

3. Motorcycle Ambulance Trailer Project Gets Off The Ground With MAN ERF UK. Transport News Network. 2006-07-04. Retrieved 2008-08-07.
4. Gaston SR. Accidental death and disability: the neglected disease of modern society. A progress report. *The Journal of Trauma*. 1971;11;3:195-206.
5. Edlich Richard F. FACEP, FACS, FASPS Recipient of the James D. Mills Award The Evolution of Emergency Medicine 2008;7-9.
6. Design, Origin and Meaning of the Star of Life” NHTSA. Retrieved 2008-08-09.
7. Emergency Medical service at the crossroads, ed. Institute of Medicine (U.S.). Committee on the Future of Emergency care in the United States Health System. National Academies Press. 2007;50-53. www.jumbulance.org.uk.
8. Samuels J. MBA System Director “EMT-BASIC: NATIONAL STANDARD CURRICULUM, Instructor Course Guide”-United States Department of Transportation National Highway Traffic Safety Administration;3-5.
9. Schmidt TA, Federiuk CS, Zechnich A, et al. Advanced life support in the wilderness: 5-year experience of the Reach and Treat team». *Wilderness & Environmental Medicine*. 1996;7;3:208-15.
10. Melby V, Ryan A. Caring for older people in prehospital emergency care: can nurses make a difference?». *Journal of Clinical Nursing*. 2005;14;9:1141-50.
11. Bundesärztekammer - Notfall: Notkompetenz I (German Federal Board of Physicians: Directives regarding emergency powers for Paramedics) (in German). Bundesärztekammer.de. Retrieved. 2010;29-07.
12. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything?. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92;7:824-6.
13. Dick WF. Anglo-American vs. Franco-German emergency medical services system». *Prehospital and Disaster Medicine*. 2003;18;1:29-35.
14. British Paramedic Association, College of Paramedicine, official site: www.britishparamedic.org.
15. Cooper S, Barrett B, Black S, et al. The emerging role of the emergency care practitioner. *Emergency Medicine Journal*. 2004;21;5:614-8.
16. Ciobanu Gh. Managementul Serviciilor de Urgență în sistemul sănătății publice al RM. Chișinău, 2007. (i. s. F.E.- P. “Tipogr. Centrala”); 320.
17. http://ro.wikipedia.org/wiki/Steaua_Vie%C8%9Bii

Ateroscleroza preclinică: disfuncția endotelială, intima-media, rigiditatea vasculară

A. Grosu^{1*}, V. Ivanov¹, E. Anton¹, V. Ivanov¹, I. Grosu², V. Răcilă¹

¹Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology

²Republican Clinical Hospital, Department of Cardiosurgery
29/1, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322256162. E-mail: antonemed@yahoo.com
Manuscript received June 30, 2011; revised July 04, 2011

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

Preclinical Atherosclerosis: Endothelial Dysfunction, Intimae-Media Thickness, Vascular Stiffness

Preclinical atherosclerosis is an acute problem of contemporary medicine with significant effects on cardiovascular morbidity and mortality. Targeting strategy to tackle atherosclerotic disease at incipient clinical stages is undertaken to achieve a significant reduction in major cardiovascular events and reliance on an early assessment of serum markers of endothelial dysfunction and other noninvasive indicators of asymptomatic atherosclerotic arterial disease, such as the intimae-media thickness and arterial stiffness.

Key words: preclinical atherosclerosis, endothelial dysfunction, intimae-media thickness, arterial stiffness.

Преคลินิกеский атеросклероз: эндотелиальная дисфункция, комплекс интима-медиа, сосудистая жесткость

Преคลินิกеский атеросклероз является острой проблемой современной медицины и обладает значительным влиянием на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Ориентация стратегии борьбы с атеросклеротической болезнью на преклинических стадиях нацелена на достижение значительного снижения основных сердечно-сосудистых осложнений и основана на ранней оценке сывороточных маркеров эндотелиальной дисфункции и на других неинвазивных показателях бессимптомного атеросклеротического поражения артерий, таких как толщина комплекса интима-медиа и жесткость сосудистых стенок.

Ключевые слова: преคลินิกеский атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, комплекс интима-медиа, сосудистая жесткость.

Introducere

Boala cardiovasculară aterosclerotică reprezintă una din principalele cauze ale morbidității și mortalității în societatea

modernă. Până nu demult, direcția principală în combaterea acesteia era abordarea bolii aterosclerotice (coronariene, carotidiene, renale, cerebrale, periferice) manifestate clinic. În

ultimele decenii, însă, s-a produs o modificare de o importanță strategică în această abordare: concentrarea interesului pe etapele inițiale, subclinice ale bolii aterosclerotice, inclusiv la identificarea factorilor ce duc la apariția și progresarea afecțiunii. Dacă ne referim la ateroscleroza coronariană, este cunoscut faptul că jumătate din evenimentele coronariene survin în rândul persoanelor asimptomatice [1].

Ateroscleroza este o boală sistemică. Nu se determină o cronologie exactă a dezvoltării aterosclerozei în diferite teritorii vasculare. Etapele subclinice și cele clinic manifeste pot evolua paralel în diferite localizări vasculare. La etapele inițiale, peretele arterial este supus agresiunii factorilor de risc, evoluând progresiv spre alterare funcțională. Urmează etapa modificărilor morfologice, de la dereglări minore până la stenoze severe. Disfuncția vasculară, incluzând disfuncția endotelială, raportul intima-media și rigiditatea arterială, precum și modificările morfologice preclinice în patul vascular arterial, sunt manifestări sistemice ale unui risc sporit pentru evenimente cardiovasculare majore. Astfel, abordarea precoce prin evaluarea peretelui arterial la etapele inițiale ale acestui lanț, chiar și în alte teritorii decât cel coronarian sau cerebral, poate acorda informații importante, care vor fi utilizate la frânarea evoluției spre complicațiile grave ale aterosclerozei. Unele informații predictive pentru evenimentele cardiovasculare se pot obține prin identificarea acestor modificări de structură și funcție vasculară, în stadiile preclinice, prin metode de investigație neinvazive și accesibile ale disfuncției arteriale, de exemplu ultrasonografia vasculară în diferite regiuni, studiul rigidității arteriale etc.

La momentul actual prognozarea apariției cardiopatiei ischemice și a mortalității de etiologie cardiovasculară la pacienții fără istoric de afecțiune cardiacă, se efectuează pe baza factorilor de risc tradiționali și utilizând diferitele scoruri de risc (Framingham, SCORE, PROCAM, Reynolds) care, de obicei, subprognozează incidența evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu ateroscleroză preclinică și risc cardiovascular global scăzut [2]. În acest context, a apărut tendința de abordare a noțiunii de risc cardiovascular dintr-o altă perspectivă – prin evidențierea pe lângă factorii de risc tradiționali a markerilor de ateroscleroză subclinică (de ex. proteina-C reactivă ultrasenzitivă, interleukina-6, TNF- α , selectina etc.) și utilizarea unor metode de evaluare morfologică sau funcțională arterială, pentru includerea lor ulterioară în scorurile de risc.

Evoluția stadială a aterosclerozei

În stadiile inițiale ale bolii, endoteliul arterial este traversat de către celulele proinflamatorii și LDL-colesterol spre al doilea strat al pereților vasculari – intima, unde acesta se acumulează treptat. Ulterior, acumularea de elemente ateromatoase în peretele arterial determină formarea unei plăci de aterom. Placa ateromatoasă se majorează în dimensiuni pe măsură ce procesul patologic continuă, pâna la momentul, când placa se fisurează sau se rupe și se eliberează elementele aterosclerotice, care declanșează agregarea plachetelor sangvine și formarea unui trombus care, la rândul său, obturează parțial sau complet artera implicată.

În aspect clinic, în evoluția bolii aterosclerotice deosebim două stadii: 1) *stadiul preclinic*, în care se apreciază tulburări la nivel umoral și dereglări ale metabolismului lipidic, în absența simptomatologiei de boală vasculară aterosclerotică (coronariană, carotidiană, periferică etc.) și 2) *stadiul clinic manifest*, în care se evidențiază manifestări de organ sau complicații ale procesului aterosclerotic.

Perioada preclinică, deși nu prezintă simptome sau modificări importante la examenul fizic, poate fi suspectată de existența dereglărilor funcționale, nervoase și vasculare, caracterizate prin tendința spre angiospasm și tulburări de metabolism, în special ale metabolismului lipidic, urmate de depunerea lipidelor în pereții vasculari (*athere* – din grec. depozit).

Identificarea la această etapă a *markerilor de ateroscleroză subclinică*, așa ca disfuncția endotelială, grosimea intima-media, rigiditatea arterială, indicele gleznă-braț, va permite stabilirea unui diagnostic precoce și optimizarea managementului bolii.

Disfuncția endotelială

Endoteliul vascular este un organ metabolic activ, care participă la menținerea homeostaziei vasculare. Pe lângă faptul că reprezintă o barieră anatomică dintre elementele sângelui circulant și peretele vascular, endoteliul modulează tonusul vascular, reglează creșterea celulară locală și depozitarea matricei extracelulare, posedă activitate protectoare contra factorilor nocivi, mediază răspunsul hemostatic, inflamator și reparativ în leziunile locale. În stare normală, procesele de inflamație, tromboză și proliferare vasculară la nivel endotelial sunt inhibitate.

Disfuncția endotelială este o stare de activare a endoteliului, definită drept un dezechilibru dintre factorii vasodilatatori și cei vasoconstrictori, produși de celulele endoteliale sau cu efect asupra acestora, care poate declanșa inflamație, oxidarea lipoproteinelor, proliferarea celulelor musculare netede, depozitarea sau liza matricei extracelulare, acumularea de substrat lipidic, activarea plachetară și formare de trombus. Astfel, disfuncția endotelială reprezintă un element-cheie în patogeneza procesului de ateroscleroză și a complicațiilor sale. [3]. Factorii de risc care favorizează procesul de ateroscleroză – fumatul, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, diabetul zaharat, deficiența estrogenică etc. induc disfuncția endotelială prin micșorarea biodisponibilității oxidului nitric (NO) - principalului mediator al funcțiilor endoteliale protective antiaterosclerotice [4].

Inițial se apreciază o creștere a permeabilității endoteliale cu penetrarea LDL-colesterolului prin endoteliul disfuncțional și acumularea lui la nivelul intimei, unde va fi supus oxidării. Ca rezultat sunt eliberate fosfolipidele, care agravează disfuncția endotelială, urmată de activarea factorilor proinflamatori și a factorilor de creștere. Menționăm, în acest context, că în condiții fiziologice predomină inhibiția proliferării. În disfuncția endotelială, însă, este stimulată îngroșarea și deformarea peretelui arterial prin proliferarea celulelor musculare netede vasculare și producerea de colagen la nivelul matricei celulare [5]. Activarea endotelială și adeziunea leucocitelor

la endoteliu sunt faze obligatorii în inițierea proceselor inflamatorii la nivelul plăcii de aterom. Markerii biologici ai acestor procese sunt diverse tipuri de molecule solubile de adeziune (*sICAM* – soluble intecellular adhesion molecule; *sVCAM* – soluble vascular adhesion molecule; *sE-selectine*) și factorul von Willebrand (*FvW*), care reflectă procesul acut de activare endotelială în SCA.

Un alt marker de disfuncție endotelială este microalbuminuria ca consecință clinică a creșterii permeabilității endoteliului afectat. Un risc sporit de dezvoltare a aterosclerozei este indicat de o microalbuminurie > 10 mg/dl sau un raport albumină/creatinină în urină > 1 mg/mmol [6].

Una dintre cele mai accesibile metode neinvazive de evaluare a disfuncției endoteliale vasomotorii este determinarea disfuncției mediate de flux (FMD – flow mediated dilatation), prin aprecierea ecografică (ultrasonografie de înaltă rezoluție) a modificării diametrului arterei brahiale ca răspuns vasodilatator la ischemie sau a vasodilatației independente de endoteliu (induse de nitrat sublingual) [4]. După oprirea pentru 5 minute a fluxului sangvin pe artera brahială, prin umflarea manșetei sfigmomanometrului, la nivelul antebrațului cu cel puțin 50 mmHg peste tensiunea arterială sistolică, se dezumflă rapid manșeta, inducând astfel un flux crescut pe artera respectivă și, deci, o eliberare de NO, ceea ce provoacă o vasodilatație, care poate fi vizualizată și măsurată ecografic. Importanța clinică a acestei metode este determinată de corelația direct proporțională dintre disfuncția endotelială vasomotorie, la nivelul arterei brahiale, și riscul dezvoltării evenimentelor cardiovasculare. Creșterea procentuală a diametrului arterial $\leq 10\%$ este considerată marker de ateroscleroză subclinică [5].

Grosimea intima-media

Un marker de ateroscleroză subclinică este grosimea complexului intima-media (*IMT* – intima-media thickness), măsurat neinvaziv la nivelul arterelor, prin ultrasonografie de frecvență înaltă [7]. Îngroșarea difuză a complexului intima-media este favorizată de disfuncția endotelială și este un fenomen de remodelare vasculară, ca răspuns la stimulii hemodinamici și trebuie diferențiat de îngroșările focale de perete, care reprezintă plăcile de aterom. Îngroșarea difuză a peretelui arterial nu este o expresie a aterosclerozei, ci o consecință a disfuncției endoteliale, care stă la baza ambelor fenomene patologice - aterogenezei și remodelării arteriale hipertrofice.

La fel ca și alterarea vasodilatației, mediate de flux la nivelul arterei brahiale, îngroșarea complexului intima-media, la nivelul arterelor carotide sau periferice, este corelată cu prezența și severitatea aterosclerozei coronariene [8]. Valoarea $IMT \geq 0,9$ mm este considerată patologică [9], însă o valoare normală a indicelui *IMT* carotidian nu exclude ateroscleroza coronariană la pacienții cu factori de risc cardiovascular. Îngroșarea difuză a peretelui carotidian este asociată cu o prevalență crescută a bolilor cardiovasculare la toate grupurile de vârstă [10, 11, 12]. Creșterea grosimii complexului intima-media carotidian cu 0,2 mm se asociază cu o creștere de 33% a riscului relativ de infarct miocardic

și de 28% - a accidentului vascular cerebral [7]. *IMT* crește odată cu avansarea bolii coronariene - la un $IMT > 1,15$ mm există o probabilitate de 94% de boală aterosclerotică coronariană [13] și este un factor independent, asociat cu riscul de accident vascular cerebral [14].

Rigiditatea arterială

Este bine cunoscut faptul că disfuncția endotelială și ateroscleroza incipientă duc la scăderea elasticității peretelui arterial și, prin urmare, la creșterea rigidității arteriale, care reprezintă încă un marker de ateroscleroză subclinică. De asemenea, rigiditatea arterelor mari reprezintă un predictor independent al mortalității de orice cauză și de cauză cardi-ovasculară la pacienții hipertensivi [15].

Dezvoltarea rigidității arterelor mari determină o creștere importantă a vitezei unde pulsului (*PWV* – pulse wave velocity), spre exemplu, la pacienții cu hipertensiune arterială sau cu diabet zaharat, viteza crește de la 5 m/s, la 20 m/s, ducând în consecință la scurtarea timpului de reflectare a unde arteriale în direcție retrogradă spre cord. Întoarcerea precoce a unde retrograde din periferie către aortă, în timpul sistolei ventriculare, are consecințe negative asupra cordului - prin creșterea postsarcinii (suprasolicitare cu presiune) și intensificarea consumului miocardic de oxigen, cât și asupra circulației coronariene - prin scăderea fluxului sanguin coronarian în diastolă [16, 17].

Viteza unde pulsului se măsoară prin calcularea raportului dintre distanța între două puncte de pe traiectul unde pulsului și timpul de parcurgere a acestei distanțe. Există programe informaționale, capabile de a calcula viteza unde pulsului într-un singur punct - la nivelul arterei carotide.

Măsurarea rigidității arteriale ar putea îmbunătăți aprecierea riscului cardiovascular global și, probabil, ar putea fi utilizată drept țintă terapeutică mai efektivă decât măsurarea tensiunii arteriale [18].

Concluzie

Astfel de markeri cum ar fi disfuncția endotelială, grosimea intima-media și rigiditatea arterială comportă o importanță decisivă în procesul de diagnosticare a aterosclerozei în fazele subclinice și de identificare a riscului de producere a unor evenimente cardiovasculare severe, care reprezintă actualmente o prioritate în efortul de instituire a unor strategii eficiente de profilaxie primară atât pe plan individual, cât și la nivel populațional.

Bibliografie

1. Futterman LG, Lemberg L. Fifty percent of patients of patients with coronary artery disease do not have any of the conventional risk factors. *AM. J. Crit. Care.* 1998;7:240-244.
2. Buzdugan E, Crișan S, Rădulescu D, ș. a. Aprecierea riscului de evenimente coronariene cu ajutorul scorurilor la pacienți medietici cu ateroscleroză infraclinică. Al 48-lea Congres Național de Cardiologie, 19-22.09, 2007. Sinaia, 2007;A159-160.
3. De Caterina R, Libby P. Endothelial Dysfunctions and Vascular Disease. Malden, MA: Blackwell Futura. 2007;416.
4. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2002;39:257-265.

5. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. 2001;104:191-196.
6. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Atherosclerosis*. 2004;173(2):381-391.
7. De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III33-38.
8. Cerne A, Kranjec I. Atherosclerotic burden in coronary and peripheral arteries in patients with first clinical manifestation of coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2002;16:217-226.
9. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2007;25:1105-1187.
10. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial Wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle age adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 1995;26:386-391.
11. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, et al. Cardiovascular risk factors and increased carotid intima media thickness in healthy young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study. *Arch Intern Med*. 2003;163:1787-1792.
12. O'Leary DH, O'Leary JF, Kronmal RA, et al. Carotid artery intima-media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22.
13. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, et al. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart*. 2004;90(11):1286-1290.
14. Touboul PJ, Labreuche J, Vicaud E, et al. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. *Stroke*. 2005;36:1741-1745.
15. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-1241.
16. Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens*. 2005;18:3S-10S.
17. Vinereanu D, Nicolaides E, Boden L, et al. Conduit arterial stiffness is associated with impaired left ventricular subendocardial function. *Heart*. 2003;89(4):449-450.
18. Safar ME, London GM. For the Clinical Committee of Arterial Structure and Function, Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2000;18:1527-1535.

