

➤ Limfoame cu celule mari anaplastice care sunt tratate conform protocolului ALCL-99, cu o durată de 6-24 luni. Chimioterapiile utilizate în acest protocol sunt: corticosteroizi, ciclofosamidă

sau ifosfamidă, doze mari de methotrexat, citarabină, vinblastin, doxorubicina, etoposid și administrare triplă intratecală - în afectarea SNC.

ALCL (anaplastic large cell lymphoma)



Datorită toxicității regimurilor terapeutice, este important menținerea unui echilibru între intensitatea regimului terapeutic și riscul individual de recidivă; astfel, identificarea precoce a factorilor de prognostic și adaptarea tratamentului este un obiectiv major al multor grupe de studii internaționale.

Stabilirea corectă a diagnosticului este importantă pentru încadrarea corectă a pacienților în grupele terapeutice standard, dar și pentru identificarea unor subgrupe aparte, care necesită tratamente noi.

În ciuda îmbunătățirii serviciilor de îngrijire pentru limfomul non-Hodgkin la vârsta pediatrică, aproximativ la 20% dintre pacienți apar recidive sau există eșecul obținerii primei remisiuni. În aceste cazuri se aplică protocoalele de tratament mai agresive, poate fi aplicat transplantul de maduvă osoasă autolog sau alogen sau de celule stem din sângele periferic, ceea ce ține de viitor în țara noastră.

Bibliografie

1. Dr. Andishe Attarbaschi, OA Dr. Georg Mann, Univ. Prof. Dr. Helmut Gadner: *Maligne Lymphome im Kindes- und Jugendalter*. J Inhalt Arzt +Kind:18-21.
2. Murphy S.B., Bowman W.P., Abromwitch M. et al. *Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B cell(SIg+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine*. J Clin Oncol. 1986;4:1732-1739.
3. Hummel M., Bentink S., Berger H. et al. *A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling*. N Engl J Med. 2006;354:2419-2430.
4. Reiter A., Schrappe M., Ludwig W.D. et al. *Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report*. Blood. 2000; 95:416-421.
5. Tubergen D.G., Krailo M.D., Meadows A.T., et al. *Comparison of treatment of regimens for pediatric lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: a Childrens Cancer Group study*. J. Clin Oncol. 1995; 13: 1368-1376.

EVALUAREA MARKERILOR INFLAMAȚIEI LA PACIENȚII CU RESTENOZĂ INTRA-STENT EXPUȘI REVASCULARIZĂRII

Lucia Ciobanu – doctor în medicină, conferențiar cercetător,

Institutul de Cardiologie

tel. +37322727511 E-mail: luciaciobanu001@gmail.com

Rezumat

Inflamația nespecifică este un factor important în dezvoltarea afecțiunilor aterosclerotice și remodelarea vasculară. Patogeneza restenozei intrastent rămâne o problemă primordială a cardiologiei intervenționale, iar inflamația se prezintă ca un factor declanșator important. Scopul acestui studiu constă în evaluarea a 11 markeri circulanți ai inflamației la 68 de pacienți până la și după (24 ore, 1, 3, 6 și 12 luni) restenoză. Rezultatele primite indică o creștere preprocedurală veridică (cu 33,3-73,8%) a majorității citokinelor: factorului necrozei tumorale- α (TNF- α), interleukinelor (IL) 6 și 8, proteinei chemoattractantă a monocitelor 1 (MCP-1), proteinei inflamatoare 1- α a macrofagelor (MIP-1- α), creștere mai pronunțată, receptorului solubil al proteinei membranare SD40 și rezistinei. IL-2 și IL-12 au crescut nesemnificativ (8,1-12,7%). În același timp heregulina 1 β s-a micșorat cu 42,6% ($p < 0,001$). În primele 24 ore după reabordarea restenozei

toate citokinele studiate (cu excepția heregulinei - 1 β) au fost în creștere, IL-6 și MIP-1 –alpha (89,7 și 130,5%), atingând cea mai mare diferență față de control. Astfel, inflamația este implicată în patogenia restenozei, iar valorile citokinelor studiate ar putea fi utilizate ca indicator al dezvoltării restenozei.

Cuvinte-cheie: restenoza intrastent, markerii inflamației

Summary: Evaluation of the inflammation markers in patients with in-stent restenosis exposed to revascularization

The chronic nonspecific inflammation is recognized as an important promoter factor of atherosclerotic lesions and vascular remodeling. In-stent restenosis (ISR) pathogenesis remains an actual problem of interventional cardiology in which the role of inflammation is emphasized conspicuously. This article aimed the study of 11 inflammation markers circulating levels in 68 patients with ISR before and after secondary target revascularization (24 hours, 1, 3, 6 and 12 months). The obtained outcomes showed a significant rise in a range of 33,3-73,8% of preprocedural levels of the most cytokines such as: tumor necrosis factor- α , interleukins (IL) 6 and 8, monocyte chemotactic protein 1, macrophage inflammatory protein- α (MIP-1-alpha, highest elevation), soluble SD40 receptor and resistin, the last belonging to adipose tissue-specific secretory factor family inducing insulin resistance. The IL-2 and IL-12 elevation was weak in a scope of 8,1-12,7%. On the other hand, heregulin-1 β had a decline of 42,6% ($p < 0,001$). In first 24 hours after stent stenosis correction all assayed cytokines (excepted heregulin-1 β) raised, IL-6 and MIP-1-alpha achieving biggest difference vs control (89,7 and 130,5%). Hence, inflammation is involved in ISR pathogenesis and examined cytokines can feasibly predict restenosis evolution.

Key words: in-stent restenosis, markers of inflammation

Резюме: Определение маркеров воспаления у больных с внутривенным рестенозом подверженных реваскуляризации

Хроническое неспецифическое воспаление признано важным фактором развития атеросклеротических поражений и ремоделирования сосудов. Патогенез внутривенного рестеноза (ВСР) остаётся актуальной проблемой интервенционной кардиологии, в которой роль воспаления выделяется особенно. Цель данной статьи заключалась в изучении циркулирующих уровней 11 маркеров воспаления у 68 больных до и после (24 ч., 1, 3, 6 и 12 мес.) повторной реваскуляризации. Полученные результаты показали достоверное препроцедуральное увеличение в пределах 33,3-73,8% большинства цитокинов: фактора некроза опухолей- α , интерлейкинов (ИЛ) 6 и 8, хемотактического протеина моноцитов-1, воспалительного белка макрофагов-1 β (MIP-1-alpha, наивысшее повышение), растворимого рецептора SD40 и резистина, последний принадлежащий к фамилии адипокинов и приводящий к инсулино-резистентности. ИЛ-2 и ИЛ-12 возросли незначительно (8,1-12,7%). С другой стороны херегулин-1 β снизился на 42,6% ($p < 0,001$). В первые 24 ч после коррекции ВСР все исследованные цитокины (за исключением херегулина-1 β) ещё больше возросли, наибольшую разницу с контролем достигли ИЛ-6 и MIP-1-alpha (89,7 and 130,5%). Таким образом, воспаление вовлечено в патогенезе ВСР, а рассматриваемые цитокины могут иметь предиктивную ценность относительно рестеноза.

Ключевые слова: внутривенный рестеноз, маркеры воспаления

Introducere

Rolul inflamației nespecifice în patologia vasculară are cele mai multe dovezi acumulate pe suportul patogenei aterosclerozei. În cooperare cu radicalii liberi de oxigen celulele proinflamatoare stocate (monocite, macrofage, neutrofile) în zona subendotelială influențează prin mai multe mecanisme atât procesul de formare a ateromului, cât și destabilizarea plăcii aterogene, conducând, astfel, la evoluția accidentelor cardiovasculare [1]. Mieloperoxidaza eliberată de macrofage scindează capsula fibrinică a ateromului, iar concentrația ei plasmatică se anunță drept un predictor independent al riscului pentru infarctul miocardic acut pe o perioadă minimală de 30 de zile [2].

Răspunsul inflamator este în relație nu numai cu leziunile endoteliale, dar și în conexiune strânsă cu statusul protrombotic, dată fiind creșterea expresiei factorului tisular, selectinelor E și T, inhibitorului activatorului plasminogenului etc. [3, 4].

Odată cu expansiunea utilizării markerilor inflamației (e.g. proteina C reactivă, citokinele pro- și antiinflamatoare, chemokinele, amiloidul A, fosfolipaza A2 etc.) s-a confirmat implicația acestora în remodelarea vasculară periferică, coronariană și miocardică, nivelurile circulante ale markerilor specifici fiind în corelare cu pronosticul maladiilor cardiovasculare, iar pe de altă parte s-a dovedit valoarea lor predictivă privind impactul factorilor de risc cardiovascular, cum ar fi tabagismul, dislipidemiile, obezitatea, sedentarismul, dereglările metabolismului glucidic, disfuncția endotelială [5, 6, 7].

Impactul vascular al hipercolesterolemiei, tratată drept un potent și frecvent întâlnit factor de risc cardiovascular, este mult mai concludent pe fondalul răspunsului inflamator accentuat [8]. Beneficiul clinic al statinelor scontat pe palierul reducerii nivelului seric al colesterolului LDL este considerabil limitat în contextul perpetuării inflamației sistemice, estimate prin concentrația serică a proteinei C reactive (PCR).

Sub aspect conceptual este de menționat că răspunsul exagerat și diseminarea inflamației nespecifice reprezintă un format esențial al apanajului fiziopatologiei afecțiunilor cardiovasculare, iar evaluarea markerilor specifici are conotații diagnostică, pronostică, precum și de monitorizare a eficacității tratamentului farmacologic aplicat.

Posibilitățile măsurilor terapeutice adresate leziunilor coronariene severe au devenit mult mai eficiente odată cu implementarea manevrei de revascularizare prin intermediul angioplastiei cu implantare de stent (PSI). Cu toate acestea PCI rămâne un obiectiv actual de cercetare al cardiologiei intervenționale, determinat de faptul că la circa 5-15% din pacienții expuși revascularizării se notează evoluția restenozei intra-stent (RIS) predilect la o distanță de 6 luni. Restenozarea (>50%) stentului anihilează efectul primar al PCI și necesită reabordarea segmentului coronarian. Revascularizarea repetată țintă este o procedură dificilă din punct de vedere tehnic și costisitoare. Prin urmare evaluarea mecanismelor care contribuie la evoluția RIS reprezintă o abordare inteligibilă propice nu numai elucidării patogeniei remodelării coronariene negative, dar și elaborării măsurilor de prevenire și corecție a hiperplaziei neointime.

Evidențele acumulate în cadrul studiilor efectuate în acest sens coroborează ipoteza dezvoltării RIS conform unui patern fiziopatologic distinct de cel inerent leziunilor aterogene, rolul inflamației nespecifice fiind sugerat de pe poziția implicării cooperante cu stresul oxidativ a acesteia în procesul de activare a metaloproteinazelor matricei extracelulare și reorganizare a spațiului interstițial.

Creșterea serică a PCR s-a decelat în relație directă cu riscul și gradul restenozei arterei carotide după endarterectomie, efectul de prevenire a statinelor fiind în dependență de atenuarea răspunsului inflamator [9], iar nivelurile PCRhs peste 2,5 mg/L s-au corelat cu indicii mortalității și incidenței complicațiilor cardiovasculare majore la pacienții expuși revascularizării prin *by-pass* coronarian [10].

Pentru a estima rolul inflamației în evoluția RIS, precum și caracterul modificării acesteia după reabordarea segmentului coronarian restenozat s-a trasat următorul **scopul al studiului**: evaluarea markerilor circulanți ai inflamației la pacienții care au dezvoltat

restenoză intra-stent, precum și a dinamicii lor pe o perioadă de 12 luni după revascularizarea repetată țintă.

Material și metode

În lotul de studiu au fost incluși 68 de pacienți care au dezvoltat RIS confirmată coronaroangiografic după revascularizarea coronariană prin implantarea stentului: 51 de bărbați (75%) și 17 femei (vârsta medie 55,6±2,9 ani). La 36 de pacienți cu cardiopatie ischemică (52,9%) s-a constatat și diabetul zaharat. Printre alți factorii de risc cardiovascular depistați se anunță dislipidemiile (68,8%), tabagismul (62,3%) și hipertensiunea arterială (85%).

Prezentările clinice vizavi de revascularizarea repetată țintă s-au manifestat prin: angină pectorală instabilă și stabilă.

Înainte de reabordarea segmentului coronarian cu RIS (precondiționare), precum și după revascularizarea repetată țintă (postcondiționare) pe o perioadă de 6 luni (estimările respective la 24 ore, 1, 3 și 6 luni) s-au apreciat nivelurile circulante ale următorilor markeri ai inflamației, utilizând metoda ELISA:

- factorul necrozei tumorale alpha (TNF-alpha), pg/ml;
- interleukinele 1, 2, 6, 8 și 12 (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12), pg/ml;
- proteina chemoattractantă a monocitelor 1 (MCP-1), pg/ml;
- proteina inflamatoare 1-alpha a macrofagelor (MIP-1-alpha sau CCL-3), ng/ml;
- receptorul solubil al proteinei membranare SD, sCD40 (pg/ml);
- rezistina (ng/ml);
- heregulina 1-beta (pg/ml).

La 35 de persoane sănătoase, care au format lotul-martor, s-au determinat aceiași markeri ai inflamației, cu care s-au comparat evidențele lotului de studiu.

Diferența datelor între loturi, precum și privind compararea valorilor PRC cu cele POC în cadrul aceluiași lot au fost analizate statistic, semnificația discrepanței fiind evaluată utilizând criteriul t-Student pentru selecții coerente. Marja erorii <5% a fost considerată statistic semnificativă.

Rezultate

Nivelurile circulante ale TNF-alpha decelate la pacienții cu RIS înainte de procedura de reabordare (precondiționare, PRCD) și după revascularizarea repetată țintă (postcondiționare, POCD) sunt prezentate în tab.1.

Tabelul 1

Valorile serice ale TNF-alpha (pg/ml) la pacienții cu RIS expuși revascularizării repetate țintă

Martor	PRCD	POCD			
		24 ore	1 lună	3 luni	6 luni
5,47±0,27	7,29±0,31 p<0,001	7,94±0,28 p<0,001	6,34±0,22 p<0,05	6,85±0,24 p<0,01	7,43±0,29 p<0,001

Legendă: p – valoarea semnificației versus indicele martor

Nivelul circulant al TNF-alpha este semnificativ elevat cu 33,3% ($p < 0,001$) la pacienții cu restenoză intra-stent, sporul respectiv față de markerul martor fiind atestat nemijlocit înainte de efectuarea procedurii de reabordare. În primele 24 de ore după revascularizarea repetată TNF-alpha s-a majorat încă cu 8,9% și depășește, astfel, indicele martor cu 45,1%. Estimările efectuate la luna 1 și 3 arată o depreciere a TNF-alpha

comparativ cu nivelul PRCD, dar markerul se menține semnificativ superior vs valoarea martor.

La sfârșitul lunii 6 are loc o creștere a TNF-lapha chiar peste nivelul PRCD, iar decalajul vs indicele martor măsoară în medie 35,83%.

Eliberarea TNF-alpha este influențată de interleukine, dinamica concentrației serice a cărora este prezentată în tab. 2.

Tabelul 2

Valorile serice ale interleukinelor la pacienții cu RIS expuși revascularizării repetate țintă

		IL-1 (pg/ml)			
Martor	PRCD	POCD			
		24 ore	1 lună	3 luni	6 luni
5,79±0,20	4,62±0,21 $p < 0,01$	7,38±0,27 $p < 0,001$	5,28±0,24 $p > 0,05$	5,66±0,22 $p > 0,05$	5,17±0,25 $p > 0,05$
		IL-2 (pg/ml)			
Martor	PRCD	POCD			
		24 ore	1 lună	3 luni	6 luni
4,56±0,39	5,14±0,37 $p > 0,05$	5,31±0,45 $p > 0,05$	4,98±0,38 $p > 0,05$	4,87±0,42 $p > 0,05$	5,13±0,25 $p > 0,05$
		IL-6 (pg/ml)			
Martor	PRCD	POCD			
		24 ore	1 lună	3 luni	6 luni
4,65±0,19	6,57±0,39 $p < 0,001$	8,82±0,42 $p < 0,001$	7,14±0,41 $p < 0,001$	6,15±0,32 $p < 0,001$	6,71±0,38 $p < 0,001$
		IL-8 (pg/ml)			
Martor	PRCD	POCD			
		24 ore	1 lună	3 luni	6 luni
4,92±0,20	6,76±0,33 $p < 0,001$	8,31±0,51 $p < 0,001$	5,82±0,42 $p < 0,01$	5,93±0,43 $p < 0,01$	6,42±0,44 $p < 0,001$
		IL-12 (pg/ml)			
Martor	PRCD	POCD			
		24 ore	1 lună	3 luni	6 luni
10,07±0,47	10,89±0,42 $p > 0,05$	11,44±0,47 $p > 0,05$	10,28±0,41 $p > 0,05$	10,37±0,49 $p > 0,05$	11,22±0,47 $p > 0,05$

Legendă: p – valoarea semnificației versus indicele martor

În rândul celor 5 interleukine studiate IL-1 s-a distins la pacienții cu restenoză intra-stent prin valoarea PRCD semnificativ redusă față de markerul martor, reculul constituind 20,2% ($p < 0,01$). Totodată, se face remarcabilă majorarea acesteia cu 59,8% în primele 24 de ore după revascularizarea repetată țintă, fapt ce a determinat un decalaj semnificativ de 27,5% în raport cu paternul martor. Ulterior concentrația serică a IL-1 se constată în declin, iar probele de la luna 1, 3 și 6 atestă valori medii ale citokinei care deviază nesemnificativ vs nivelul martor cu rată de la 2,2% până la 10,7%.

Interleukina 2 s-a manifestat prin modificare cantitativă și dinamică neconcludentă. Valoarea citokinei la pacienții cu RIS nemijlocit înainte de reabordarea segmentului restenozat este majorată nesemnificativ cu 12,7% comparativ cu markerul martor. În perioada incipientă (24 de ore) de la impactul procedurii de corecție a RIS a crescut numai cu 3,3% și se menține

în limitele de 4,98-5,13 pg/ml pe întreaga perioadă de estimare (1, 3 și 6 luni).

Evaluarea IL-6 individualizează valoarea ei PRCD majorată cu 41,3% ($p < 0,001$) în raport cu paternul martor. Manevra de reabordare a dus la elevarea citokinei încă cu 34% în primele 24 de ore, determinând un nivel superior față de indicele martor cu 89,7%. După 1 lună de la momentul revascularizării repetate țintă concentrația serică a IL-6 s-a depreciat cu circa 19%, dar rămâne peste nivelul martor cu 53,3% ($p < 0,001$). Măsurările efectuate la luna 3 și 6 IL-6 indică valori ale IL-6 similare nivelului PRCD.

În plan conceptual este oportună dinamica IL-8 la pacienții cu RIS, dat fiind că mimează evoluția modificărilor cantitative ale IL-6. Astfel, în perioada preprocedurală valoarea citokinei se estimează cu 37,4% peste indicele martor ($p < 0,001$) și elevează încă cu 22,9% în primele 24 de ore de la momentul reabordării. Incrementul relativ la această

perioadă incipientă a impactului traumatic constituie în raport cu valoarea martor 68,9%. În perioada cuprinsă între lunile 1-6 concentrația serică a IL-8 se notează la valori cu devieri neînsemnate față de valoarea de preconditionare, însă semnificative față de indicele martor.

Caracterul modificării interleukinei 12 se impune prin similaritate cu IL-2, inerențele principale fiind: (i) majorarea ne semnificativă cu 8,1% a valorii PRCD; (ii) creșterea doar cu 5,1% a citokinei în primele 24 de ore după reabordare; (iii) menținerea nivelului IL-12 pe perioada 1-6 luni după revascularizarea repetată țintă în limitele valorii PRCD a markerului fără devieri semnificative în raport cu paternul martor.

Prin urmare, deși, citokinele evaluate sunt eliberate în fond de aceleași celule, modificările lor la pacienții cu RIS și dinamica lor după reabordare are anumite particularități. Citokinele IL-6, IL-8 și TNF-

alpha se impun prin cele mai mari cote de creștere în perioada preprocedurală, iar IL-1 și IL-6 sunt iminente prin elevare superioară în primele 24 de ore de la momentul reabordării stentului restenozat.

Întrucât macrofagele sunt sursa principală de eliberare a citokinelor, prezintă interes caracterul modificării MCP-1, factor cu acțiune de sechestrare a monocitelor circulante în zona neointimei propice creșterii stocului de macrofage. Nivelul circulant al MCP-1 este semnificativ elevat cu 31,2% la pacienții cu RIS ($398 \pm 18,9$ vs $303,4 \pm 9,1$ pg/ml, $p < 0,01$) față de paternul martor. Pe acest fondal s-a urmărit și majorarea conținutului seric al peptidei inflamatoare macrofagale (MIP-1alpha sau CCL3) cu 73,8% ($p < 0,001$): $2,45 \pm 0,13$ vs $1,41 \pm 0,11$ ng/ml. Estimarea dinamicii acestor 2 markeri proinflamatori după revascularizarea repetată țintă notează 2 legități comune (fig.1).

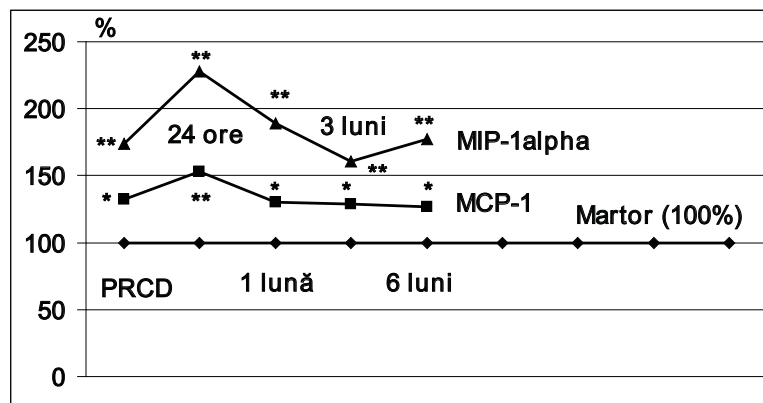


Figura 1. Dinamica devierilor relative față de martor ale MCP-1 și MIP-1alpha la pacienții cu RIS expuși revascularizării repetate țintă, * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$ vs martor

În primul rând este de menționat creșterea MCP-1 și MIP-1alpha în primele 24 de ore de la momentul reabordării RIS cu 16,6 și, respectiv, 32,3%, incrementul relativ față de martor atingând cote de 52,5% și, respectiv, 130,5%. În al doilea rând merită atenție faptul că valoarea serică a ambilor markeri, deși este în declin pe perioada postcondiționare de 3 luni, rămâne semnificativ superioară paternului martor. Nivelul lor estimat după 6 luni este practic similar nivelului PRCD.

Unul din promotorii importanți ai inflamației endotelului este sistemul sCD40L/sCD40. Concen-

ția serică a receptorului solubil pentru SD40 (sCD40) a fost depistată în studiul nostru semnificativ majorată la pacienții cu RIS cu 38,7% (tab. 3).

Manevra de reabordare a RIS s-a impus în primele 24 de ore prin creșterea cu 19,4% a sCD40 față de valoarea PRCD a markerului, fapt ce a determinat un decalaj de 65,6% vs indicele martor. Măsurările efectuate la distanța de 1, 3 și 6 luni după revascularizarea repetată țintă demonstrează reducerea sCD40 practic până la valoarea PRCD, diferența față de indicele martor rămânând, astfel, statistic semnificativă.

Tabelul 3

Valorile serice ale sCD40 (pg/ml) la pacienții cu RIS expuși revascularizării repetate țintă

Martor	PRCD	POCD			
		24 ore	1 lună	3 luni	6 luni
316,8±12,4	439,4±20,2 $p < 0,001$	524,6±19,8 $p < 0,001$	428,3±22,5 $p < 0,01$	422,7±20,7 $p < 0,01$	419,5±23,9 $p < 0,01$

Legendă: p – valoarea semnificației versus indicele martor

Impactul traumatic al corecției RIS asupra segmentului coronarian reabordat are repercusiuni mai grave în cadrul unui endoteliu compromis, în special, prin leziunile diabetogene. În acest context sunt importante modificările rezistinei și heregulinei, care reflectă expresia unor citokine proinflamatoare și mo-

lecule de adeziune intercelulară în detrimentul funcționării receptorilor către insulină și, respectiv, capacitatea de supraviețuire a celulelor în cadrul diferitor injurii, inclusiv, inflamatorii. Modificările acestor 2 markeri au fost opuse la pacienții cu RIS expuși revascularizării repetate țintă (fig. 2).

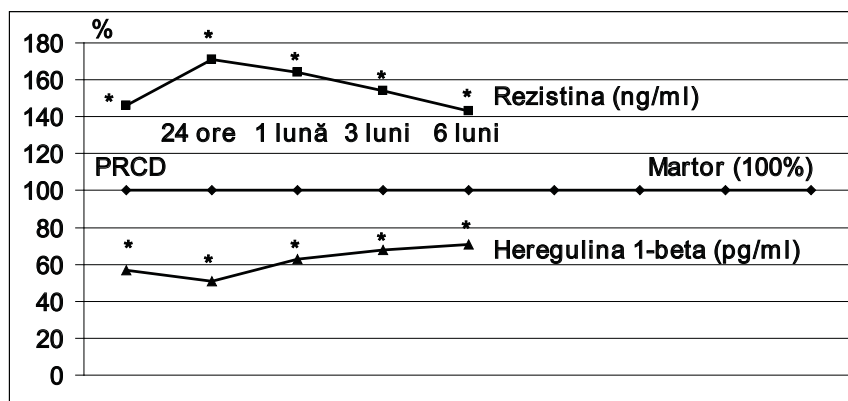


Figura 2. Dinamica devierilor relative față de martor ale rezistinei și heregulinei 1-beta la pacienții cu RIS expuși revascularizării repetate țintă, * - $p < 0,001$ vs martor

Astfel, nivelul PRCD al rezistinei depășește cu 46,1% ($p < 0,001$) indicele martor, iar valoarea heregulinei 1-beta se estimează redusă cu 42,16% ($p < 0,001$). Modificările acestor markeri după revascularizare sunt de asemenea mai accentuate în primele 24 de ore.

Rezistina are la această perioadă un spor mediu de 16,7%, iar heregulina 1-beta, dimpotrivă, urmează un declin de 11,4%, diferențele vs martor crescând până la 70,6% și, respectiv, 48,78%.

Pe perioada de 6 luni nivelurile circulante ale acestor markeri se redresează progresiv practic până la valorile PRCD și se mențin semnificativ deviate față de indicii lotului-martor.

Discuție

Impactul citokinic și răspunsul inflamator exagerat domină fondat în ultimii 10 ani conceptul evoluției maladiilor cardiovasculare. Peste 40 de markeri circulanți sunt în prezent vizați cu referire la estimarea procesului inflamator nespecific, precum și la predicția evoluției și pronosticului insuficienței cardiace, afecțiunilor ischemice ale miocardului, accidentului vascular cerebral etc.

Scopul studiului nostru a constat în evaluarea rolului inflamației în dezvoltarea restenozei intra-stent la pacienții expuși angioplastiei cu implantare de stent, precum și evidențierea markerilor ce pot fi fiabili în vederea aprecierii riscului remodelării coronariene negative.

Rezultatele obținute evidențiază implicarea inflamației nespecifice în formarea și hiperplazia neointimei, substratul cheie al RIS. În acest context este de menționat creșterea semnificativă a nivelului circu-

lant al MCP-1, o citokină (polipeptid monomeric cu masa moleculară de 13 kD) din familia chemokinelor (cunoscută și sub denumirea de CCL2) care recrută predilect monocitele în zona intimii sau injuriei vasculare. Monocitele infiltrate vor crește stocul macrofagelor din intimă, una din sursele importante de eliberare a citokinelor proinflamatoare, care vor asigura perpetuarea răspunsului inflamator. Macrofagele eliberează de asemenea și 2 citokine cu acțiune chemotactică MIP-1 alpha și beta (CCL3 și CCL4). Nivelul circulant al MIP-1-alpha a fost decelat la pacienții cu RIS elevat cu peste 73%, fapt ce indică asupra potențialului de stimulare a producției altor citokine proinflamatoare (e.g. IL-1, IL-6, TNF-alpha) și de alte celule, cum ar fi fibroblaștii, celulele musculare netede cu fenotip secretor. Într-un studiu anterior noi am stabilit că hiperplazia neointimei are la bază acumularea în zona neointimei a miocitelor netede de fenotip secretor (sau sintetic) care au migrat din media musculară pe fondalul reducerii expresiei micro-ARN-143/145, precum și a macrofagelor de origine miocitară [11, 12]. Mai mult ca atât, numărul de macrofage/1mm² stocate în neointimă se corelează autentic cu gradul de severitate a restenozei intra-stent.

Așadar, creșterea expresiei MIP-1 ar fi un mecanism trigger de declanșare a răspunsului inflamator, repercusiunile fiind în raport direct cu numărul mononuclearelor sechestrate și rata de eliberare a citokinelor proinflamatoare, inclusiv cu acțiune chemotactică (i.e. CCL3 și CCL4).

Expresia MIP-1 este găsită în corelare strânsă cu riscul de destabilizare a plăcii aterogene, cu gradul

activării metaloproteinazelor matricei și hiperplaziei neointimei în injuriile arteriale, iar tratamentul anti-chemokinic are efect atenuant asupra răspunsului inflamator [13].

Creșterea nivelurilor circulante ale CCL2, CCL3 și CCL4 la pacienții cu RIS a fost stabilită și în alte studii, iar cercetările fundamentale demonstrează că inhibiția expresia MCP-1 reduce efectiv formarea și hiperplazia neointimei, fapt ce indică asupra rolului inflamației în remodelarea coronariană negativă [14, 15].

Citokinele (e.g. interleukinele) proinflamatoare sunt mediatorii locali principali ai procesului inflamator. Mediatorul principal de diseminare sau generalizare a răspunsului inflamator este proteina C reactivă, sinteza hepatică a căreia este stimulată de mai multe citokine. La pacienții care au dezvoltat RIS nivelurile circulante ale TNF-alpha, IL-6 și IL-8 sunt semnificativ elevate în proporție de 33,3-43,3% față de indicii lotului-martor. Modificări similare au fost relatate și de alți autori [16, 17].

Incrementul IL-6 a fost maxim (43,3%), fiind cunoscută stimularea producției ei de către TNF-alpha, iar metabolizarea - mai temperată. Rolul proinflamator al IL-8 se anunță în contextul acțiunii chemotactice față de neutrofile.

Deși, TNF-alpha și IL-6 posedă acțiune stimulatorie și asupra răspunsului imun prin intermediul activării limfocitelor T, majorarea concentrației serice a IL-2 și IL-12 nu a fost însemnată în restenoză.

IL-12 este produsă atât de macrofage, cât și de celulele prezentatoare de antigen (celulele dendritice) și participă în diferențierea limfocitelor T în Th1. Posedă acțiunea anti-angiogeneză prin intermediul factorului CXCL10, proteină stimulată de către gama-interferonul eliberat de limfocitele T sub influența IL-2 și IL-12. IL-2, prima interleukină identificată și caracterizată, este eliberată de limfocitele T în cadrul unui răspuns imun și asigură diferențierea lor în subpopulații efector. Prin urmare componenta imună a răspunsului inflamator care asociază dezvoltarea RIS nu are semnificație fiziopatologică certă.

Prezintă interes creșterea semnificativă a rezistinei și sCD40 la pacienții cu RIS.

Rezistina este o proteină bogată în cisteină, secretată de către macrofage și celulele țesutului adipos. Este crescută la diabetici chiar dacă complicațiile cardiovasculare sunt moderate și contribuie la dezvoltarea sindromului de insulino-rezistență, iar acțiunea proinflamatoare este similară efectului adiponectinei [18]. Totodată, este oportună acțiunea proinflamatoare a rezistinei prin intermediul activării factorului nuclear-*kappaB*, care la rândul său reglează expresia a mai multor tipuri de citokine proinflamatoare și a mo-

leculelor de adeziune intercelulară ce participă în recrutarea celulelor poli- și mononucleare. Rezistina se impune în cadrul patologiei vasculare și prin acțiunea sa protrombotică determinată de creșterea expresiei selectinelor C- și P [19]. Sub acest aspect este inteligibilă dinamica sCD40 asemănătoare cu a rezistinei. Creșterea sCD40 semnifică majorarea ligandului sCD40 (sau sCD40L sau sCD154) care se expresează pe plachete și endoteliocite. Activarea trombocitelor și adeziunea lor endotelială are pe o parte efect de reparare a injuriilor peretelui vascular, iar pe de altă parte susține și amplifică răspunsul inflamator grație eliberării diverșilor mediatorii (în primul rând tromboxanul A2) în cadrul degranulării plachetare.

La această conotație este remarcabilă deprecierea cantitativă a heregulinei 1-beta în RIS cu peste 42%. Acțiunea CCL4 este mediată prin receptorii erbB4 ai *tyrosin*-kinazei, efectul principal în contextul formării neointimei fiind determinat de inhibiția proliferării celulelor musculare netede vasculare declanșată de către factorul de creștere derivat de plachete [20].

Prin urmare, elevarea sCD40 și rezistinei, precum și diminuarea heregulinei 1-beta sunt premise importante ale amplificării răspunsului inflamator și promovării impactului acestuia asupra remodelării coronariene negative.

Majorarea sCD40 este confirmată în sindromul coronarian acut, precum și la pacienții cu RIS sau alte complicații cardiovasculare majore după angioplastie [14, 21]. Nivelul seric al rezistinei s-a dovedit a fi un predictor al leziunilor coronariene, cât și remodelării coronariene negative după revascularizare, în special, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 [22]. Remarcabil, că rezistina crește mai considerabil la persoanele diabetice care prezintă concomitent și afecțiuni coronariene [19, 22]. Prin intermediul factorului nuclear-*kappaB* și receptorilor TLR4 rezistina induce expresia mai multor citokine proinflamatoare și, respectiv, a radicalilor liberi de oxigen, fapt ce în consonanță cu periclitarea afinității receptorilor față de insulină promovează impactul hiperglicemiei asupra vaselor periferice și coronariene.

Merită atenție faptul, că procedura de corecție a stentului stenozat duce la agumentarea răspunsului inflamator, dovada căreia este majorarea în primele 24 de ore de la revascularizare a conținutului seric al tuturor (cu excepția heregulinei-1 β), cele mai considerabile diferențe față de paternul martor aparținând MIP- α (130,5%) și IL-6 (89,7%). Totodată, este de menționat că cea mai pronunțată elevare în această perioadă incipientă a traumei mecanice aplicate segmentului coronarian a fost caracteristică IL-1 (cota incrementului constituind 59,7%), nivelul PRC al căreia este cu 20,2% sub valoarea martor. Cercetările

fundamentale demonstrează în acest sens că IL-1 este una din primele citokine care începe să se expreseze în cadrul injuriilor vasculare traumatice induse, iar la animalele cu deficiența receptorului către IL-1 formarea neointimei după leziunile mecanice este limitată și întârziată [23]. Plauzibil de admis, că IL-1 are mai mult un rol de trigger al cascadelor procesului inflamator (promovat ulterior predilect prin MCP-1, MIP-1 α , rezistina), întrucât peste 1 lună de la manevra mecanică aceasta se redresează în ser până la nivelul martor.

Așadar, datele obținute întemeiază aportul inflamației nespecifice în patogenia dezvoltării restenozei intra-stent la pacienții expuși angioplastiei, iar markerii fiabili de evaluare a intensității răspunsului inflamator și predicție a riscului RIS sunt MIP-1-alpha, MCP-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha și sCD40.

Concluzii:

1. Evoluția restenozei intra-stent la pacienții expuși angioplastiei coronariene cu implantare de stent este asociată de activarea răspunsului inflamator, creșterea semnificativă cu 31,2% a nivelului circulant al MCP-1 fiind un predictor al angrenării monocitelor în declanșarea și susținerea acestuia, mediată prin MIP-1-alpha care elevează cu 73,8% și prin eliberarea de către macrofage a citokinelor proinflamatoare.

2. La pacienții cu RIS se constată majorarea semnificativă a nivelurilor circulante ale TNF-alpha, IL-6, IL-8 și sCD40 cu rate cuprinse între 33,3 și 41,3% față de markerii martori, în timp ce IL-2 și IL-12 elevează ne semnificativ, fapt ce indică asupra unui aport neînsemnat al componentei imune în reacția inflamatorie inerentă remodelării coronariene negative.

3. Valoarea serică a rezistinei crește în restenoza intra-stent cu 46,1%, semnificația fiziopatologică a căreia ar fi determinată de stimularea expresiei citokinelor proinflamatoare, precum și a moleculelor de adeziune intercelulară. Rezistina poate fi o interfață importantă de potențare a răspunsului inflamator la pacienții cu sindromul de insulino-rezistență și obezitate.

4. Impactul traumatic al reabordării segmentului coronarian cu RIS se impune prin accentuarea răspunsului inflamator, cea mai pertinentă evidență în acest sens fiind elevarea semnificativă în primele 24 de ore de la momentul revascularizării repetate țintă a IL-1, MCP-1, sCD40 și MIP-1-lapha cu 59,8%, 68,3%, 69,5% și, respectiv, 76,9%. Totodată, micșorarea cu până la 48,78% a nivelului circulant al heregulinei-1beta, semnifică capacitatea redusă a reparației celulare în cadrul injuriilor inflamatoare, dată fiind cunoscută acțiunea ei antioxidantă, antiapoptotică și de stimulare a sintezei oxidului nitric.

Bibliografie

1. Packard R., Libby P., *Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction*. Clin. Chemistry, 2008; 54(1): 24-38.
2. Carreiro-Lewandowski E., *Update on cardiac biomarkers*. Lab. Med., 2006; 37(10): 598-605.
3. Aksu K., Donmez A., Keser G., *Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management*. Curr. Pharm., 2012; 18(11): 1478-1493.
4. Lester P.A., Diaz J.A., Shister K.A., *Inflammation and thrombosis: new insights*. Front. Biosci., 2012; 4: 620-638.
5. Chapman M., Giral P., Barter P., *The conundrum of C-reactive protein as a risk marker for cardiovascular risk assessment: insight from EPIC-Norfolk and JUPITER*. Eur. Heart J., 2013; 34(18): 1318-1320.
6. Santaniemi M., Ukkola O., Malo E et al. *Metabolic syndrome in the prediction of cardiovascular events: The potential additive role of hsCRP and adiponectin*. Eur. J. Cardiol. Prevent., 2013; doi: 10.1177/2047487313494028.
7. Willerson J.T., Ridker P.M. *Inflammation as a cardiovascular risk factor*. Circulation. 2004; 109: 2-10.
8. Esposito K., Giugliano D., *Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases*. Eur. Heart J., 2006; 27: 15-20.
9. Tanaskovic S., Isenovic E., Radak D., *Inflammation as a marker for the prediction of internal carotid artery restenosis following eversion endarterectomy - evidence from clinical studies*. Angiology, 2011; 62(7): 535-542.
10. Wang J., Zheng Z., Yang L et al. *High-sensitive C-reactive protein predicts outcome after coronary artery bypass*. Asian Cardiovas. Thor. Annals., 2012; 20(5): 525-533.
11. Popovici I., Popovici M., Costin S., Cobet V., Ivanov V., Ciobanu N. *Predictors of neointima hyperplasia in in-stent restenosis*. ESC Congress of Cardiology, 2012; abstr. 68732.
12. Ciobanu L., Costin S., Popovici I., Cobeț V., Popovici M., *ARN extracelular – un predictor nou și un eventual mecanism al restenozei intra-stent*. Curierul Medical, 2014; 1(57): pre-print.
13. Carbone F., Montecucco F., *Antichemokine treatments in acute ischaemic cardiovascular diseases*. Cardiovasc. Med., 2013; 16(9): 225-234.
14. Jian-jun LI. *Inflammatory response, drug-eluting stent and restenosis*. Chinese Med. J., 2008; 121(6): 566-572.
15. Ialenti A., Grassia G., Gordon P et al., *Inhibition of in-stent stenosis by oral administration of Bindarit in porcine coronary arteries*. Arterioscl. Thromb. Vasc. Biology, 2011; doi: 10.1161/ATVBAHA.111.230078.
16. Monraats P., Pires N., Schepers A et al., *Tumor necrosis factor- α plays an important role in restenosis development*. FASEB, 2005; 14: 1998-2004.
17. Saeed R., Al-Mousawy K. *The role of interleukin-8 in restenosis after coronary stent implantation*. Iraqi J. Comm. Med., 2006; 3: 248-252.
18. Menzighi C. *Serum resistin, cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type*

2 diabetes. PLOS, 2013; DOI: 10.1371/journal.pone.0064729.

19. Jamaluddin M.S., Weakley S.M., Yao Q., Chen C. *Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular diseases*. Br. J. Pharmacol., 2012; 165(3): 622-632.

20. Clement C.M., Thomas L.R., Mou Y et al. *Neuregulin-1 attenuates neointimal formation following vascular injury and inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells*. J Vasc Res., 2007;44: 303-312.

21. Fouad H.H. *Levels of sCD40 ligand in chronic and*

acute coronary syndromes and its relation to angiographic extent of coronary arterial narrowing. Angiology, 2010; 61(6): 576-573.

22. On YK, Park HK, Hyon MS, Jeon ES. *Serum resistin as a biological marker for coronary artery disease and restenosis in type 2 diabetic patients*. Circ. J., 2007; 71(6): 868-873.

23. Saxena A., Rauch U., Berg K et al., *The vascular repair process after injury of the carotid artery is regulated by IL-1RI and MyD88 signalling*. Cardiovasc. Res., 2011; 91: 350-357.

REABILITAREA PROTETICA PE IMPLANTE ENDOOSOASE A PACIENŢILOR CU TUMORI ALE SINUSURILOR PARANAZALE

Gheorghe Țîbîrnă – profesor universitar, academician,

Viorel Ureche – doctorand,

Laboratorul Științific Tumori Cap Gât și Microchirurgie

IMSP Institutul Oncologic

viorelureche@hotmail.com tel. 79037976

Rezumat.

Cancerle capului și gâtului includ neoplaziile sinusurilor paranazale și reprezintă o varietate largă de boli maligne cu originea în celulele mucoasei tractului aero-digestiv superior. Tratamentul cancerelor sinusurilor paranazale este complex, alegerea modalităților terapeutice depinzând de stadiul și sediul bolii, preferința pacienților și rezultatul funcțional. Tratamentul modern al cancerului sinusurilor paranazale cu defecte ale palatului dur, include echipe complexe de medici, utilizarea tehnicilor reconstructive sofisticate pentru a îmbunătăți calitatea vieții cu o reabilitare maximă a pacienților cu tumori din regiunea capului și gâtului. Necesitatea reabilitării defectelor maxilare este determinată de apariția următoarelor tulburări: vorbirea nazală, tulburări masticatorii profunde, scurgeri de lichide în cavitatea nazală și bucală. Aceste disfuncții pot fi recuperate prin obturarea defectului, ce ameliorează considerabil sechelele postoperatorii, permițând bolnavilor, care au suportat astfel de intervenții, să ducă o viață normală.

Cuvinte-cheie: reabilitare, tumora, sinus paranasal

Summary: Rehabilitation patients with tumors of paranasal sinuses with implant retained prostheses

Head and neck cancers including neoplasia and the paranasal sinuses are a wide variety of malignancies originating from the cells lining the upper digestive tract. Treatment of paranasal sinus cancer is complex, depending on the choice of therapeutic modalities stage and location of the disease, patient preference and functional outcome. Modern treatment of paranasal sinus cancer of the hard palate defects, including complex teams of physicians, using sophisticated reconstructive techniques to improve quality of life with a full rehabilitation of patients with tumors of the head and neck region. Need for rehabilitation maxillary defects is determined by the occurrence of the following disorders: nasal speech, mastication disorder profound fluid leakage into the nasal cavity and bucala. Aceste dysfunction can be retrieved by filling the defect, which significantly improves postoperative sequelae, allowing patients who have undergone such interventions to lead a normal life.

Key words rehabilitation, tumor, paranasal sinuses

Резюме: Реабилитация больных с опухолями параназальных пазух протезом фиксированный на имплантат

Опухоли головы и шеи, включают неоплазии околоносовых пазух и включают самые разнообразные злокачественные опухоли, происходящих из клеток, выстилающих верхнюю зону пищеварительного тракта. Лечение рака околоносовой пазухи является сложной, в зависимости от выбора терапевтических методик стадии и месте заболевания, предпочтения пациента и функционального результата. Современное лечение рака околоносовой пазухи с дефектов твёрдого неба, нуждается в подготовленных команд врачей, использующих сложные реконструктивные методы, чтобы улучшить качество жизни с полным реабилитации больных с опухолями головы и шеи. Необходимость реабилитации гайморовых дефектов определяется возникновением следующих нарушений: носовой речью расстройство жевания утечки жидкости в полости носа и рта. Эти дисфункции могут быть ре-