

Markerii disfuncției endoteliale și inflamației în tromboza venoasă profundă idiopatică

A. Grosu

Department of Myocarditis and Cardiomyopathies, Institute of Cardiology
20, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: g.alexir@gmail.com. Manuscript received December 07, 2012; revised February 15, 2013

Articol înaintat spre publicare de către reprezentanța companiei farmaceutice „Grindex” în Republica Moldova

The endothelium dysfunction and inflammation markers in idiopathic deep vein thrombosis

Idiopathic deep vein thrombosis is a process of venous thrombosis with the absence of challenging factors (thrombophilia, cancer, immobilization, trauma, surgical intervention etc.). In the present study, the admission values of the endothelium dysfunction and inflammation markers have been assayed in 78 patients with idiopathic deep vein thrombosis. The nitric oxide circulating level was reduced by 56.3% that correlated with a flow mediated brachial artery dilation decrease by 47% and with a carotid artery intima-media thickness rise by 77.6%. Likewise, an evident activation of inflammatory response has been attested that was manifested by an increase in serum levels of C reactive protein and IL-6 by 3.14 and 4.7 times. Thus, the shifting markers indicate a pathogenic role of endothelium dysfunction and inflammation in idiopathic deep vein thrombosis evolution, yet, on the other hand, they can be used as diagnostic and prognostic predictors of the malady.

Key words: idiopathic venous thrombosis, endothelial and inflammation markers.

Маркеры эндотелиальной дисфункции и воспаления при идиопатическом тромбозе глубоких вен

Идиопатический тромбоз глубоких вен представляет собой процесс венозного тромбоза в условиях отсутствия провоцирующих факторов (тромбофилия, опухоль, иммобилизация, травма, хирургическое вмешательство и др.). В данном исследовании определялось значение маркеров эндотелиальной дисфункции и воспаления у 78 больных с идиопатическим тромбозом глубоких вен при поступлении. Циркулирующий уровень окиси азота был снижен на 56,3%, что коррелировало с уменьшением показателя расширения плечевой артерии на 47% и с увеличением толщины интимы-медии сонной артерии на 77,6%. Также выявлена выраженная активация воспалительного ответа, что сопровождалось повышением содержания в крови С-реактивного белка и интерлейкина-6. Таким образом, изменение маркеров указывает на патогенетическую роль эндотелиальной дисфункции и воспаления в развитии идиопатического тромбоза глубоких вен, а также на возможность их использования в качестве диагностических и прогностических предикторов болезни.

Ключевые слова: венозный идиопатический тромбоз, маркеры эндотелиальной дисфункции, маркеры воспаления.

Introducere

Tromboza venoasă profundă (TVP) se impune drept un gen deosebit de afectare vasculară, care angrenează în plan fiziopatologic 3 componente principale concepute drept *triada Virchow*: hemostaza compromisă, staza sanguină și alterarea peretelui venei. Evident, că aportul de bază i se atribuie statutului de hipercoagulabilitate a sângelui, determinată, în fond, de creșterea expresiei și accesibilității factorului tisular (factorul III coagulant), alți factori circulanți ai sistemului de coagulare, care declanșează în fenomen de cascadă formarea trombusului și ocluziunea parțială sau chiar totală a segmentului venos. Venele membrilor inferioare sunt afectate predilect, unilateral, numărul de segmente venoase trombozate crescând spre zonele proximale ale piciorului.

Deși incidența TVP în diferite regiuni ale globului este în limitele de 1-10 cazuri la 1000 populație, 90% din prezența embolismului pulmonar sunt atestate la pacienții cu această maladie. Sub acest aspect, TVP este vizată drept un „inamic silențios și extrem de periculos” [1].

Potrivit relatărilor din literatura de specialitate, patternul idiopatic al trombozei venoase profunde se întâlnește la 20-24 din 100 de pacienți cu TVP și la care nu se constată prezența factorilor de risc clasici: trombofilia congenitală (deficiența

proteinelor S și C, de antitrombină III, prezența factorului V Leiden, protrombinei G20210A) și/sau dobândită (sindromul antifosfolipidic), cancerul, traumatismul, imobilitatea de durată, gestația, intervențiile chirurgicale, administrarea contraceptivelor, sedentarismul cronic, fumatul etc.). Definiția TVP idiopatice se modifică de la an la an, una din cele mai recente aprecieri este publicată în Ghidul Francez de Consens din 2009, unde ea se califică ca „tromboză venoasă profundă care evoluează în absența factorilor trigger și circumstanțelor iminente TVP” [2].

Astfel, în vederea inițierii tratamentului anticoagulant precoce și limitarea repercusiunilor fatale, este oportună prezența unui algoritm diagnostic fiabil, mai ales că frecvent TVP debutează și evoluează asimptomatic sau prin semne clinice incerte. Se consideră că un trombus, care obturează vena în proporții mai mici de 75-80%, nu provoacă suferințe inerente sau intensitatea lor este joasă.

Formarea și diseminarea substratului trombotic activ în TVP provocată este indispensabilă de injuriile peretelui venos și răspunsul inflamator, dată fiind și acțiunea detrimentală în acest sens a factorilor de risc. Pe de altă parte, procesul de tromboză *per se* induce periclitarea endoteliului vascular și activarea sistemelor celulare și moleculare, responsabile de

declanșarea inflamației nespecifice. Prin urmare, se instalează un cerc vicios, verigile căruia se activează reciproc, rezultând cu aderarea strânsă la perețele venos al trombusului fibrinic consolidat. Proteoliza acestuia din urmă prin intermediul plasminei (componenta sistemului fibrinolitic) devine estompată, iar nivelurile circulante crescute ale D-dimerilor pentru perioada primelor 7 zile de formare a trombusului, markerul diagnostic principal al TVP, revin la valorile testului negativ [3]. Reducerea activității protrombotice prin tratamentul anticoagulant de durată (e.g. prin warfarină) la conotația unei valori a indicelui INR (raportul internațional normalizat) mai mari față de normă (2-3) este unica sau opțiunea de bază terapeutică.

Cu referire la TVP idiopatică se suspectează inteligibil o implicare a disfuncției endoteliale și inflamației declanșate de tromboza primară în patogenia diseminării și recurenței acesteia [4]. Totodată, nu sunt evidențe certe privind caracterul modificării markerilor disfuncției endoteliale și inflamației la adresarea primară a pacientului propice confirmării valorii lor predictive și a rolului acestor procese în patogenia patternului idiopatic al TVP, deși este vehiculată ipoteza relației acestuia cu manifestările subclinice ale aterosclerozei [5, 6]. Suportul fiziopatologic al evoluției aterosclerozei de la semnele ei subclinice până la entități nozologice este bazat preponderent pe alterarea endotelului, inflamația nespecifică, activarea stresului oxidativ și coexistența materialului protrombotic cu grăsimile acumulate, oxidate și/sau înglobate de macrofagi.

Scopul studiului a constat în evaluarea valorilor de prezentare ale markerilor disfuncției endoteliale și inflamației la pacienții cu tromboză venoasă profundă idiopatică.

Material și metode

Studiul s-a efectuat pe un lot de 78 de pacienți cu TVP idiopatică (55 de bărbați și 23 de femei) cu vârsta cuprinsă între 18 și 81 de ani. Diagnosticul s-a bazat pe semnele clinice și datele ultrasonografiei Doppler duplex. Scorul trombotic, calculat prin utilizarea ultrasonografiei cu compresie, a constituit în medie $10,27 \pm 2,44$ puncte.

Alt criteriu iminent patternului idiopatic al TVP a fost absența la acești pacienți a factorilor de provocare sau de risc: sindromului antifosfolipidic prin estimarea anticorpilor antifosfolipidici (i.e. anticardiolipina și antifosfatidilserina), cancerului, imobilizării de durată, traumatismului și intervențiilor chirurgicale, gestației și administrării contraceptivelor etc.

Markerii disfuncției endoteliale au inclus:

1. Grosimea intima-media a arterei carotide (GIM), un predictor semnificativ al aterosclerozei și remodelării vasculare, utilizat pe larg în evaluarea diagnostică și prognostică a afecțiunilor cardiovasculare prin intermediul ultrasonografiei B-mode.

2. Rata de dilatare a arterei brahiale mediate prin flux și dependente de endotelium (DMF), un predictor semnificativ al capacității endotelului vascular de sinteză a oxidului nitric (NO) la acțiunea stimulatorie a stresului hemodinamic asupra enzimei de sinteză constitutive a NO endotelial (NOsec). În

cadrul examenului ultrasonografic se estimează calibrul bazal al arterei brahiale și calibrul arterei după înlăturarea ocluziei persistente timp de 5 min, iar incrementul relativ (%) consemnează valoarea indicelui testului funcțional de estimare a reactivității arterei dependente de endotelium.

3. Conținutul sanguin al oxidului nitric, care în mod direct reflectă capacitatea sumară a endotelului arterelor și venelor de sinteză a acestuia.

Compendiul de sinteză a metodelor oportune de evaluare a funcției endotelului vascular, utilității și relevanței diagnostice a markerilor specifici, aprobat de grupul de lucru al Societății Europene de Cardiologie (2011) aduce la apel semnificația superioară a GIM, DMF și NO [7]. De menționat că acești markeri s-au estimat la 50 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 45-65 de ani, pentru a exclude influențele vârstelor extreme.

Drept markeri ai inflamației s-au determinat nivelurile circulante ale proteinei C reactive (PCR) și interleukinei-6 (IL-6) prin metoda ELISA la toți pacienții din lot.

Indicatorii obținuți s-au comparat cu valorile markerilor atestați la 27 de persoane fără tromboză venoasă profundă (lotul de referință, vârsta medie $53,4 \pm 5,2$ ani), dar compatibili după vârstă, sex și prezența altor factori de risc, care ar putea influența disfuncția endotelială, inflamația și hemostaza (hipertensiune arterială, tabagism, hipercolesterolemie, hiperglicemie, obezitate, sedentarism cronic etc.).

Rezultate

Markerii disfuncției endoteliale. Datele obținute relevă că valoarea de prezentare a grosimii intima-media a arterei carotide la pacienții cu TVP idiopatică este cu 77,6% ($p < 0,001$) peste valoarea indicelui de referință (tab. 1).

Tabelul 1

Valorile de prezentare ale markerilor disfuncției endoteliale la pacienții cu TVP idiopatică

Marker	Lot de referință	TVP idiopatică
Grosimea intima-media a arterei carotide, mm	$0,67 \pm 0,06$	$1,19 \pm 0,14$ $p < 0,001$ vs referință
Rata dilatării arterei brahiale mediate prin flux, %	$9,32 \pm 0,88$	$4,94 \pm 0,38$ $p < 0,001$ vs referință
Conținutul sanguin al oxidului nitric, $\mu\text{mol/L}$	$71,34 \pm 7,28$	$31,20 \pm 3,16$ $p < 0,001$ vs referință

Prin urmare, tromboza primară sau idiopatică a venelor profunde, care evoluează pe fundalul afectării hemostazei și injuriilor peretelui venos este asociată de o accentuare notabilă a remodelării arterelor periferice, manifestate prin îngroșarea zonei intima-media. Această evidență a fost însoțită de periclitarea reactivității arterei brahiale endotelium dependente și mediate prin stresul hemodinamic, care conduce la excitația receptorilor mecanici specifici de pe celula endotelială, activarea canalelor de potasiu și majorarea influxului de calciu ce

stimulează enzima de producție de NO și dilatarea vasculară. Valoarea de prezentare a indicelui dilatării arterei brahiale s-a decelat la pacienții cu TVP idiopatică semnificativ inferioară parametrului de referință (tab. 1). Incrementul relativ al diametrului arterei brahiale în cadrul redresării fluxului sanguin a constituit în medie 4,94%, ceea ce consemnează un recul de circa 47% ($p < 0,001$) față de valoarea de referință, egală cu $9,32 \pm 0,88\%$.

Atât remodelarea structurală, cât și motricitatea vasculară sunt procese strâns dependente de cantitatea oxidului nitric, precum și de viabilitatea acestuia vulnerabilă la acțiunea radicalilor liberi de oxigen (în primul rând a anionului superoxid).

Valoarea de prezentare a concentrației sanguine a oxidului nitric la pacienții cu TVP idiopatică este semnificativ diminuată cu 57% ($p < 0,001$), comparativ cu indicele de referință: $31,20 \pm 3,16$ versus $71,34 \pm 7,28$ $\mu\text{mol/L}$ (tab. 1).

Important de menționat, că nivelul sanguin al NO se află în corelare strânsă directă cu rata dilatării arterei brahiale mediate prin flux și indirectă – cu grosimea intima-media a arterei carotide (tab. 2).

Tabelul 2

Valoarea coeficientului de corelare (r) Pearson a markerilor disfuncției endoteliale la pacienții cu tromboză venoasă profundă idiopatică

1 NO, $\mu\text{mol/L}$	2 Indicele DMF, %	3 GIM, mm	r 1-2	r 1-3
$31,20 \pm 3,16$	$4,94 \pm 0,38$	$1,19 \pm 0,14$	+0,77 $p < 0,01$	-0,73 $p < 0,01$

Valorile coeficientului de corelare r decelate sunt de intensitate medie-înaltă: +0,77 între NO și indicele testului FMD al arterei brahiale și -0,73 între NO și grosimea intima-media a arterei carotide.

Am utilizat valoarea coeficientului de corelare Pearson în calculul variabilelor principale ale ecuației de regresie liniară (a – interceptia și b – coeficientul de regresie liniară). Între valoarea NO și indicele DMF există o dependență liniară pozitivă cu valoarea interceptiei (a) egală cu 2,14, iar coeficientul regresiei liniare (b) se estimează la valoarea 0,09. Deci, o micșorare a conținutului sanguin al oxidului nitric cu 10 $\mu\text{mol/L}$ se impune printr-o depreciere a indicelui testului DMF cu 0,9%. Acest fenomen indică, totodată, și asupra rolului NO în promovarea dilatării arterei brahiale mediate prin flux și care inteligibil are calificativul de probă dependentă de endotelium.

Între valoarea NO și indicele GIM există o dependență liniară negativă. Coeficientul regresiei liniare (b) privind dependența indicelui GIM (y) în funcție de valoarea NO (x) este egală cu -0,032, ceea ce demonstrează că reducerea conținutului sanguin al oxidului nitric cu 10 $\mu\text{mol/L}$ condiționează creșterea grosimii intima-media a arterei carotide cu 0,32 mm.

Luând în considerație faptul că între NO și DMF și GIM există o corelare înaltă (+0,77 și, respectiv, -0,73), putem sugera că anume carența cantitativă de oxid nitric la pacienții cu TVP idiopatică ar fi una din cauzele oportune privind reducerea capacității de dilatare a arterei brahiale endotelium

dependente și remodelarea arterei carotide, manifestată prin îngroșarea zonei intima-media.

Markerii inflamației. Semnificația fiziopatologică a procesului inflamator nespecific privind afecțiunile vasculare este datorată, în fond, acțiunii inhibitorii a acestuia asupra expresiei NOsec și creșterii în plan cantitativ a speciilor agresive de oxigen și azot. În același timp, carența de NO și stresul oxidativ potențează răspunsul inflamator. O altă oportunitate care poate avea conexiune directă cu fiziopatologia TVP și disfuncției endoteliale a arterelor periferice constă în diseminarea rapidă a inflamației nespecifice prin intermediul citokinelor proinflamatoare și al altor mediatori circulanți ai inflamației.

Proteina C reactivă estimată în TVP este importantă nu numai ca marker veritabil al inflamației, dar și privind capacitatea ei de a influența nemijlocit un set de evenimente cu referire la patogenia trombozei (expresia moleculelor de adeziune intercelulară și chemoattractive, pasajul transendotelial al polimorfonuclearelor, apoptoza celulară, formarea microparticulelor derivate de endoteliocite și plachete, facilitând per ansamblu migrarea, adeziunea și proliferarea celulară). Valorile cantitative ale PCR, estimate la pacienții cu TVP idiopatică, au fost comparate cu datele lotului de referință și datele din literatura de specialitate acceptate pentru PCR în vederea stratificării riscului cardiovascular (tab. 3).

Tabelul 3

Nivelurile circulante de prezentare ale proteinei C reactive la pacienții cu tromboză venoasă profundă idiopatică și inerente lotului de referință

PCR (mg/L)		Evidențe acceptate privind riscul cardiovascular PCR (mg/L)		
Lot de referință (n = 27)	TVP idiopatică (n = 78)	Risc minimal	Risc mediu	Risc înalt
2,57 ± 0,28	8,07 ± 0,44 $p < 0,001$ vs referință	< 1	1-3	> 3

Valoarea de prezentare medie a PCR la pacienții cu TVP idiopatică este concludent majorată, mai mult ca triplu (+214%) față de indicele atestat în lotul de referință: $8,07 \pm 0,44$ versus $2,57 \pm 0,44$ mg/L ($p < 0,001$). Potrivit gradației de stratificare a riscului cardiovascular în funcție de nivelul circulant al PCR, pacienții cu TVP idiopatică au un risc înalt. Valoarea de referință a PCR corespunde unui risc cardiovascular mediu. Merită o atenție deosebită valoarea cantitativă înaltă (peste 8 mg/L) a markerului, necaracteristică pentru procesul inflamator sistemic arterial. În ateroscleroza arterelor periferice și coronariene manifestă, stenoza sau restenoza coronariană sunt atestate, de regulă, valori ale PCR între 3 și 6 mg/L.

Printre factorii de stimulare a sintezei hepatice a PCR sunt citokinele proinflamatorii, în special IL-6, elevarea nivelului circulant al căruia cu 20% semnifică un risc al leziunilor vaselor arteriale coronariene, cerebrale și renale. Ca marker al inflamației, IL-6 este estimată în prognozarea stenozei și restenozei arterelor periferice și coronariene, remodelării

vasculare și miocardice, sursa principală fiind monocitele, macrofagii, fibroblaștii și leucocitele polimorfonucleare. Este dovedit rolul IL-6 în creșterea expresiei proteinei chemoatracante sau chemotactice a monocitelor-1, fenomen ce rezultă în potențarea infiltrării celulelor circulante proinflamatorii în peretele vascular. Important de subliniat, de asemenea, acțiunea IL-6 de afectare a procesului de activare a plasminogenului și, deci, de compromitere a activității sistemului de fibrinoliză.

Valoarea de prezentare a conținutului sanguin de IL-6 la pacienții cu tromboză venoasă profundă idiopatică este prezentată în tab. 4.

Tabelul 4

Concentrația serică a IL-6 (pg/ml) la pacienții cu tromboză venoasă profundă idiopatică

Lot de referință (n = 27)	TVP idiopatică (n = 78)
5,16 ± 0,45	21,52 ± 2,11 p < 0,001 versus referință

Astfel, concentrația serică a IL-6 la pacienții cu TVP idiopatică constituie 21,52 ± 2,11 pg/ml, ceea ce este de 4,17 ori superioară patternului de referință (5,16 ± 0,45 pg/ml). Prin urmare, putem aduce la apel prezența unui răspuns inflamator activ la momentul internării pacienților cu TVP idiopatică, manifestat prin elevarea marcantă a nivelurilor circulante ale

oxidului nitric și valoarea scorului trombotic s-a decelat o corelare negativă ($r = -0,72$; $p < 0,01$).

Discuții

Rezultatele obținute la momentul internării primare a pacienților cu TVP idiopatică permit de a evidenția cu certitudine prezența disfuncției endoteliale și a inflamației sistemice nespecifice. Geneza primară a trombozei față de aceste fenomene sau relația inversă poate fi tratată doar ipotetic. Cu toate acestea, sunt importante și fără echivoc cel puțin 2 constatări:

Disfuncția endotelială și inflamația exacerbează evoluția TVP idiopatică și se află într-o interfață de interacțiune reciprocă.

Markerii disfuncției endoteliale (concentrația sanguină a oxidului nitric, indicele de dilatare a arterei brahiale mediate prin flux și grosimea intima-media a arterei carotide) și inflamației (PCR și IL-6) au valoarea predictivă asupra TVP idiopatică, dată fiind corelarea concludentă depistată între aceștia și scorul trombotic. Utilitatea estimării acestor markeri în cadrul diagnosticului și pronosticului pacienților cu TVP idiopatică se consemnează cu relevanță.

Prin urmare, patogenia TVP idiopatică poate viza, indiferent de natura factorului primar de declanșare a procesului de tromboză (neelucidat încă), mecanisme de exacerbare și diseminare a trombozei legate de carența de NO, alterarea endoteliului și activarea răspunsului inflamator nespecific.

Tabelul 5

Valorile coeficientului de corelare Pearson (r) privind raportul între markerii inflamației, oxidul nitric și scorul trombotic la pacienții cu tromboză venoasă profundă idiopatică

Indice	Coeficientul r					
	r 1-2	r 1-3	r 2-3	r 1-4	r 2-4	r 3-4
1. PCR	+0,80	-0,75	-0,77	+0,71	+0,74	-0,72
2. IL-6	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,01
3. NO	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,01
4. ST	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,01

PCR și IL-6 (de 3-4 ori). Diseminarea prin circulație a acestor mediatori ai inflamației, declanșate și susținute de tromboza venoasă profundă, poate fi un factor de compromitere a funcționalității endoteliului arterelor periferice, care debutează prin deficitul de NO și converge spre limitarea dilatării și remodelarea vasculară.

Între markerii inflamației și nivelul oxidului nitric există corelări autentice (tab. 5). Mai mult decât atât, atât PCR și IL-6, cât și NO se corelează concludent cu valoarea scorului trombotic (ST), care semnalează de fapt intensitatea procesului de tromboză.

Corelările estimate sunt statistic semnificative și de intensitate înaltă. Majorarea PCR s-a corelat pozitiv cu creșterea IL-6 ($r = +0,80$) și a scorului trombotic ($r = +0,71$). Cu scorul trombotic s-a corelat pozitiv și concludent IL-6 ($r = +0,74$). Totodată, ambii markeri ai inflamației s-au corelat negativ cu nivelul sanguin al oxidului nitric: $r = -0,75$ (PCR-NO) și $r = -0,77$ (IL-6-NO). Între concentrația sumară sanguină a

Acești factori pot fi în parte responsabili de incidența crescută a embolismului pulmonar și a recurenței trombozei în patternul idiopatic al TVP, care necesită și perioade mai mari de tratament anticoagulant.

Sub acțiunea citokinelor proinflamatoare și a carenței de NO, celulele endoteliale încep să expreseze factorul tisular III, triggerul coagulării extrinseci, care devine accesibil pentru factorii de coagulare circulanți, în primul rând factorul VII. Activarea acestuia din urmă este necesară pentru activarea factorului IX, proces catalizat și prin intermediul factorului XI activat în cadrul coagulării intrinseci. În plus, pe fundalul inflamației și alterării endoteliale se potențează expresia factorului von Willebrand, inclusiv pe celula endotelială, fapt ce rezultă în stimularea adeziunii plachetare, accentuată în declinul de oxid nitric. Endoteliul venos, considerat mult timp o sursă cu pondere joasă vizavi de sinteza NO, este actualmente vizat la o capacitate similară endoteliului arterial.

Trombocitele activate aderă, de asemenea, și la factorul von

Willebrand expresat în materialul tromboactiv, recunoscând în matricea extracelulară și alte proteine, cum ar fi collagenul, laminina, fibronectina, proces care se realizează prin intermediul receptorilor din familia integrinei: GPIIb/GPIIIa, GPIa/GPIIa, GPIc/GPIIa.

Activarea inflamației și adeziunea plachetară sunt condiții de formare a microparticulelor derivate de endoteliu și trombocite, pe suprafața cărora se expresează selectinele (E, P), molecule de adeziune intercelulară, care au contribuție notabilă în migrarea transendotelială a celulelor. Astfel, se mărește și contactul factorilor circulanți de coagulare cu factorul tisular expresat constitutiv pe miocitele netede vasculare, fibroblaști, miofibroblaști, periocite.

Putem admite, că activarea inflamației și disfuncția endotelială, dacă nu anticipează debutul trombozei, atunci sunt declanșate și perpetuate odată cu evoluția trombozei, care pe o anumită perioadă nu se manifestă clinic. Datele obținute de P. Prandoni și colab. (2003) în cadrul examinării ultrasonografice a arterei carotide la pacienții cu tromboembolism idiopatic demonstrează îngroșarea veritabilă a peretelui vascular și prezența plăcilor ateromatoase în 47% cazuri, evenimentele date fiind atestate numai în 23% cazuri la pacienții cu tromboză venoasă secundară [8]. Coeficientul confidențial privind valoarea predictivă a indicelui GIM asupra trombozei venoase profunde idiopatice este mult mai mare decât indicele inerent pronosticului TVP provocate (2,3 *versus* 1,8).

F. Spencer și colab. (2008) au analizat datele oferite de Institutul Canadian de Informație a Sănătății privind evaluările pacienților (vârsta 20-64 de ani) spitalizați din cauza tromboembolismului venos idiopatic și supravegheați pe o perioadă de 10 ani [9]. Autorii au constatat că rata incidenței infarctului miocardic acut la pacienții sub 40 de ani cu tromboembolism venos idiopatic este semnificativ mai mare, comparativ cu indicele pacienților fără afecțiuni ale hemostazei. La pacienții cu vârsta cuprinsă între 40 și 64 de ani, această discrepanță se află în limitele erorii admisibile, posibil din cauza asocierii altor factori de risc cardiovascular (*imprimis* dependenți de vârstă) în lotul de referință.

M. Jezovnik și P. Poredos (2011) au demonstrat în materialul prezentat la cel de-al 12-lea miting al forului European „Venous Approach” (Slovenia) evidențe, care confirmă că reducerea dilatării arterei brahiale mediate prin flux este asociată de elevarea în sânge a citokinelor proinflamatoare, IL-6 și IL-8, iar pe de altă parte IL-10, estimată drept o citokină antiinflamatoare, este cantitativ redusă [10]. Autorii sugerează inteligibil, că inflamația poate fi o consecință a activării statusului procoagulant și, totodată, un mecanism fiabil de promovare a procesului de tromboză. Citokinele IL-6 și IL-8 sunt cunoscute prin acțiunea lor de creștere a expresiei selectinelor (E și P), iar IL-1 și IL-10, dimpotrivă, se manifestă ca un inhibitor asupra moleculelor de adeziune, dar facilitează creșterea conținutului factorului von Willebrand.

Este moderată opinia, potrivit căreia semnificația fiziopatologică a citokinelor proinflamatoare în tromboza venoasă este, în mare parte, determinată de acțiunea lor stimulatorie asupra sintezei PCR, care ar fi maneta de conexiune a lanțu-

lui inflamație – disfuncție endotelială – tromboză. În acest context sunt conceptuale importante datele obținute de R. Bisioendial (2005), care a constatat creșterea conținutului sanguin al factorului Willebrand (cu până la 127%), fragmentelor de protrombină 1-2 (de 3 ori) și a inhibitorului activatorului plasminogenului (de 2 ori) și a D-dimerului (de 3,5 ori) la persoanele sănătoase în urma administrării proteinei C reactive umane recombinante [11].

Trebuie de remarcat faptul, că celulele endoteliale stimulate în cultură prin PCR expresează activ inhibitorul activatorului de plasminogen-1, indiferent dacă endoteliocitul aparține arterelor sau venelor, iar pe celulele endoteliale umane aortice s-a individualizat efectul PCR de inhibiție a expresiei activatorului plasminogenului [12]. Proteina C reactivă stimulează, de asemenea, adeziunea plachetară și facilitează expansiunea trombusului, markerul proinflamator fiind identificat prin microscopia confocală, atât pe suprafața trombocitelor, cât și a cheagului sanguin alb, roșu sau mixt. Există presupuneri privind creșterea expresiei factorului tisular sub acțiunea PCR și reducerea cantitativă a factorilor inhibitori ai coagulării, dependente de factorul de coagulare III. Infuzia combinată a PCR, IL-6 și factorului de necroză tumorală- α duce la activarea factorului de coagulare X și stimularea ulterioară a formării trombinei [12].

Astfel, proteina C reactivă și citokinele proinflamatoare influențează atât activitatea sistemului procoagulant, cât și a sistemului fibrinolitic, justificând prin aceasta: 1) utilizarea acestui marker al inflamației în diagnosticul și prognoza evoluției TVP idiopatice (în primul rând a riscului de recidivă a trombozei); 2) abordarea corecției răspunsului inflamator sistemic nespecific, precum și a disfuncției endoteliale, care susține impactul citokinic.

Inhibiția răspunsului inflamator, receptorilor plachetari activați prin proteaze, expresiei factorului tisular și ameliorarea funcției endoteliale potențează semnificativ eficiența tratamentului anticoagulant, rezultând în micșorarea nivelului sanguin al fragmentelor 1-2 ale protrombinei, un indiciu al activității procesului de convertire a factorului II în trombină sub acțiunea sistemului protrombokinazei [13]. De asemenea, se remarcă augmentarea afinității factorilor Va și VIIa față de proteinele S și C și creșterea permeabilității trombusului organizat, penetrării lui cu plasmină, având ca urmare rezoluția eficientă a acestuia. Inhibiția inflamației reduce notabil expresia moleculelor de adeziune intercelulară, intensitatea stresului oxidativ, carența de NO și activitatea statusului procoagulant.

Concluzii

Evoluția TVP idiopatice este asociată de disfuncția endotelială, estimată prin modificările semnificative ale oxidului nitric și markerilor remodelării arterelor periferice, cum ar fi dilatarea arterei brahiale mediate prin flux și grosimea intima-media a arterei carotide. Valoarea de prezentare a conținutului seric de oxid nitric este depreciată cu 56,3% față de indicele de referință și se corelează pozitiv ($r = +0,77$; $p < 0,01$) cu reculul de 47% al dilatării arterei brahiale și ne-

gativ ($r = -0,73$; $p < 0,01$) cu creșterea grosimii intima-media a arterei carotide cu 77,6%.

Evoluția TVP idiopatice se impune, de asemenea, prin activarea notabilă a răspunsului inflamator sistemic nespecific. Nivelul plasmatic de prezentare a proteinei C reactive atinge cote medii de $8,07 \pm 0,44$ mg/L și depășește semnificativ indicele de referință ($2,57 \pm 0,28$), iar nivelul citokinei proinflamatoare IL-6 elevează până la valoarea de $21,52 \pm 2,11$ pg/ml, care depășește de 4,7 ori indicele de referință. Astfel, disfuncția endotelială și inflamația reprezintă o interfață patogenetică oportună a trombozei venoase profunde primare, dată fiind implicarea pertinentă a acestora în afecțiunea hemostazei.

Markerii disfuncției endoteliale și inflamației pot fi utilizați ca predictorii ai diagnosticului și pronosticului trombozei venoase profunde idiopatice.

References

1. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J. Thromb. Haemost.* 2007;5:692-699.
2. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange P, et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous disease: a French consensus guideline. *Journal des Maladies Vasculaires.* 2009;34:156-203.
3. Mackman N, Becker RC. Deep venous thrombosis: a new era in anticoagulant therapy. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010;30(3):369-371.
4. Jezovnik M. Idiopathic venous thrombosis is related to systemic inflammatory response and to increased levels of circulating markers of endothelial dysfunction. *International Angiology.* 2010;29(3):226-231.
5. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. Atherosclerosis as a potential risk factor of venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:1435-1441.
6. Mazzocchi G, Grilli M, Ferrandino F, et al. Arterial endothelial dysfunction and idiopathic deep venous thrombosis. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2011;25(4):565-573.
7. Lekaris J, Abraham P, Balbarini A, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology working group on peripheral circulation. *European J. Cardiovascular Prevention Rehabilitation.* 2011;DOI: 10.1177/1741826711398179.
8. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. Atherosclerosis as a potential risk factor of venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:1435-1441.
9. Spencer FA, Ginsberg JS, Chong A, et al. The relationship between unprovoked venous thromboembolism, age, and acute myocardial infarction. *J. Thromb. Haemost.* 2008;6:1507-1513.
10. Jezovnik M, Poredos P. In patients with idiopathic venous thrombosis interleukin 10 is decreased and related to endothelial dysfunction. Papers of the 12th Meeting of the European Venous Forum, Slovenia, 2011;11.
11. Bisioendial RJ, Kastelein JJP, Levels JHM, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of CRP in humans. *Circ Res.* 2005;96:714-716.
12. Tichelaar Y, Kluijn-Nelemans H. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis: a systematic review. *Thromb. Haemost.* 2012;107:827-837.
13. Rodrigueaz A, Wojcik B, Wroblewski S, et al. Statins, inflammation and deep venous thrombosis: a systematic review. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2012;33(4):371-382.

Актопротекторное действие калиевой соли 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона в условиях экспериментальной гипокинезии

*Н. В. Руда, Г. И. Степанюк, О. П. Драчук

Department of Pharmacology, National Medical University "N. I. Pirogov" of Vinnitsa, Ukraine

*Corresponding author: farm_vnmu@mail.ru. Manuscript received 03 December, 2012; revised February 11, 2013

N. V. Ruda, G. I. Stepanyuk, O. P. Drachuk

Actoprotective activity of potassium salt of 2-glicino-3-chlor-1,4-naphthoquinone in experimental hypokinetic conditions

The results of research on the actoprotective activity of potassium salt of 2-glicino-3-chlor-1,4-naphthoquinone (compound VI) in 15 daily hypokinetic conditions are presented in the article. The estimation of dynamic and static endurance showed that compound VI has the same ability as standard actoprotector bemetil to promote a physical capacity of animals both on the 7th and on 15th day of immobilization. The study determined that compound VI is comparable with bemetil in dynamic tests (swimming and running tests). The compound under study also significantly surpassed bemetil in static endurance tests (holding rats on a rotating wheel) on the 7th day of the experiment. Thus potassium salt of 2-glicino-3-chlor-1,4-naphthoquinone is an interesting area for future in-depth study regarding its actoprotective action and the safety for creating a new actoprotector on its base.

Key words: actoprotective action, amino acid derivatives of 1,4-naphthoquinone, bemetil.

Реферат

В статье представлены результаты исследования актопротекторной активности калиевой соли 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона (соединения VI) в условиях 15-дневной гипокинезии. При оценке динамической и статической выносливости выявлена способность исследуемого соединения, подобно эталонному актопротектору бемитилу, повышать физическую работоспособность животных как на 7-й, так и на 15-й день иммобилизации. Установлено, что по величине динамических показателей (плавательный тест и бег на тротуаре) соединение VI сопоставляется с бемитилом. По показателю статической выносливости (удерживание крыс на вращающемся стержне) исследуемое соединение достоверно преобладает над референс-препаратом на 7-е сутки эксперимента. Таким образом, калиевая соль 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона представляет интерес для дальнейших углубленных исследований её актопротекторного действия и безопасности на предмет пригодности для создания на её основе нового актопротектора.

Ключевые слова: актопротекторное действие, калиевая соль 2-глицино-3-хлор-1,4-нафтохинона, бемитил.