

Efectuarea investigațiilor speciale și ajustarea corectă a tratamentului ameliorează pronosticul bolii.

Bibliografie

1. Carmen Gînghină, Mic tratat de cardiologie, București 2010, p501.
2. Protocol Clinic Național “ Endocardita Infecțioasă la adult” Chișinău 2011.
3. Wang CC, Lee CH, Chan CY, Chen HW. Infarct splenic și abces ca complicație a endocarditei infecțioase. Am J Emerg Med. Oct 2009;27(8):1021.e3-5.

GENE IMPLICATE ÎN REGLAREA SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON ȘI CARDIOPATIA ISCHEMICĂ

Natalia Caproș, Nicolae Barbacar, Valeriu Istrati, Victor Popescu, Cristina Butovscaia
Departamentul Medicină Internă, Clinica Medicală 1, Catedra Medicină Internă-Semiologie,
USMF “Nicolae Testemițanu”, Institutul de Genetică și Fiziologie a Plantelor al AȘM

Summary

Genes involved in regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system and coronary artery disease

The aim of the study was to evaluate the candidate gene polymorphisms involved in regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with coronary artery disease.

The case control study was conducted in the interval 2007-2011 and included 405 patients with coronary artery disease and acute ischemic episodes admitted to the Chisinau „Sfânta Treime“ Municipal Clinical Hospital. Polymorphism of renin-angiotensin system: Insertion/Deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and A1166C polymorphism of angiotensin II type 1 receptor gene were identified by amplified polymerase chain reaction and restricted fragment length polymorphism. The authors concluded, carrier of D/D genotype and D allele in angiotensin-converting enzyme gene, being positively correlated with the risk C/C polymorphic variant of angiotensin II type 1 receptor gene was associated with arterial hypertension and cardiovascular death.

Rezumat

Scopul studiului a constat în evaluarea polimorfismului genelor candidate implicate în reglarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron la pacienții cu diferite forme de cardiopatie ischemică. Prezentul studiu a inclus 405 pacienți, care au suportat un eveniment coronarian acut și au fost spitalizați în IMSP SCM „Sfânta Treime“ și în IMSP Clinica Institutului de Cardiologie în perioada anilor 2007-2011. Studiul a fost bicentric, caz-martor. Polimorfismul genelor candidate: inserție/deleție al enzimei de conversie a angiotensinei și A1166C al receptorilor tip1 pentru angiotensina II au fost identificate prin metode de analiză a lungimii fragmentelor amplificate și a fragmentelor polimorfe de restricție. Rezultatele investigațiilor molecular-genetice realizate au permis emiterea concluziei că portajul alelei D a genei enzimei de conversie a angiotensinei este un marker fidel de risc crescut pentru dezvoltarea CPI, care se asociază cu HTA și corelează direct cu varianta polimorfă de risc CC a genei AGT₁R.

Introducere

Studiile ale endoteliului vascular au confirmat, că sistemul renină-angiotensină-aldosteron este implicat în patogenia cardiopatiei ischemice (CPI), unele studii fiind focusate pe asocierea dintre polimorfismul genetic al acestui sistem și diferite aspecte ale bolii arterelor coronariene. Conceptul asocierii genei, care codifică componenta sistemului renină-angiotensină, cu boala arterelor coronare este în mod particular atractivă, având în vedere rezultatele studiilor care demonstrează, că administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) reduc

morbiditatea și mortalitatea pacienților cu infarct miocardic (IM). Rolul ACE a fost mai complex elucidat grație investigațiilor privind activitatea inhibitorilor enzimei de conversie în remodelarea vasculară și miocardică. Inhibitorii de ACE sunt implicați nu numai în prevenirea remodelării ventriculului stâng, ci și în reducerea evenimentelor ischemice miocardice [3-8].

În acest context ne-am propus **scopul**: evaluarea polimorfismului genelor candidat, implicate în reglarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron la pacienții cu diferite forme de cardiopatie ischemică.

Material și metode

Prezentul studiu a inclus 405 pacienți, care au suportat un eveniment coronarian acut cu sau fără supradenivelarea segmentului ST și au fost spitalizați în IMSP SCM „Sfânta Treime“ și în IMSP Clinica Institutului de Cardiologie în perioada anilor 2007-2011. Lotul martor l-au constituit 290 de persoane fără CPI similare din punct de vedere a vârstei, sex, locul de reședință și activități profesionale cu lotul coronarienilor. Repartizarea pacienților în funcție de sex în loturile de studiu a fost uniformă, raportul b/f constituind 2:1, ponderea sexului masculin depășind de 2 ori ($p < 0.001$) ponderea sexului feminin. Vârsta medie a pacienților a constituit 57.93 ± 0.34 ani, cu variație ne semnificativă la pacienții din lotul martor ($p > 0.05$).

Studiul a fost bicentric, de tip caz-martor, aprobat de Comitetul Național de Etică pentru Studiul Clinic al Medicamentelor și metodelor noi de tratament al MS RM (Nr.331, 03.06.2010). Toți subiecții au fost nativi și rezidenți în Republica Moldova cu o compoziție socio-economică și etnică comparabilă. Pacienții au fost incluși în studiu în ordinea internării, după stabilizare clinică și enzimatică și în baza consimțământului informat, această modalitate de selectare a pacienților asigurând caracterul aleator al lotului de studiu. Criteriul de includere în studiu a fost diagnosticul clinic de infarct miocardic acut cu undă Q și non-Q, angină instabilă sau angină stabilă, în conformitate cu recomandările Societății Europene de Cardiologie [8].

Criterii de excludere: pacienții cu hipercolesterolemii (colesterol total ≥ 8 mmol/l) și hipertrigliceridemii secundare, persoanele cu implant de stimulator cardiac, cu manifestări de pre-excitație ventriculară, subiecții cu blocuri de conducere atrioventriculare (bloc sinoatrial sau atrioventricular de gradul II-III), persoanele cu boli hepatice active, patologii gastro-intestinale în acutizare, afecțiuni renale severe și persoanele cu boli asociate care influențează durata vieții.

Ancheta cu date demografice, anamnestice, clinice, despre evoluția bolii și rezultatele examinărilor efectuate, dar și datele personale și demografice, evidențierea factorilor de risc cardiovascular; constatarea anamnesticalui eredocolateral agravat și a celui de patologie coronariană; datele hemodinamice; lipidogramă, glucoză, enzime cardiace; particularitățile examinărilor instrumentale – ECG, EcoCG. Polimorfismul genelor candidat enzima de conversie a angiotensinei (ACE), receptorii pentru angiotensina II tip1 (AGT₁R), realizată în Laboratorul Genetică Moleculară al Institutului de Genetică și Fiziologie a Plantelor al Academiei de Științe a Moldovei.

Prelucrarea statistică. Datele investigațiilor au fost prelucrate computerizat prin metodele de analiză variațională, corelațională, descriptivă în Laboratorul de prelucrare matematică al Institutului de Cardiologie. Interdependențele fenomenelor studiate au fost determinate utilizând regresia liniară simplă, redată cantitativ prin coeficientul de corelație r_{xy} . Pentru estimarea frecvențelor genetice am utilizat metode de analiză genetică POPULATION GENETIC ANALYSIS după Nei Masatoshi (1987) Molecular Evolutionary Genetics, Diploid Data Set în Centrul de Genetică, Universitatea din New York, Langone. Frecvența locilor ai genelor studiate a fost calculată cu asistența echilibrului Hardy-Weinberg.

Rezultate

Asocierea dintre polimorfismul 287 pb inserție/deleție pentru gena enzimei de conversie a angiotensinei, factorii convenționali de risc și complicațiile cardiovasculare.

Este de remarcat, că repartiția pacienților coronarieni în funcție de polimorfismul inserție/deleție (I/D) al ACE a atestat predominarea homozigoților cu portajul de risc DD comparativ cu persoanele din lotul martor (19.64% vs 11.03%, respectiv, $\chi^2=8.77$, $p<0.05$), iar portajul II predomina în lotul martor (33.11% vs 19.64%, $\chi^2=13.31$, $p<0.01$). Diferențe semnificative în numărul heterozigoților (ID) din ambele loturi (60.72% vs 55.86%, respectiv, $p>0.05$), nu s-au înregistrat.

Genotiparea polimorfismului inserție/deleție al ACE și estimarea frecvenței alelelor au relevat deosebiri concludente în portajul alelelor de risc D la pacienții coronarieni, comparativ cu persoanele din lotul martor (78.65% vs 61.24%, OR= 1.29, $\chi^2=8.77$, $p<0.05$). Analiza factorilor de risc și a manifestărilor clinice a relevat, că starea homozigotă DD sau heterozigotă ID a ACE la pacienții cu CPI se asocia, comparativ cu persoanele fără acest portaj (II), cu creșterea prevalenței HTA (90.91% și 88.24% vs 78.18 %), a valorilor TAS (155.32±1.46 mmHg și 140.5±1.31 mmHg vs 125.42±1.36 mmHg), TAD (95.42±1.35 mmHg și 90.6±1.28 mmHg vs 80.5±1.84 mmHg) și ponderea anginei pectorale recurente (40.00% vs 34.11% vs 23.64%, respectiv, $p<0.01$).

Nu s-au depistat diferențe statistic semnificative între purtătorii de genotipuri II, DD sau DI în ceea ce privește gradele de HTA. Apreciind spectrul factorilor de risc și prezentarea clinică în funcție de polimorfismul genei ACE, înregistrat în prezentul studiu, se atestă, că portajul alelei D și, în special, starea homozigotă DD se asocia cu valori tensionale care depășeau nivelul optim [$r_{xy}=0.81$, $p_{(DD-II)}<0.01$]. Portajul alelei D și starea heterozigotă ID se asociau cu o creștere semnificativă a riscului de deces cardiovascular [$r_{xy}=0.27$, $p_{(ID-II)}<0.05$] și cu recurența simptomelor anginoase [$r_{xy}=0.42$, $p_{(ID-II)}<0.05$].

Asocierea dintre polimorfismul cu variantele de citozină sau adenină al genei receptorilor de tip 1 pentru angiotensina II și factorii convenționali de risc și complicațiile cardiovasculare

Frecvențele genotipurilor receptorilor de tip 1 pentru angiotensina II în poziția 1166 A/C în lotul de pacienți cu CPI s-au distribuit în modul ce urmează: portajul AA a fost detectat la 72 (25.74%) dintre pacienții cu CPI, CC – la 47 (16.78%) și AC – la 161 (59.28%) pacienți. În lotul martor frecvența genotipurilor era următoarea: 31 persoane (10.69%) cu portaj CC, 162 (55.86%) – cu AC și 97 (33.40%) persoane – cu AA. Diferențe semnificative în funcție de portajul genotipurilor studiate nu s-au depistat ($p>0.05$).

Analiza genotipării polimorfismului A/C al genei AGT₁R în prezentul studiu atestă absența deosebirilor concludente între prezența alelelor de risc C la pacienții coronarieni, (72.83% vs 70.71%, $p>0.05$), situație similară pentru frecvența alelelor non-risc A (27.17% vs 29.29%, $p>0.05$), în comparație cu lotul martor.

Analiza comparativă a caracteristicilor pacienților cu CPI, stratificați în funcție de variantele de citozină sau adenină (A/C) ale genei AGT₁R, a decelat asocierea stării homozigote CC sau heterozigote AC la pacienții cu CPI cu creșterea prevalenței HTA (95.49% și 89.44% vs 68.33%, $p<0.05$).

Rezultatele estimării corelației dintre determinantele clinice ale pacienților și polimorfismul A/C al genei AGT₁R au constatat că portajul de risc CC al genei AGT₁R la pacienții coronarieni se asocia cu creșterea ratei HTA [$r_{xy}=0.88$, $p_{(CC-AA)}<0.01$] comparativ cu homozigoții cu genotipul AA [$p_{(AA-CC)}<0.05$].

Discuții

Se știe, că cea mai mare parte din enzima de conversie a angiotensinei se află la nivel tisular (90-99%), cu variații între 1-10% în circulația sistemică. Efectul direct al angiotensinei II asupra receptorilor AT₁ și AT₂ cardiaci poate avea un rol central în modificarea structurii și funcției miocardului, acționând pe diverse tipuri de celule, în sensul promovării creșterii celulare și alterării expresiei genetice. La nivel de cardiomiocite și fibroblaste cardiace, angiotensina determină hipertrofia miocitară, proliferarea fibroblastelor, se asociază cu producerea de ARN mesager pentru diferite gene (*c-Fos* și *alte proto-oncogene*), induce prezența

angiotensinogenului, a factorilor de creștere peptidici și transformați B₁. De asemenea, favorizează emiterea de ARN mesager pentru genele fetale, care codifică factorul natriuretic atrial și α -actina scheletică la nivel de miocite. Prezența angiotensinei în culturi de celule musculare netede influențează proliferarea acestora [1-9].

Angiotensina II, generată la sfârșitul cascadei sistemului renină-angiotensină, este un vasoconstrictor puternic, un important factor promotor de creștere a celulelor musculare netede vasculare și poate contribui la tromboza arterială prin intensificarea activității *inhibitorului de tip I al activatorului de plasminogen (PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1)*.

Cercetările recente au identificat fenomenul de polimorfism la nivel de gene care răspund de sinteza angiotensinogenului, a enzimei de conversie a angiotensinei II și a receptorilor angiotensinici AT₁ și AT₂ [1-11]. Un polimorfism genetic al receptorilor AT₁ s-a studiat polimorfismul A1166C al genei receptorilor angiotensinici AT₁ (AGT₁R). Polimorfismul genetic A1166C al receptorilor de tip I pentru angiotensina II, care pare a fi receptorii principali care mediază efectele vasculare pleiotrope ale angiotensinei II umane, se asociază cu severitatea vasoconstricției coronariene și cu riscul de IMA și de moarte subită. Studiile epidemiologice au sugerat, că mai multe variante genetice ale ACE și AGT₁R pot crește riscul de apariție a IM, cauza principală a căruia rămâne ateroscleroza arterelor coronare în toată complexitatea ei, cu complicații de tromboză coronariană [1-9].

Cambien F. și colaboratorii au produs un mare interes cu raportul privind asocierea dintre polimorfismul genetic al genei ACE și apariția IM. Examinând mai multe polimorfisme simultan în studii de asociere cu variantele genetice ale ACE și AGT₁R, Cambien F. și coautorii au declarat polimorfismul DD al genei ACE drept un risc genetic predictiv pentru IM, fapt confirmat în multe studii. Polimorfismul genetic prin inserție/deleție (I/D) al enzimei de conversie a angiotensinei II și anume prezența genotipului (DD) se asociază cu un nivel plasmatic crescut al enzimei de conversie implicate în forme severe de hipertensiune arterială (HTA) cu IM, în aterogeneza și în evoluția accelerată a acesteia spre sindroame coronariene acute [1-9].

Corelația polimorfismului genetic al genei ACE cu hipertrofia ventriculară stângă și cu un risc crescut de IM este susținută în general și în meta-analiza lui Sayed-Tabatabaei F., în care se atestă interrelația strânsă dintre genotipul D/D al hipertensivilor și apariția acestei complicații. Mecanismul prin care polimorfismul genetic I/D al enzimei de conversie a angiotensinei II influențează gradul de afectare a organelor „țintă”, în condițiile în care rolul lor asupra valorilor tensionale este incert, pare a fi determinat de creșterea activității tisulare locale a ACE și, deci, de creșterea producerii de angiotensină II la nivel tisular. Activarea sistemului tisular renină-angiotensină, prin predominanța genotipului D/D al ACE, pare a fi responsabilă nemijlocit de exacerbarea modificărilor cardio-vasculare la hipertensivi, independent de rolul fiziologic al ACE plasmatice. Rolul potențial al variantelor genetice ale genei AGT₁R, în calitate de factor patogen în apariția decesului cardiovascular după infarct miocardic acut, prezintă, de asemenea, un interes particular prin numărul mare de pacienți cu această patologie pe tot globul și în vederea aplicării unor agenți farmacologici țintă, cum ar fi blocanții receptorilor de angiotensină II. Incontestabil, implicațiile clinice pentru această asociere vor fi de o importanță deosebită în cazul, în care genotipul AGT₁R se asociază cu apariția decesului prin IMA, acesta devenind un factor de risc identificabil util în prevenția secundară [10].

Polimorfismul genetic I/D al ACE a fost implicat în diferite aspecte ale aterosclerozei și, drept urmare, în sindroamele coronariene acute. Rolul potențial al variabilității genetice a genei ACE poate deveni drept factor patogen în apariția evenimentelor cardiace majore și un criteriu identificabil pentru activitățile de profilaxie primară și secundară a sindroamelor coronariene acute, precum și pentru selectarea modului de terapie.

Unele studii restrânse sugerează, că la purtătorii de genotip D/D al genei ACE poate crește riscul complicațiilor în IM de moarte subită sau restenoză intrastent, date neconfirmate prin investigații mai ample [1-6].

Asocierea polimorfismului A1166C al receptorilor AT cu riscul de IM persistă a fi o problemă controversată. Într-un studiu amplu prospectiv, care a inclus 970 de pacienți

consecutivi cu IM recent și cu o perioadă medie de supraveghere de 2.5 ani, genotipul CC al genei AGT₁R a fost identificat ca fiind un important factor predictiv pentru decesul prin IMA (OR= 3.19, IC 1.46-7.02, 95%; p<0.004). În acest studiu s-a constatat, că polimorfismul genetic A1166C al AGT₁R, localizat pe regiunea 3' a genei, se asociază, de asemenea, cu tahicardie ventriculară și vasoconstricție severă a arterelor coronariene [4].

În concordanță cu aceste observații, investigațiile *in vitro* au demonstrat că polimorfismul genetic al genei AGT₁R se asociază cu creșterea reactivității vasculare la angiotensină II. Aceste efecte indezirabile determină efectele vasculare pleiotropice ale angiotensinei II cu implicare în creșterea riscului de deces în populația cu risc CV înalt, cum ar fi pacienții cu un istoric de IM [5].

În lipsa unor date suficiente care să confirme asocierea cu CPI persistă întrebarea: este polimorfismul A1166C al genei AGT₁R un factor de risc ereditar? Grație unei frecvențe reduse a alelei C și a genotipului CC în populația umană, pe viitor sunt necesare investigații pentru a confirma aceste rezultate și pentru a elucida mecanismele posibile implicate de acest factor de risc, care poate majora rata de deces în IMA.

În particular, este important de a diferenția rolul direct al mutației A1166C a AGT₁R și dezechilibrul pe care-l poate induce prin asocierea cu alte polimorfisme. Prezintă interes o posibilă detectare a asocierii între alela de risc C a genei AGT₁R C și șansa de supraviețuire la pacienții cu IMA și, evident, cercetarea unei potențiale interacțiuni dintre blocanții receptorilor pentru angiotensina II și prezența factorului de risc genetic, susceptibil de a se asocia cu riscul de IMA fatal. Obținerea unor astfel de dovezi ar presupune efectuarea de studii clinice în vederea testării efectele blocanților receptorilor pentru angiotensina II la bolnavii cu IMA [6].

Alt domeniu, care poate fi influențat de polimorfismul genetic al ACE, este restenoza după angioplastie cu sau fără stent, având în vedere rolul polimorfismului genetic ACE în proliferarea neointimală. Procesul de vindecare, indus în mod obligatoriu de injuria arterială produsă prin balon, poate fi comparat cu un fenomen accelerat de ateroscleroză, care acționează prin aceleași mecanisme fiziopatologice. Faptul că pacienții anterior dilatați prin PCI cu succes, pe un segment de arteră coronară dezvoltă restenoză precoce câteva luni mai târziu, sugerează accelerarea acestui fenomen prin factori de risc încă neidentificați.

Eșecul tratamentului convențional în prevenirea restenozei a direcționat atenția cercetătorilor de la nivelul mecanismelor moleculare spre implicarea factorilor genetici în riscul de restenoză. Studii recente au furnizat date privind asocieri ale polimorfismelor genetice la diverse nivele de apariție și evoluție a aterosclerozei. Aceste observații impun necesitatea identificării markerilor polimorfismului genetic, ceea ce presupune dezvoltarea unei strategii noi de abordare a restenozei [7]. Aceste descoperiri pot dezvălui mecanisme noi de apariție a restenozei - ca formă particulară a aterosclerozei, și pot conduce la identificarea a unor factori genetici de risc noi, facilitând predicția restenozei, ceea ce ar permite o mai bună abordare a prevenției acesteia.

Aceste date sugerează, că contribuția genetică pentru riscul coronarian poate surveni prin efectele mici ale mai multor gene. Prin urmare, este puțin probabil că aceste polimorfisme individual să aibă o contribuție utilă în predicția riscului coronarian la persoanele asimptomatice. Perfecționarea tehnicilor de genotipare integrată, combinată cu evaluarea riscului cardiovascular, va spori predicția riscului coronarian, ceea ce la moment necesită o analiză suplimentară [1-7].

Analiza posibilităților asociației dintre genotipurile genei ACE la pacienții cu CPI a relevat rezultate concludente. Repartiția frecvențelor genotipurilor inserție sau deleție ale elementului Alu 287-pb în intronul 16 al genei ACE în prezentul studiu a fost similară cu estimările genotipurilor aceleiași gene în câteva studii realizate anterior pe rezidenți din Republica Moldova de către V. Istrati, D. Manea, N. Barbacar și colaboratorii. (2006), care au examinat un lot de pacienți cu IM, și de Gh. Curocichin (2009) care a cercetat un lot de hipertensivi.

Rezultatele frecvențelor genotipurilor ACE pentru martorii studiați au fost în concordanță cu datele existente la moment pentru martorii din aceeași populație, studiați anterior. Asocierea dintre varianta alelică D și CPI a fost descrisă în mai multe investigații,

inclusiv în cele care au avut drept prototip populația municipiului Chișinău [1-3].

Este interesant, că însuși polimorfismul ACE, și nu activitatea catalitică a enzimei, este legată de manifestările CPI [7], iar portajul DD se asociază cu concentrații circulante majorate de inhibitori ai activatorului de plasminogen (PAI-1), care astfel influențează sistemul de fibrinoliză și contribuie la crearea stărilor protrombotice [8]. Aceasta ar putea fi una din explicațiile legăturii acestui genotip cu o probabilitate mai mare de decese cardiovasculare la purtătorii acestuia.

Genotipurile polimorfe ale AGT₁R în lotul de studiu arată o frecvență de circa 1.5 ori mai înaltă pentru prezența genotipului CC în lotul pacienților coronarieni incluși în lotul de studiu, comparativ cu persoanele din lotul martor, dar această deosebire nu este de relevanță statistică netă ($p > 0.05$). Estimarea frecvenței alelelor AGT₁R, utilizând sistemul Diploid Data Set, a desprins diferențe nesemnificative între portajul alelei de risc C la pacienții coronarieni și martori (OR=1.12, CI: 0.60-2.08).

Deși primele lucrări nu au stabilit legături între polimorfismul A1166C al genei receptorului AGT₁R și boala coronariană, ulterior s-a demonstrat existența legăturii acestui polimorfism cu prevalența CPI, indiferent de prezența HTA și cu severitatea manifestărilor clinice [9,11].

Ye S. et al. (2003) au reușit să demonstreze, că genotipurile DD ale ACE și CC ale AGT₁R se află în relații de interacțiune, determinând nu numai susceptibilitatea la CPI, dar și variabilitatea interindividuală a procesului aterosclerotic în arterele coronariene [11].

Concluzie

Rezultatele investigațiilor molecular-genetice realizate au permis emiterea postulatului că portajul alelei D a genei ACE este un marker fidel de risc crescut pentru dezvoltarea CPI, care se asociază cu HTA și corelează direct cu varianta polimorfă de risc CC a genei AGT₁R.

Bibliografie

1. Istrati V., Manea D., Barbacar N. et al. Corelația unor marcheri polimorfi ai genelor enzimei de conversie a angiotensinei 1 și a receptorilor tip 1 ai angiotensinei 2 cu extinderea procesului aterosclerotic în arterele coronariene. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2006; 1(5): 64-69.
2. Curocichin Gh. Complexul dereglărilor metabolice la pacienții hipertensivi: caracteristica clinico-genetică. Teza de doctor habilitat în medicină, 2009, 206 p.
3. Ichim A., Manea D., Istrati V., Barbacar N. ș.a. Angiotensin I-converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase gene variants: risk for myocardial infarction in Moldavian population. EHJ.,2007; 28: 693.
4. Аронов Д.М., Лимборская С.А., Юферева Ю.М. и др. Анализ вклада инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента в развитие коронарной болезни сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.,2004;5.с.38-44.
5. Acarturk E., Attila G., Bozkurt A. et al. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in coronary artery disease in southern Turkey. J Biochem Mol Biol.,2005; 38(4): 486-90.
6. Zak I., Niemiec P., Sarecka B. et al. Carrier-state of D allele in ACE gene insertion/deletion polymorphism is associated with coronary artery disease, in contrast to the C677>T transition in the MTHFR gene. Acta Biochim Pol., 2003; 50(2):527-34.
7. Guneri S., Baris N., Aytakin D. et al. The Relationship Between Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism, Coronary Artery Disease, and Stent Restenosis. The Role of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Stent Restenosis in Patients With Diabetes Mellitus. International Heart Journal.,2005; 46(5):889-97.
8. Jastrzebska M., Widecka K., Ciechanowicz A. et al. Plasminogen activator inhibitor-

1 (PAI-1) 4G/5G and angiotensin converting enzyme (ACE) I/D gene polymorphisms and fibrinolytic activity in patients with essential hypertension and dyslipidemia. Pol Arch Med Wewn. 2005 Jan; 113(1):7-20.

9. Steeds R., Wardle A., Smith P. et al. Analysis of the postulated interaction between the angiotensin II sub-type 1 receptor gene A1166C polymorphism and the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene on risk of myocardial infraction. Atherosclerosis 2001 Jan; 154(1):123-8.

10. Surber R., Sigusch H.H., Lehmann M.H. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with the severity but not prevalence of coronary artery disease. Clinical Genetics., 2000;58(3):237-38.

11. Ye S., Dhillon S., Seear R. et al. Epistatic interaction between variations in the angiotensin I converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genes in relation to extent of coronary atherosclerosis. Heart., 2003;89(10):1195-99.

HIPERTENSIUNEA PORTOPULMONARĂ

Eugen Tcaciuc

Clinica Medicală nr.1, Departamentul Medicină internă, USMF „Nicolae Testemitanu”

Summary

Portopulmonary hypertension

Portopulmonary hypertension refers to the presence of pulmonary arterial hypertension in patients with portal hypertension. It results from excessive pulmonary vasoconstriction and vascular remodeling that eventually leads to right-heart failure. The author discusses the pathogenesis of portopulmonary hypertension and the therapeutic options in these patients.

Rezumat

Hipertensiunea portopulmonară se referă la prezența hipertensiunii arteriale pulmonare la pacienții cu hipertensiune portală. Ea rezultă din vasoconstricția pulmonară excesivă și remodelare vasculară care duce la insuficiența cardiacă dreaptă. Autorul discută patogeneza și opțiunile terapeutice la acești pacienți.

Introducere

Modificările hemodinamice în ciroza hepatică au o importanță majoră în evoluția ulterioară a acestei maladii. Dereglările hemodinamicii hepatice apar inițial în ciroza hepatică din cauza fibrozei difuze și formarea de noduli de regenerare în ficat cu dezvoltarea hipertensiunii portale sinusoidale, iar ulterior se asociază efectele hemodinamice cauzate de modificările metabolismului a mai multor substanțe vasoactive (monoxidul de azot, endotelina-1 etc.). În rezultatul creșterii presiunii în sistemul portal se deschid șunturile portocave, însă, paradoxal, urmare acestui fenomen nu are loc micșorarea presiunii portale, dar invers – ea avansează, producând hemoragii din varicele eso-gastrice, ascită, encefalopatie porto-sistemică etc. De rând cu avansarea procesului cirotic în ficat, progresarea hipertensiunii portale este favorizată pe de o parte de creșterea debitului cardiac, iar pe de altă parte de vasodilatația periferică. Vasodilatația arteriolară splanhnică contribuie esențial la creșterea debitului portal și, respectiv, a presiunii portale. Paralel apare o tendință către hipotensiune arterială, care induce activizarea sistemelor renin-angiotensin-aldosteron și adrenergic, eliberarea factorului natriuretic atrial, noradrenalinei, endotelinei-1.

Modificări hemodinamice pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune portală cel mai frecvent se manifestă sub două forme: sindromul hepatopulmonar și hipertensiunea portopulmonară.