

Pacientul a administrat antibioticoterapie combinată: inițial perfuzii intravenoase cu Ciprinol 800 mg/zi și Augmentina 7,2 g/zi 7 zile, apoi, din cauza răspunsului neadecvat, terapia antibacteriană a fost substituită cu Vancomicină 2g/zi și Fortum 4 g/zi intravenos timp de 28 zile. I s-a perfuzat Plasma antistafilococică 300 ml. Concomitent administra Ketoconazol 200 mg/zi, Lisinoton 10 mg/zi, Furosemidi 40 mg/zi, Verospiron 50 mg/zi, Digoxină 0,25 mg/zi și Rexitină 10 mg/zi, local badijonare cu Betadin și Jel Lioton. Starea pacientului cu ameliorare semnificativă, dar necesită prelungirea tratamentului antibacterian în continuare (2-3 săptămâni) până la rezolvarea definitivă a procesului infecțios. Pacientul necesită corecție chirurgicală a valvei tricuspide.

Concluzii

Pacientul Z, 24 ani, consumator de droguri intravenos, dezvoltă o endocardită infecțioasă a cordului drept pe valve intacte. Manifestările clinice caracteristice sunt sindromul febril și evenimente pulmonare recurente. Criteriile majore (DUKE) pentru EI veridică au fost prezente: la ecocardiografie s-au depistat vegetații mari pe valva tricuspida și la hemocultură s-a însămânțat Stafilococul auriu. Radiografia cutiei toracice relevă infiltrații pulmonare destructive. În urma tratamentului antibacterian combinat, conform schemelor standart, procesul infecțios s-a rezolvat definitiv, dar peste patru ani pe fond de utilizare permanentă a drogurilor intravenos se dezvoltă o recurență de EI, cu aceleași manifestări clinice și ecocardiografice, în asocieră cu elemente vasculare necrotizante (provocate de supradozajul drogului). Pacientul prezintă rezistență la un număr mare de antibiotice și necesită antibioticoterapie îndelungată cu schimbarea antibioticelor peste fiecare 2-3 săptămâni.

Referințe bibliografice

1. Infective Endocarditis Clinical review. Rhys P. Beynon, Bernard D Prendergast, V. K Bahl. *BMJ* 2006; 333:334-339 (12 August), 2:10.1136/bmj.333.7563.334
2. Infective Endocarditis John L Bruschi, Wesley W Emmons Francisco Talavera, Thomas M Kerkering, Eleftherios Mylonakis, Burke A Cunha. *Med line Dec*, 7, 2007.
3. Right sided infective endocarditis: Tempus fugit! Nico R. Van de Veire, An Cristin Ascoop, Michel De Pauw, Johan De Sutter, Thierry C. Jillebert. *Eur J Echo Cardiology* (2006) 7, 235-238
4. Septic deep venous thrombosis in intravenous drug users. France Fab, Wermer Zimmerli, Marianne Jordi, Ronald A. Schoenenberger. *Swiss Med Wekly* 2002; 132; 386-392
5. Right sided endocarditis: Clinical and echocardiographic characteristics . Lejko-Zupanc T, Koyelj M, Kranjek I, Pikelj F. *Journal of Clinical and Basic Cardiology* 1999; 2 (Issue 1), 81-84
6. Case report: Infective Endocarditis...It is in the differential diagnosis of intravenous drug users with abdominal pain? Stacey Barnes, Daniel Lombardi, Ruben Altamirano. *Med line March*, 1, 2007
7. Современные аспекты инфекционного эндокардита: Учебно-методическое пособие. Е. Н. Николаевский, Г.Г. Хубулава, Б.Б. Удальцов; Самара, 2006.

POLIMORFIZMUL GENETIC AL VARIANTELOR ALELICE ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ (Sinteza literaturii)

Natalia Caproș

Catedra Medicină Internă No5 USMF "N.Testemițanu"

Summary

Genetic polymorphism of allelic variants in cardiovascular diseases (review)

Identification of genetic markers associated with onset of the cardiac pathology is a modern approach to the cardiovascular pathology now. Since one of the important risk factors of coronary heart disease is the increased level of atherogenic lipoproteins, the genetic

polymorphism of apolipoproteins, codifying the proteins of lipid metabolism is a perspective to be studied.

Rezumat

La momentul actual unul din cele mai de moderne abordări a bolilor cardiovasculare este identificarea markerilor genetici, asociați cu apariția patologiei. Deoarece unul din principalii factori de risc a apariției bolilor cardiovasculare este nivelul crescut de lipoproteine aterogene, polimorfismul genelor apolipoproteinelor care codează proteinele metabolismului lipidic sunt obiectul de perspectivă pentru cercetare.

Actualitatea temei

Factorii de risc cunoscuți ai cardiopatiei ischemice includ: fumatul, obezitatea, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, sedentarismul, diabetul zaharat. În ultimul timp au apărut lucrări ce documentează predispunerea genetică ca un factor important alături de alți indici.

În ultimul deceniu a fost descoperit un întreg lanț de mutații genetice, care duc la dezvoltarea precoce a cardiopatiei ischemice și infarctului miocardic.

În prezent sunt descrise mai mult de 700 de diferite mutații ale genului receptorului lipoproteinelor de densitate joasă (LDL), ce schimbă structura proteică a aminoacizilor, ca rezultat se dereglează interacțiunea acestui receptor cu LDL și lipoproteinele de densitate foarte joasă (VLDL). Mutația genelor apolipoproteinei B (apoB)3500Arg->Gln duce la înlocuirea aminoacidului arginin cu acidul gliutaminic aproape de centrul de legare cu receptorul LDL. Acestea sunt motivele hipercolesterolemiei familiare, ce duc la dezvoltarea precoce a cardiopatiei ischemice și infarctului miocardic. Dar aceste mutații sunt foarte rare: ele se întâlnesc în populație cu incidența nu mai mult de 1 caz la 500-700 și de aceea nu pot lămuri bazele genetice a acestor patologii.

În timpul descifrării genomului uman au fost depistate multe variante polimorfe ale ADN, care determină prezența diferitor nucleotide într-un loc anumit ale ADN la diferiți oameni. Așa schimbări sunt de asemenea mutații, dar deoarece sunt localizate în sectoare care nu codifică proteinele sau dereglează structura aminoacizilor proteici, ele se numesc polimorfism mononucleotidic (SNP).

La momentul actual în genomul uman s-au găsit mai mult de 1000000 de SNP¹. Variantele ADN, ce se deosebesc prin poziție anumită se numesc alele. Pentru analiza comparativă se efectuează tiparea acelor SNP cu incidența alelei ce depășește 5%. Deși SNP nu schimbă structura aminoacidică a proteinelor, ele pot schimba anumite sectoare regulatorii genice și în așa fel pot determina cantitatea anumitei proteine sau pot fi înălțuite cu alte mutații funcțional importante, care rămân necunoscute.

Pentru depistarea factorilor molecular-genetici ce determină predispunerea către cardiopatia ischemică, se analizează SNP, localizate aproape sau în genele cu impact în apariția patologiei.

Actualmente hipercolesterolemia este un factor recunoscut în dezvoltarea aterosclerozei și cardiopatiei ischemice. Valoarea înaltă a lipoproteinelor aterogene constituie unul din factorii cardiopatiei ischemice. În acest context, studierea genelor, implicate în reglarea transportului și metabolismul lipidelor plasmatic, prezintă un mare interes.

Scopul studiului a constituit aprecierea impactului polimorfismului variantelor alelice ale genelor apolipoproteinelor în bolile cardiovasculare.

Material și metodă

A fost selectată și precaută literatura din 1968 până în Mai 2008 în MEDLINE, folosind termenii: polimorfismul apolipoproteinelor, ateroscleroza, infarctul miocardic, boli coronare. Au fost la fel considerate studii adiționale, articole originale, care aveau ca scop aprecierea relației genotipul apolipoproteinelor și bolile cardiovasculare.

Rezultate și discuții

Polimorfismul variantelor alelice ale genei apolipoproteinei B

ApoB este o proteină multifuncțională și ocupă rolul principal în sistemul apolipoproteinelor. Funcția de bază a apoB este culegerea și secreția lipoproteinelor, ce conțin colesterol și trigliceride.

Este descris polimorfismul inserțional-delețional al SNP localizat în regiunea terminală 5' a genei apoB și implicat în deleția a trei codoane Lei-Ala-Lei în localizarea 14/16. A fost remarcat, că dezvoltarea cardiopatiei ischemice la afroamericani în populația taiwaneză este legată de prezența alelei D, iar în populația Saint-Petersburgului la reprezentanții rasei europene în SUA asociere cu alela D nu s-a găsit². Analiza comparativă a riscului apariției cardiopatiei ischemice în populația moscovită al genei apoB a relatat creșterea variantelor alelice cu copii de 32, 36 și mai multe³. În populația austriacă au fost identificate 7 variante alelice ale apoB cu repetări de la 12 până la 18 și lipsa asocierii cardiopatiei ischemice cu dereglările metabolismului lipidic.

Polimorfismul variantelor alelice ale genei apolipoproteinei A

Apolipoproteinele familiei A (LPA) sunt componentele proteice de bază ale lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL). Multiplele studii ale genei LPA1 au stabilit, că este proteina de bază și cofactorul fermentului lipoproteidlipazei și are funcția de transport revers al colesterolului.

Studiul european RAPS a înrolat 397 pacienți cu dislipidemii, care au administrat pravastatină în doză de 20 mg.nictimeral timp de 4 luni, a dovedit că eficacitatea lui depinde de genotipul G/A al genei LPA1. La bărbații purtători de alele A după tratamentul cu pravastatină concentrația HDL nu s-a mărit, spre deosebire de bărbații purtători de alele G, la care valoarea HDL a crescut cu 4,9%. Corelația dată s-a evidențiat la bărbații nefumători⁴. În populația rusă s-a efectuat cercetarea răspândirii variantelor alelice ale microsatelitului (CA)n, localizat pe intronul genei apoA II. Autorii au remarcat lipsa asocierii între polimorfismul (CA)n și cardiopatia ischemică.

Polimorfismul variantelor alelice ale genei apolipoproteinei E

Apolipoproteina E umană este o proteină polimorfă, care interacționează cu receptorul LDL și transferă colesterolul din VLDL în celule. Sunt cunoscute 3 alele ale genei apoE- 2,e3,e4, care se deosebesc prin resturile aminoacizilor în poziția 112 și 158. Alela e3 are în poziția 112-cistein, dar în 158- arginin. Alela e2 are în ambele poziții cistein, iar alela e4-arginin. Aceste resturi aminoacidice se găsesc în apropierea regiunii cuplării cu receptorul LDL. Alela e2 se leagă cu receptorul LDL, mai bine decât alela e4. Alela e3 se întâlnește la majoritatea rasei europene. Răspândirea alelei e4 variază de la 5% în populația sudică (Italia, Spania) până la 30% în cea nordică (Finlanda). Alela e2 se întâlnește aproximativ la 5% din reprezentanții populației europene.

Legătura alelei e4 cu riscul crescut de dezvoltare a aterosclerozei și bolilor cardiovasculare a fost relatată în multe studii. Alela e4 este un factor recunoscut al dezvoltării a bolii Alzheimer la pacienții de vârstă înaintată .

Mare interes prezintă studiile, în care a fost relatată nu numai impactul alelei apoE, dar și a fost analizată interacțiunea ei cu factorii mediului înconjurător, în prealabil cu fumatul. Urmărirea bărbaților din Anglia în vârstă de 51-60 ani timp de 6 ani a depistat, că riscul dezvoltării infarctului miocardic la fumători, care aveau măcar o alela e2 creștea cu 20%, iar la fumătorii care aveau ambele alele e3 riscul creștea cu 70%, iar la fumătorii care aveau măcar o alela e4, riscul dezvoltării IM creștea mai mult de 3 ori⁵.

Polimorfismul genei apolipoproteinei C3

Apolipoproteina C intră în componența VLDL și HDL. Funcția principală a apoC3 este legată cu inhibiția lipazei lipoproteice și triacilgliceridlipazei (LIPC) ficatului, ce influențează la scindarea TG. Cele mai frecvent studiate variante ale genei apoC3 sunt: T-4554Cb C1100T, SstI locul polimorf. Explorarea pacienților cu stenoza arterelor coronare a relatat că genotipul -455C s-a asociat cu nivel ridicat de apoC3. În prezența sindromului metabolic și genotipului -455C fumatul influențează mult la ridicarea TG în plasma pacienților ambelor sexe⁶.

Genotipul 3238G s-a asociat cu nivel jos de HDL, conținut înalt de TG și mărime medie a particulei LDL mică. Pacienții cu genotip 3238G se asociază cu nivele înalte de Colesterol, LDL, apoB și creșterea mărimii particulei LDL.

Polimorfismul genei lipoproteinlipazei

Lipoproteinlipaza (LPL) este o proteină multifuncțională, care participă în hidroliza fosfolipidelor și TG. Impactul LPL în aterogeneză este legat de efectul ei pe balanța între proteinele peretelui vascular și activitatea plasmei. Există câteva variante ale genei LPL, care se asociază cu nivel lipidic diferit și dezvoltarea CPI: D9N, N29IS, S447X⁷.

Varianta G a polimorfismului N29IS se caracterizează cu nivel crescut de TG și concentrație mică de HDL, care determină risc crescut de apariție a CPI și accidentelor vasculare. Varianta G a polimorfismului S447X se asociază cu schimbări pozitive în componența lipidică a sângelui: nivel jos de TG și ridicat de Col-HDL.

Gena de transfer ABC1

Transferul ABC1 se înfăptuește de o proteină, ce transportă Col din HDL. Este cunoscut următorul polimorfism al acestei gene: C-17G, C69T și R219K. Răspândirea variantelor 17G, 69T și 219K în populația europeană reprezintă 30-35, 10-20 și 40-50% corespunzător. Acest polimorfism influențează viteza scindării lipidelor și au impact pe riscul apariției bolilor cardiovasculare.

Un studiu, efectuat în Canada pe 600 pacienți cu boli cardiovasculare și donori sănătoși a depistat că prezența variantei 17G determină risc mic de BCV, iar prezența variantei 69T crește riscul de două ori⁸. Investigația a apreciat, că purtătorii de varianta 219K aveau risc jos de BCV. Această variantă determină încetinirea dezvoltării aterosclerozei la oameni și nivel jos de TG.

Gena proteinei de transfer a colesterolului eterificat (CETP)

Proteina de transfer a colesterolului eterificat este specifică și destinată transferului lipidelor plasmatic și catabolizează reacția schimbului colesterolului eterificat și TG între lipoproteine⁹. Ca rezultat o parte de TG se transferă din VLDL spre LDL și HDL, iar greutatea echivalentă de colesterol eterificat se transferă din LDL și HDL la VLDL.

La momentul actual sunt descrise următorii markeri ai polimorfismului genei acestei proteine: TaqIB, C-629A, 1405V. Este dovedit, că prezența genei proteinei de transfer a colesterolului eterificat se asociază cu nivelul de lipoproteine, în particular cu concentrația de HDL. Polimorfismul genei proteinei de transfer a colesterolului eterificat este reprezentat de markerul polimorf TaqIB. Purtătorii de alela B1 prezintă concentrație crescută de proteină de transfer a colesterolului eterificat și joasă de HDL. Nivelul CETP este mare la persoanele cu două copii ale alelei B1(B1B1) și jos la persoanele cu genotipul B2B2. A fost descrisă corelația polimorfismului TaqIB cu progresia aterosclerozei coronare: s-a adeverit, că purtătorii genotipului B1B1 au concentrații mai mari de CETP, nivel mai jos de HDL și ateroscleroză coronară progresantă. Cu atât mai mult, activitatea CETP este micșorată la purtătorii de alela B2 în ambele sexe. Concentrația HDL la bărbați și la femei a fost joasă în lotul cu genotipul B1B1. În studiul WOSCOPS a fost depistată asociația între genotipul B2B2 și CC3. La persoanele homozigoți cu alela B2B2 comparativ cu B1B1 s-au depistat creșteri a Col-HDL și micșorarea cazurilor de BCV cu 30%¹⁰. Cercetători japonezi au descris cazuri de insuficiență familială de CETP. Deficitul de CETP este un factor potențial antiaterogen și poate fi asociat cu creșterea duratei vieții.

Dar rezultatele unor investigații arată, că la subiecții cu concentrații joase de CETP și mari de HDL riscul de BCV este crescut. Este cunoscut alt marker polimorf al genei CETP, care este localizat pe intron și prezintă o mutație funcțională-C-629A. Acest marker polimorf este cuplat cu polimorfism funcțional în regiunea promotoare a genei CETP și este foarte important pentru transcripția ei.

Concluzie

La momentul actual unul din cele mai de perspectivă abordări este identificarea de markeri genetici, asociați cu apariția patologiei. Efectuarea analizei momentale a tuturor genelor-candidate este o problemă complicată, de aceea evidențierea loturilor genice cu impact major în apariția precoce a patologiei cardiovasculare este important. Deoarece unul din principalii factori de risc a apariției BCV este nivelul crescut de lipoproteine aterogene, genele care codează proteinele metabolismului lipidic sunt obiectul de perspectivă pentru cercetare.

Bibliografie selectivă

1. Lander E.S, Linton L.M, Birren B et al. Initial sequencing and analysis of human genome. Nature 2001,409, 860-1029.
2. Hixon J.E, McMahan C.A, McGill H.G. et al. ApoB insertion/deletion polymorphism are associated with atherosclerosis in young black but not white males. Arterioscler Tromb 1992,12,1023-1029.
3. Погода Т.В, Никонова А.Л, Колосова и др. Аллельные варианты генов апоВ и апоСII у больных ишемической болезнью сердца и у здоровых лиц в московской популяции. Генетика, 1995, 31, 1007-1012.
4. Lahoz C, Pena R, Mostaza J. Et al. and RAP Study Group. ApoA1 promoter polymorphism influences basal HDL-cholesterol and its response to pravastatin therapy. Atherosclerosis 2003, 168, 289-295.
5. Humphries S. E, Talmud P.J, Hawe E. et al. Apolipoprotein E4 and coronary heart disease in middle-aged men who smoke- a prospective study. Lancet 2001, 358, 115-119.
6. Russo G. T, Meigs J.B, Cupples L.A, et al. Association of the Sst-1 polymorphism at the ApoC3 gene locus with variations in lipid levels, lipoprotein subclass profiles and coronary heart disease risk: The Framingham offspring study. Atherosclerosis 2001, 158,1, 173-181.
7. Jema R, Fumeron F, Poirier O. et al. Lipoprotein lipase gene polymorphism: associations with myocardial infarction and lipoprotein levels, the Ectim study. J Lipid Res 1995;36;2141-2146.
8. Zwartz K.Y, Clee S.M, Zwinderman A. H. Et al. ABCA 1 regulatory variants influence coronary artery disease independent of effects on plasma lipid level. Clin genet 2002; 61:2; 115-125.
9. Ordovas J.M, Cuppels L.A, Corella D.et al. Association of cholesteryl ester transfer protein-taq 1- polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: Framingham study. Atheroscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1323-1329.
10. Freeman D.G,Wilson V, McMahan A.D,et al. Polymorphism of the CETP gene predicts cardiovascular events in the West of Scotlands Coronary Prevention Study (WOSCOPS) Atherosclerosis 2000;15:91.

PARTICULARITĂȚILE RADIOLOGICE ALE COXARTROZEI ȘI GONARTROZEI

Lucia Dutca¹, Liliana Groppa¹, Daniela Cepoi¹, V. Corotaș², Elena Volcovscaia³

Catedra Medicină Internă FR și SC, USMF „Nicolae Testemițanu”¹,
SCM „Sfînta Treime”², SCR³ or. Chișinău

Abstract

The X-Ray Peculiarities of the Knee and Hip Osteoarthritis

Osteoarthritis is a multifactorial chronic and disabling disease, characterized by progressive destruction of joint cartilage. The aim of our study was to assess the X-ray peculiarities of the knee and hip osteoarthritis in patients from R. Moldova

Rezumat

Osteoartroza este o maladie articulară cronică, multifactorială și invalidantă, ce se caracterizează prin distrucția progresivă a cartilajului articular. Scopul studiului nostru a fost aprecierea particularităților radiologice ale osteoartrozei articulației genunchiului și coxofemorale la pacienții din republica Moldova.

Introducere

Artrozele sunt artropatii cronice, care afectează articulațiile periferice sau vertebrale, caracterizate morfologic prin leziuni regresive degenerative ale cartilajului hialin articular, cu