației intravasculare, disfuncției endoteliale, precum și predictor al evenimentelor cardiovasculare.

Nivelul seric preprocedural al FL- A_2 este semnificativ crescut, comparativ cu valoarea normală a indicelui, identificată de către clinica Mayo (USA) a fi sub 200nmol/ml , fapt care indică că stenoza coronariană, care urmează să fie corectată prin angioplastie, este însoțită de leziuni endoteliale. Alterarea traumatică nemijlocită a endotelului în cadrul angioplastiei condiționează elevarea în proporție de 70-84% a conținutului seric al FL- A_2 față de valoarea preprocedurală în primele 24 de ore, care se menține la cote notabil majorate (până la 65%) indiferent de hazardul RIS. Dat fiind faptul, că sursa principală de sinteză a FL- A_2 este reprezentată de celulele proinflamatorii, majorarea ei în primele 72 de ore de la angioplastie indică prezența unui răspuns inflamator accentuat în sistemul coronarian. Aceasta se confirmă și prin nivelurile circulante semnificativ crescute ale PCR față de valoarea preprocedurală,

atât la pacienții fără RIS (68%), cât și cu RIS (94%). Proteina C reactivă, markerul nespecific al inflamației, anume al fazei ei acute, deoarece creșterea concludentă a sintezei ei hepatice poate fi decelată după 6 ore de la acțiunea stimulului de declanșare și are efect de cumulare, dată fiind structura ei pentamerică rezistentă la acțiunea proteazelor. Prin intermediul receptorului specific C1q, proteina C reactivă determină pe de o parte activarea complementului, iar pe de altă parte, stimulează expresia citokinelor proinflamatorii.

O rată similară de creștere a PCR după angioplastie, comparativ cu indicele preprocedural, a fost relatată și de M. Gottsauner-Wolf și colab. (2000): 91% după 48 de ore și 87% după 72 de ore și nu sunt discrepanțe semnificative în plan cantitativ între pacienții cu și fără RIS [10]. Autorii au stabilit că valorile semnificativ majorate ale PCR se mențin pe o perioadă de 120 de ore de la implantarea stentului, deși sunt în declin după 72 de ore. Mai mult ca atât, valoarea declinului este mult mai mare la pacienții fără RIS.

Prin urmare, putem conchide că valoarea predictivă a PCR în estimările primelor 72 de ore privind riscul RIS este nesemnificativă și în ansamblu cu FL-A₂ reflectă inflamația declanșată de impactul mecanic asupra segmentului coronarian abordat.

În planul evaluării valorii predictive a markerilor inflamației asupra riscului RIS se anunță oportunități, potrivit datelor noastre, spre sfârșitul lunii a 3 de la angioplastie. În această perioadă sunt distincte nivelurile circulante ale FL-A₂ și PCR la pacienții cu și fără RIS. Astfel, conținutul seric al acestora se estimează semnificativ majorat și, practic, la valorile care s-au atestat în primele 24 de ore la pacienții cu RIS. Dimpotrivă, la pacienții fără RIS valoarea markerilor s-a apropiat de cea preprocedurală, iar PCR chiar denivelată cu 9%. Valoarea PCR la pacienții cu RIS măsoară în medie 5,7 mg/L și este cu 83,9% peste valoarea PCR decelată la pacienții fără RIS. Deci, abordarea conceptuală a perioadei de 3 luni de la angioplastie ca fiind importantă în vederea estimării PCR drept predictor al RIS este întemeiată, iar rezultatele noastre confirmă postulatul vehiculat, potrivit căruia creșterea ei peste 3 mg/L indică relevant asupra riscului RIS. Cu referire la factorii care pot contribui la creșterea PCR în această perioadă de la angioplastie nu există opinii clar definite. Cert este însă că elevarea PCR se corelează autentic cu majorarea în sânge a FL-A₂, fapt ce denotă augmentarea disfuncției endoteliale, iar carența de oxid nitric se impune, după cum se știe, prin efect de potențare a expresiei citokinelor proinflamatorii și remodelării vasculare.

Alți autori, care de asemenea au evidențiat valoarea predictivă a PCR vizavi de RIS când nivelul plasmatic al markerului este la luna 3 peste 3 mg/L, consideră că această perioadă este o etapă postprocedurală crucială, în care se consolidează patternul remodelării segmentului coronarian abordat: remodelare pozitivă (fără RIS) sau negativă, deci cu RIS [11, 12]. Odată ce dinamica cantitativă a PCR este comensurabilă cu cea a FL-A₂, iar în plan fiziopatologic reflectă aceleași evenimente, plauzibil de admis că evaluarea lor în complex

anume în perioada de 3 luni va crește valoarea predictivă față de riscul RIS și întemeia un tratament timpuriu de prevenire a restenozării stentului. Statinele, *Darapladib*-ul (inhibitorul FL-A₂), *1,6-bis(phosphocholine)-hexane*-ului (inhibitorul PCR) pot fi remedii eficiente în acest sens. În trialul JUPITER s-a demonstrat, de exemplu, eficiența Rosuvastatinei în reducerea nivelului seric al PCR (înalt senzitivă) $\geq 2,0$ mg/L cu 37%, fapt ce s-a asociat cu prevenirea evenimentelor vasculare [13].

La sfârșitul perioadei de 6 luni de la angioplastie, nivelurile circulante ale FL-A₂ și PCR sunt la pacienții cu RIS și mai mari față de indicii caracteristici perioadei de 3 luni, iar la pacienții fără RIS aceștia au continuat să scadă, astfel confirmându-se rolul inflamației în evoluția restenozei. În această perioadă, în patternul tisular luminal al stentului restenozat s-a identificat acumularea macrofagilor în cadrul microscopiei imunofluorescente cu utilizarea anticorpilor către CD68, markerul monocitului și macrofagului. Este important de subliniat faptul că numărul de macrofagi se corelează cu gradul RIS, acesta fiind în creștere de la 15 (RIS de grad minim) până la 156 de celule/mm² (RIS de grad sever). Macrofagul este una din sursele principale de sinteză a FL-A₂, iar elevarea acesteia din urmă pe fundalul acumulării macrofagilor în RIS este un fenomen inteligibil. Altfel spus, nivelul circulant al FL-A₂ poate evidenția indirect valoarea cantonului de macrofagi în peretele segmentului coronarian abordat datorită pasajului monocitelor din sânge, iar pe de altă parte, gradul de activitate a procesului inflamator și de risc, totodată, al RIS. Macrofagul este nu numai o celulă oportună de suport al procesului inflamator, dar și o sursă de eliberare a anionului superoxid și mieloperoxidazei, care se corelează cu nivelul FL-A₂. Mieloperoxidaza declanșează cascada inflamatorie inerentă acestei enzime lizozomale, iar nivelul ei seric se estimează drept un predictor al remodelării negative coronariene, inflamației și disfuncției endoteliale [14].

Concluzii

Rolul inflamației în evoluția restenozei intra-stent, după 6 luni de zile de la angioplastie, se confirmă în studiul nostru prin elevarea la această perioadă a nivelurilor circulante ale FL-A₂ și PCR cu 78 și, respectiv, 68% față de valorile preprocedurale, precum și prin majorarea semnificativă a numărului de macrofagi în patternul tisular al restenozei.

Nivelurile circulante preprocedurale ale FL-A₂ și PCR nu au valoarea predictivă asupra riscului de evoluție a RIS, întrucât acestea sunt deopotrivă majorate și la pacienții care nu au dezvoltat restenoză după angioplastie.

Conținutul sanguin al FL-A₂, markerul inflamației, alterării și al disfuncției endoteliale, crește mai mult ca dublu față de indicele normal (< 200 nmol/ml) în RIS, în special, în primele 24 de ore, precum și după 3 și 6 luni de la angioplastie, perioada tardivă la care depășește semnificativ indicele atestat la pacienții fără restenoză, care după 24 de ore este în declin continuu. Deci, estimarea FL-A₂, îndeosebi, după 3 și 6 luni de zile de la angioplastie poate avea valoare predictivă vizavi de evoluția RIS.

Nivelurile circulante ale PCR elevează progresiv în primele 72 de ore după angioplastie la pacienții fără și mai accentuat cu RIS (68 vs 94% față de nivelul preprocedural), se corelează cu valorile crescute ale FL-A₂, dar rămân semnificativ majorate cu 54 și 68% după 3 (5,7 ± 3,2 mg/L) și, respectiv, 6 (6,2 ± 3,4 mg/L) luni numai la pacienții care au dezvoltat RIS. La pacienții fără restenoză PCR este în declin și la perioada de 3 și 6 luni după angioplastie se atestă cu 9 și, respectiv, 18% sub nivelul preprocedural. Astfel, datele noastre aduc dovezi suplimentare asupra semnificației predictive a creșterii PCR peste 3 mg/L, după 3 luni de zile de la angioplastie privind riscul evoluției RIS și rolul procesului inflamator în formarea și hiperplazia neointimei, substratul morfologic principal al restenozei.

Numărul de macrofagi estimați în patternul tisular luminal al stentului restenozat crește în raport direct cu gradul RIS, fiind triplat deja la gradul minim al acesteia (15 vs 5 celule în stentul fără restenoză) și atinge cote medii de 156 celule/mm² în RIS de grad sever. Acumularea macrofagilor datorită pasajului monocitelor sangvine se corelează inteligibil cu majorarea PCR și, în special, a FL-A₂, prin ce se confirmă rolul inflamației în evoluția RIS, precum și valoarea FL-A₂ drept marker al inflamației intravasculare, alterării și disfuncției endoteliale.

Bibliografie

1. Popovici I. Optimizarea diagnosticului și tratamentului invaziv prin evidențierea predictorilor morfofuncționali și biochimici ai restenozei coronariene: Autoref. tezei de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 2011.
2. Buja M. Vascular responses to percutaneous coronary intervention with bare-metal stents and drug-eluting stents: a perspective based on insights from pathological and clinical studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57(11):1323-1326.
3. Попович И. Роль микро-РНК 143/145 в развитии внутривенного рестеноза. *Кардиология.* 2011;9:17-21.
4. Karaca I, Aydin K, Yavuzkir M, et al. Predictive value of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris undergoing coronary artery stent implantation. *J. Int. Med. Res.* 2005;33(4):389-396.
5. Gomma AH, Hirschfield GF, Gallimore JR, et al. Preprocedural inflammatory markers do not predict restenosis after successful coronary stenting. *Am. Heart J.* 2004;147(6):1071-1077.
6. Kang WC, Ahn TH, Moon CI, et al. Comparison of inflammatory markers and angiographic outcomes after implantation of Sirolimus and Paclitaxel eluting stents. *Heart.* 2009;95:970-975.
7. Lavi S, Lavi R, McConnell HR, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2): a review of its role as a marker and a potential participant in coronary endothelial dysfunction. *Mol. Diagn. Ther.* 2007;11(4):219-226.
8. Toth PP, McCullough PA, Wegner MS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2): role in atherosclerosis and utility as a cardiovascular marker. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010;8(3):425-438.
9. Gottsauner-Wolf M, Zasmata G, Hornykewycz S, et al. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation. *Eur. Heart J.* 2000;21:1152-1158.
10. Hoshida S, Nishino M, Takeda T, et al. A persistent increase in C-reactive protein is a risk factor for restenosis in patients with stable angina who are not receiving statins. *Atherosclerosis.* 2004;173:285-290.
11. 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;56:1783-1793.
12. Ridker P, Danielson E, Fonseca F, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New Engl. J. Med.* 2008;359:2195-2207.
13. Jaumdally R, Varma C, Macfadyen R, et al. Coronary sinus blood sampling: an insight into local cardiac pathophysiology and treatment? *Eur. Heart J.* 2007;28:929-940.

Particularitățile clinico-evolutive ale bronșitei acute obstructive la copiii sugari

A. David

Department of Pediatrics, Clinic No 1, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”
7, Serghei Lazo Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: aladavid01@gmail.com. Manuscript received May 24, 2012; revised October 15, 2012

Clinicly-evolutive features of acute obstructive bronchitis in infants

Chronic obstructive bronchitis is one of the most common diseases of respiratory system in children, being an actual problem, with major influence on life quality. According to the data from special scientific sources, incidence is 27-31% at the children of first year of life, gradually decreasing with aging. In publications are evaluated clinicly-evolutive features of chronic obstructive bronchitis in infants. Studying included 161 of children, were divided by age in 2 patterns: 1 month, 1 day-6 months – 140 ± 0.49 (86.96%), p < 0,001 and 7-12 months – 21 ± 0.27 (13.04%), p < 0,001 of children. Study demonstrated that clinic evolution of chronic obstructive bronchitis at children in age of 1 month, 1 day – 6 months was more severe, in comparison with children inn age of 7-2 months.

Key words: acute obstructive bronchitis, clinicly-evolutive features, infants.