

*Maciej Banach<sup>1</sup>, Leszek Markuszewski<sup>1</sup>, Janusz Zaslonka<sup>1</sup>, Janina Grzegorzczak<sup>2</sup>,  
Piotr Okoński<sup>1</sup>, Bogdan Jegier<sup>1</sup>*

## ROLA ZAPALENIA W PATOGENEZIE MIAŻDŻYCY

<sup>1</sup> Klinika Kardiochirurgii oraz Oddział Kliniczny Kardiologii Interwencyjnej  
i Kardiodiabetologii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik Katedry: Janusz Zaslonka

<sup>2</sup> Katedra Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Kierownik Katedry: Marek Kowalski

*Miażdżycza jest chorobą zapalną naczyń. Na obecnym etapie wiedzy wiadomo, że zarówno procesy zapalne o charakterze miejscowym, jak i uogólnionym odgrywają ważną rolę w powstawaniu choroby wieńcowej. Nadal jednak niewiele wiadomo na temat wywołujących je bodźców zapalnych.*

*Słowa kluczowe: markery zapalne, miażdżycza*

*Key words: atherosclerosis, inflammatory markers*

### WSTĘP

Miażdżycza jest chorobą tętnic, polegającą na powstaniu w ich błonie wewnętrznej i środkowej wieloogniskowych zmian prowadzących do zmniejszenia ich elastyczności oraz zwężających ich światło. Zmiany charakterystyczne dla miażdżycy, takie jak zwiększenie grubości wewnętrznej warstwy tętnicy można stwierdzić już u dwudziestoletnich, zdrowych mężczyzn. Postępująca miażdżycza po kilkunastu lub kilkudziesięciu latach prowadzić może do zwężenia lub całkowitego zamknięcia światła naczynia przez skrzepliny tworzące się na pękniętych blaszkach miażdżycowych. W zależności od tego, która tętnica zostanie uszkodzona, miażdżycza może być przyczyną ostrych zespołów wieńcowych, zawału serca, udaru, tętniaka aorty lub zakrzepicy innych narządów. Choroby układu krążenia na tle miażdżycowym są przyczyną ponad 50% wszystkich zgonów.

Proces miażdżycowy, który rozpoczyna się jako obronna odpowiedź ściany naczynia krwionośnego, prowadzi do powstania płytki miażdżycowej, z kolei jej pęknięcie powoduje powstanie skrzepliny, co jest przyczyną występowania m.in. ostrych epizodów wieńcowych. Ostatnie badania wskazują, że miażdżycza jest skutkiem długotrwałej odpowiedzi obronnej na czynniki działające destrukcyjnie na ścianę naczynia. Odpowiedź ta ma charakter przewlekłego fibroproliferacyjnego procesu zapalnego. Na obecnym etapie wiedzy wydaje się, że zarówno procesy zapalne o charakterze miejscowym, jak i uogólnionym odgrywają ważną rolę w powstawaniu i rozwoju choroby wieńcowej oraz indukowaniu

ostrzych incydentów wieńcowych. Wciąż niestety niewiele wiadomo na temat wywołujących je bodźców zapalnych. Niewątpliwie duże znaczenie mają czynniki nieinfekcyjne (np. utlenione lipoproteiny o małej gęstości (LDL), produkty oksydacji powstałe podczas palenia tytoniu), jednak najnowsze badania wskazują, że źródłem stymulacji zapalnej może być przewlekłe zakażenie (1).

### PATOGENEZA MIAŻDŻYCY

Pierwszy etap rozwoju miażdżycy to dysfunkcja komórek śródbłonka z gromadzeniem się, pod wpływem chemokin i cząsteczek adhezyjnych, monocytów/makrofagów i limfocytów T w błonie wewnętrznej naczynia. Obecne tam makrofagi, szczególnie u ludzi z zaburzeniami lipidowymi, stają się źródłem komórek piankowatych. Pod wpływem czynników wzrostu, komórki mięśni gładkich ulegają proliferacji i wydzielają elementy tkanki łącznej, prowadząc do powstania tzw. blaszki włóknisto-tłuszczowej (*fibrous cap*). Zmienione morfologicznie i czynnościowo komórki mięśni gładkich, makrofagi i limfocyty T stają się źródłem wielu cytokin (interleukiny 1 [IL-1], IL-6 i TNF- $\alpha$ ) czynników wzrostu i innych mediatorów zapalenia, które nasilają toczący się proces zapalny. Makrofagi i limfocyty T gromadzą się głównie w okolicy ramion blaszki miażdżycowej, gdzie często dochodzi do rozpadu i pęknięć powierzchniowej warstwy włóknistej. Stopień nacieczenia przez komórki zapalne koreluje ze stopniem niestabilności blaszki (2).

Oprócz monocytów/makrofagów elementem komórkowym niestabilnych blaszek miażdżycowych są limfocyty T, które wydzielają interferon- $\gamma$ , będący aktywatorem makrofagów. Aktywowane limfocyty T wykazują również ekspresję powierzchniową cząsteczki wiążącej CD40, a połączenie jej z receptorem na powierzchni zmienionej miażdżycowo ściany naczynia pobudza ekspresję mediatorów zapalnych. Badania ostatnich lat wskazują także na rolę populacji limfocytów T CD4, niewykazujących ekspresji CD28 (CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup>), które oprócz możliwości wydzielania interferonu, posiadają właściwości cytotoksyczne. Przeważają one w niestabilnych blaszkach miażdżycowych u chorych z ostrzymi zespołami wieńcowymi (3).

Czynnikiem, który najwcześniej uruchamia kaskadę zapalną jest czynnik jądrowy  $\kappa$ B (*nuclear factor  $\kappa$ B*, NF- $\kappa$ B), będący produktem transkrypcji genów dla cytokin (TNF- $\alpha$ ), chemokin (MCP-1 – *monocyte chemoattractant protein*) oraz cząsteczek adhezyjnych (VCAM-1 – *vascular cell adhesion molecule*, ICAM-1 – *intercellular adhesion molecule*). W wyniku uszkodzenia śródbłonka, na skutek m.in. niedotlenienia, stresu oksydacyjnego czy zakażenia, dochodzi do uwolnienia czynnika NF- $\kappa$ B. Następnie czynnik jądrowy indukuje uwalnianie chemokin z komórek śródbłonka oraz ekspresję cząsteczek adhezyjnych, co powoduje przyciąganie monocytów. Przechodząc do warstwy podśródbłonkowej, ulegają one przekształceniu w makrofagi tkankowe, a następnie w komórki piankowate.

Wiele dostępnych publikacji podkreśla również udział śródbłonka naczyń w patogenezie miażdżycy, a także rolę interakcji między płytkami a śródbłonkiem. Najnowsze doniesienia wskazują jednak, że same płytki mogą indukować rozwój zmian miażdżycowych, zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i w odpowiedzi na proces zapalny. Wśród czynników, które mogą odgrywać istotną rolę w interakcji płytek ze śródbłonkiem, a tym samym w procesie aterogenezy wymienia się: cząsteczki adhezyjne (selektyna P) oraz humoralne (tlenek azotu, czynnik aktywujący płytki [PAF] i prostacyklinę PGI<sub>2</sub>) (4).

Proces zapalny odgrywa istotną rolę w inicjacji niestabilnej postaci choroby niedokrwiennej, ponieważ destabilizuje płytkę miażdżycową i nasila formowanie skrzepliny. Wykazano, że płytka miażdżycowa predysponowana do pęknięcia, charakteryzuje się dużą zawartością komórek zapalnych, w tym makrofagów i limfocytów T. Obecność tych komórek ma kluczowe znaczenie w procesie pęknięcia płytki miażdżycowej. Makrofagi są bowiem źródłem enzymów proteolitycznych należących do grupy metaloproteinaz (kolagenaza, żelatynaza i stromolizyna), które trawią zrab łącznotkankowy w pokrywie blaszki miażdżycowej.

Blaszki miażdżycowe obciążone lipidami pokryte są wierzchnią warstwą włóknistą, która pozostaje w równowadze dzięki wytwarzaniu kolagenu i jego rozkładowi. Limfocyty T w niestabilnych blaszkach miażdżycowych wydzielają interferon  $\gamma$ , który hamuje syntezę kolagenu przez komórki mięśni gładkich. Połączenie zmniejszonej syntezy kolagenu i jego przyspieszonej degradacji prowadzi do redukcji grubości powierzchniowej warstwy włóknistej, a następnie szczelin i pęknięć. Pęknięcie blaszki miażdżycowej powoduje ekspozycję krwi na wysoce trombogenne substancje zawarte w złogach (kolagen, czynnik tkankowy), co prowadzi do aktywacji płytek, ich adhezji i agregacji, powstania trombiny, odkładania fibrynogenu i włóknika oraz miejscowe tworzenie skrzepliny. Agregaty płytkowe i skrzepliny, poprzez embolizację dystalnych segmentów tętnicy wieńcowej, mogą stać się przyczyną miejscowego niedokrwienia mięśnia sercowego lub zawału (5).

#### MARKERY ZAPALNE W MIAŻDŻYCY

Uznanie miażdżycy za przewlekłą chorobę zapalną przyczyniło się do podjęcia badań, w których wiele znanych markerów systemowej odpowiedzi zapalnej analizowano pod kątem ich przydatności w diagnostyce progresji miażdżycy i ocenie ryzyka wystąpienia ostrych epizodów wieńcowych. Najlepiej poznano znaczenie białka C-reaktywnego (CRP), fibrynogenu oraz IL-6. Do innych potencjalnych czynników należą: całkowita liczba leukocytów we krwi (WBC), stężenie surowiczego amyloidu A i interleukiny 1, TNF- $\alpha$ , D-dimerów, tkankowego aktywatora plazminogenu, inhibitora aktywatora plazminogenu-1, komórkowych cząsteczek adhezyjnych VCAM-1 oraz ICAM-1, fosfolipazy A2 związanej z lipoproteinami (Lp-PLA<sub>2</sub>) oraz metaloproteinazy związanej z ciążą osoczkowego białka A (PAPP A). W przypadku każdego z tych czynników potwierdzono ich wartość prognostyczną co najmniej w kilku badaniach, jednak obecnie tylko CRP, a w mniejszym stopniu fibrynogen oraz IL-6 są wykorzystywane w praktyce klinicznej.

*Białko C-reaktywne* jest czułym i silnym wykładnikiem przewlekłego i ostrego zapalenia naczyń. Jest to białko ostrej fazy, którego poziom wzrasta w odpowiedzi na uszkodzenie tkanek, infekcje oraz innego rodzaju stymulatory odpowiedzi zapalnej. Przyjmuje się, że wytwarzane jest przede wszystkim w wątrobie, jako ogólnoustrojowy marker zapalenia, w odpowiedzi na IL-6, a także IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  i inne mediatory zapalne. Dużą jego ilość wykrywa się jednak, razem z dopełniaczem, w blaszkach miażdżycowych, a stężenie mRNA dla CRP jest tam siedmiokrotnie wyższe niż w wątrobie (6).

W warunkach fizjologicznych synteza CRP utrzymuje się na względnie niskim poziomie (stężenie we krwi nie przekracza 1  $\mu\text{g/ml}$ ). W reakcji ostrej fazy następuje gwałtowne wydzielenie zsintetyzowanego uprzednio CRP, co jest związane prawdopodobnie ze zmniejszeniem jego powinowactwa do białek siateczki śródplazmatycznej. Stężenie białka

C-reaktywnego w surowicy zwiększa się wówczas, osiągając w ciągu kilkunastu godzin, wartości 1000-krotnie wyższe od referencyjnych.

Jednym z możliwych źródeł niezwyklej wartości predykcyjnej białka C-reaktywnego jest jego znakomity profil jako testu klinicznego, jakkolwiek w dostępnym piśmiennictwie nadal istnieją rozbieżności odnośnie bezpośredniego udziału CRP w procesach miażdżycowych. W badaniach eksperymentalnych opisano szereg działań miażdżycorodnych CRP, w tym: aktywację układu dopełniacza, nasilenie chemotaksji, zwiększoną ekspresję cytokin oraz czynnika tkankowego w monocytach, zwiększenie miejscowych stężeń cząsteczek adhezyjnych, endoteliny-1 w komórkach śródblonka, wzmożony wychwyt cholesterolu LDL przez monocyty i powstawanie komórek piankowatych, a także obniżenie zawartości i biodostępności śródblonkowej syntazy tlenu azotu (7).

Substancje wytwarzane przez bakterie stymulują czynnik jądrowy NF- $\kappa$ B, indukujący IL-6, która z kolei pobudza syntezę CRP. Białko C-reaktywne aktywuje układ dopełniacza, który z kolei indukuje odkładanie się CRP. Jest to bardzo skuteczny mechanizm, który pozwala na maksymalnie efektywną odpowiedź na infekcję. Po powstaniu zakażenia białko C-reaktywne wysyła sygnał prozapalny, aktywujący układ immunologiczny, w następstwie czego dochodzi do tworzenia się nacieków monocytów, koniecznych do prezentacji antygenów oraz indukowania zależnego od przeciwciał niszczenia bakterii (8).

Wiele dotychczas opublikowanych badań potwierdza rolę CRP, jako markera procesu miażdżycowego. Wyniki badania *Physician Health Study* (PHS) wydają się być szczególnie ważne, gdyż przeprowadzone zostały w grupie zdrowych mężczyzn z niskim ryzykiem i brakiem wywiadu w kierunku choroby niedokrwiennej, u których w trakcie ośmioletniej obserwacji wystąpił zawał serca, udar niedokrwienności lub zakrzepica naczyń żylnych. Grupę kontrolną stanowili zdrowi mężczyźni, u których w trakcie obserwacji nie wystąpił incydent naczyniowy. Wyjściowe poziomy CRP były wyższe u mężczyzn, u których w przyszłości wystąpił zawał serca lub udar niedokrwienności mózgu, a osoby, których wyjściowe poziomy CRP znajdowały się w najwyższym kwantyle, mieli trzykrotnie wyższe ryzyko wystąpienia w przyszłości zawału serca i dwa razy większe ryzyko wystąpienia udaru mózgu, w porównaniu do badanych, których wyjściowe poziomy CRP znajdowały się w kwantyle najniższym (8). W podobnym badaniu przeprowadzonym u kobiet – *Women's Health Study* wykazano, że podwyższone wyjściowe poziomy CRP wiązały się z pięciokrotnym wzrostem ryzyka wystąpienia ostrych epizodów wieńcowych i z ośmiokrotnym wzrostem ryzyka zawału serca i udaru mózgu (9). Wyniki badania *Third National Health and Nutrition Examination Survey in US* (NHANES) oraz *Leiden 85-Plus Study* (LPS) potwierdziły istnienie związku między CRP a ryzykiem wystąpienia udaru mózgu (10).

Reasumując białko CRP jest najlepiej poznany ogólnoustrojowy wskaźnik reakcji zapalnej. Dowiedziono jego przydatności w określaniu zagrożenia wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, zarówno w prewencji pierwotnej jak i wtórnej, a zwiększone stężenie CRP łączy się z dwu- lub trzykrotnie wyższym ryzykiem i ma charakter addytywny w stosunku do zwiększonego stężenia lipidów w surowicy.

Liczne opublikowane badania wykazały zależność poziomu *fibrynogenu* i ryzyka sercowo-naczyniowego. Czynniki te mogą zwiększać ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych na kilka sposobów: jest substratem trombiny, uczestnicząc w ostatnim etapie kaskadowego procesu krzepnięcia, wiąże płytki, tworząc ich agregaty, moduluje funkcję śródblonka, wpływa na wiązanie plazminogenu oraz jest białkiem ostrej fazy.

Metaanaliza sześciu prospektywnych badań epidemiologicznych potwierdziła związek podwyższonych poziomów fibrynogenu z wystąpieniem zawału serca i udaru mózgu. Względne ryzyko wystąpienia chorób naczyniowych było 2,3 razy większe u osób z poziomami fibrynogenu w najwyższym kwantylu, w porównaniu do chorych z poziomami w kwantylu najniższym. Na obecnym etapie badań nie ustalono jednak ostatecznie, czy fibrynogen wiąże się przyczynowo z procesem miażdżycowo-zakrzepowym, a wartość prognostyczna jego stężenia nie we wszystkich badaniach okazała się większa, niż w przypadku uznanych czynników ryzyka (11).

*Interleukina 6* jest głównym elementem kaskady procesów zapalnych, pobudzając makrofagi do wydzielania czynnika tkankowego MCP-1, metaloproteinaz macierzowych oraz receptorów dla utlenionych LDL. Interleukina 6 stymuluje agregację płytek, indukuje proliferację komórek mięśni gładkich, a także pobudza syntezę CRP w wątrobie. Stężenie IL-6 we krwi zwiększa się u chorych po zawale mięśnia sercowego oraz u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową. Również w stabilnej postaci choroby niedokrwiennej serca stwierdzono ponad dwukrotnie wyższe poziomy IL-6, niż w grupie kontrolnej. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym w Anglii wykazano, że stężenie IL-6 w osoczu istotnie statystycznie koreluje z paleniem papierosów, wiekiem, wysokimi poziomami trójglicerydów, podwyższonymi poziomami fibrynogenu i ciężkością przebiegu choroby niedokrwiennej. W badaniu *Established Populations for Epidemiologic Studies of the Eldery* (EPESE) zaobserwowano korelację poziomu IL-6 z występowaniem choroby nowotworowej, chorób serca i nadciśnieniem (12).

Dobowa zmienność IL-6 w surowicy sprawia, że jej rutynowe oznaczanie jest mało praktyczne i znacznie mniej wiarygodne niż ocena poziomów CRP. Niemniej jednak w kilku ostatnich doniesieniach, w tym w badaniach *Physician Health Study* oraz *Women's Health Study* wykazano, że jest to niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego i według autorów badania stanowić może ogniwo łączące zakażenie i odpowiedź zapalną prowadzącą do powstania zmian miażdżycowych (8,9).

## MIAŻDŻYCA A INFEKCJE STOMATOLOGICZNE

Wiele dostępnych badań wskazuje, że choroby sercowo-naczyniowe mogą być bezpośrednio związane z brakiem higieny jamy ustnej. I nie chodzi tutaj tylko o ryzyko infekcyjnego zapalenia wsierdzia, ale również o związek chorób jamy ustnej z rozwojem miażdżycy. Jest to bardzo ważny problem, ponieważ wyniki badań epidemiologicznych pokazują, że próchnica jest chorobą powszechną u dzieci i młodzieży w naszym kraju, występując u 87% w grupie dzieci od 3 do 6 lat, u niemal 100% w grupie od 6 do 8 lat, u 79% u dzieci w wieku 8 do 12 lat i u ponad 90% w wieku 12-19 lat. Problem ten jednak nie dotyczy tylko dzieci (13). Oceniając łódzką populację 250 pacjentów, w wieku od 41-77 lat, z przewlekłą chorobą niedokrwinną serca, zakwalifikowanych do operacji rewaskularyzacji mięśnia sercowego, zaobserwowaliśmy ponad 90% występowanie próchnicy.

W wielu opublikowanych dotychczas badaniach zwracano uwagę na rolę infekcji stomatologicznych i ich wpływ na progresję miażdżycy. Miażdżycy rozwija się najintensywniej między 14 a 35 rokiem życia, a stany zapalne jamy ustnej mogą przyśpieszyć proces dysfunkcji śródbłonka naczyniowego i proces aterogenezy. W pracy *Scannapieco* i wsp. autorzy badali wpływ przewlekłego zapalenia przyzębia na rozwój miażdżycy, a w następ-

stwie tego na występowanie chorób sercowo-naczyniowych, udaru, zawału mięśnia sercowego oraz chorób naczyń obwodowych. Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy ponad 1500 dotychczas opublikowanych badań na ten temat, autorzy stwierdzili, że w większości z dostępnych prac wykazano związek zapalenia przyzębia z występowaniem chorób sercowo-naczyniowych oraz zawału mięśnia sercowego. Podkreślają oni jednak, że należy przeprowadzić dodatkowe wielośrodkowe badania epidemiologiczne, które jednoznacznie potwierdziłyby istnienie takiego związku (14).

W jednej z ostatnio opublikowanych prac autorzy oceniali wpływ leczenia ciężkiego zapalenia przyzębia na występowanie markerów zapalenia typowych dla miażdżycy. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzili, że leczenie stomatologiczne istotnie wpływa na zmniejszenia stężenia IL-6 oraz białka CRP w surowicy po 6 miesiącach po zakończeniu terapii, co jednoznacznie wskazuje, że ostre zapalenie przyzębia wywołuje układowe zapalenie, które wpływa na rozwój miażdżycy naczyń. Podobny pogląd przedstawia w swojej pracy *De Nardin*, który wykazał, że zapalenie przyzębia powoduje wzrost wielu markerów zapalnych, w tym IL-1 oraz TNF- $\alpha$ , co prowadzi do procesu miażdżycy, a w konsekwencji do wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, a przede wszystkim choroby naczyń wieńcowych (15).

W pracy *Amara* i wsp. autorzy badali wpływ zapalenia przyzębia na dysfunkcję naczyń oraz występowanie zapalenia układowego. Funkcję śródbłonna badano metodą FMD (*Flow Mediated Dilation*), czyli na podstawie analizy zmian średnicy tętnicy ramieniowej w odpowiedzi na zwiększenie przez nią przepływu krwi oraz metodą NMD (*Nitroglycerin Mediated Dilation*), oceniając zmiany średnicy tętnicy ramieniowej w odpowiedzi na podanie nitrogliceryny, ocenianych z zastosowaniem ultrasonografii. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy stwierdzili, że u chorych z zaawansowaną chorobą przyzębia występuje dysfunkcja śródbłonna oraz zwiększone stężenia markerów wskazujących na zapalenie układowe, co powoduje, że osoby te należą do grupy wysokiego ryzyka rozwoju miażdżycy, a w konsekwencji rozwoju chorób sercowo-naczyniowych (16).

Reasumując, higiena jamy ustnej oraz profilaktyka infekcji stomatologicznych jest nie tylko istotna w zapobieganiu występowania infekcyjnego zapalenia wsierdza, ale także w prewencji miażdżycy, a w konsekwencji chorób sercowo-naczyniowych, w tym najgroźniejszych z nich - udaru oraz zawału mięśnia sercowego.

#### WPLYW ZAPALENIA NA WYSTĘPOWANIE RESTENOZY

Od wielu lat badacze na całym świecie czynią starania, aby jak najskuteczniej przeciwdziałać zjawisku restenozy zarówno po przezskórnej angioplastyce (PCTA – *Percutaneous Coronary Transluminal Angioplasty*), jak i po pomostowaniu naczyń wieńcowych (CABG – *Coronary Artery Bypass Grafting*). Rola zapalenia w rozwoju miażdżycy, a w konsekwencji występowaniu restenozy jest niepodważalna, dlatego badacze od lat badają różne związki chemiczne, leki czy nawet terapię genową w celu przeciwdziałania występowaniu zapalenia.

W wielu dotychczasowych badaniach starano się wyodrębnić czynniki ryzyka występowanie restenozy. W pracy *Versaci* i wsp. autorzy wykazali, że angioplastyka z zastosowaniem stentu wywołuje ostry miejscowy stan zapalny, który wpływa na postęp miażdżycy oraz występowanie restenozy. W związku z tym autorzy pracy sugerują, że po angioplasty-

ce naczyń wieńcowych należy przeprowadzać regularne pomiary poziomów cytokin oraz białek stanu zapalnego, w tym CRP, co umożliwiłoby rozpoznanie procesu zapalnego oraz włączenie odpowiedniego postępowania, zapobiegającego procesowi restenozy (17). Podobne wnioski w swojej pracy wysuwa także Ikeda, który wykazał korelację pomiędzy wzrostem stężenia IL-6 oraz MCP-1 a występowaniem późnej restenozy u pacjentów poddanych angioplastyce.

Podobne badania przeprowadzono u pacjentów po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego. W pracy Christiansena i wsp. wykazano, że rozwój zapalenia po operacji CABG można kontrolować, oceniając poziomy markerów zapalnych, takich jak IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  oraz interferon  $\gamma$ . Autorzy sugerują, że odpowiednie monitorowanie tych czynników pozwoliłoby skutecznie przeciwdziałać zapaleniu i chorobie pomostów żylnych (*vein graft disease*) (18).

W wielu dotychczasowych pracach oceniano wpływ różnych substancji podawanych ogólnie lub miejscowo (uwalnianych ze stentu) na zahamowanie procesu zapalnego, a tym samym występowania restenozy. Warto tylko wspomnieć o badaniach z zastosowaniem sterydów (m.in. deksametazonu), statyn, leków przeciwzapalnych, przeciwkrzepliwych czy inhibitorów receptora glikoproteiny IIb/IIIa. Warto również w tym miejscu wspomnieć o najnowszych wytycznych *American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)*, rekomendujących stosowanie leków o działaniu przeciwzapalnym, w tym aspiryny, kłopidogrelu, heparyny niskocząsteczkowej (*Low Molecular-Weight Heparin* – LMWH), inhibitorów receptora glikoproteiny IIb/IIIa, statyn oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), u pacjentów z ostrymi incydentami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST przed zabiegiem angioplastyki wieńcowej.

## PODSUMOWANIE

Reasumując, rola zapalenia w procesie powstawania restenozy jest niepodważalna, podobnie jak konieczność znalezienia skutecznych leków hamujących rozwój miażdżycy naczyń wieńcowych u pacjentów po PTCA lub CABG. Miejmy nadzieję, że wiele wciąż trwających badań dostarczy nowych danych na temat skutecznej prewencji zapalenia, a tym samym rozwojowi miażdżycy i zjawisku restenozy.

*M Banach, L Markuszewski, J Zastónka, J Grzegorzczak, P Okoński, B Jegier*

## THE ROLE OF INFLAMMATION IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

### SUMMARY

Inflammation plays an important role in the initiation and progression of coronary artery disease and the precipitation of acute coronary events. However, the inflammatory triggers are still poorly understood. Histologically, unstable atherosclerotic plaque contains activated macrophages and T lymphocytes, adhesion molecules, chemokines and cytokines, matrix-degrading enzymes and prothrombotic factors. Circulating inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP), fibrinogen, and interleukins (especially IL-6) are increased in high-risk groups of patients and predict future risk.

## PIŚMIENNICTWO

1. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;2:115-26.
2. Ley K, Huo Y. VCAM-1 is critical in atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001;107:1209-1210.
3. Nakajima T, Schulte S, Warrington KJ, i in. T-cell lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:570-575.
4. Sachais BS. Platelet-endothelial interactions in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3(5):412-6.
5. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844.
6. Ridker PM. Role of inflammatory biomarkers in prediction of coronary heart disease. *Lancet* 2001;358(9286):946-8.
7. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, i in. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001;103(21):2531-4.
8. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med* 2004;116, Suppl 6A:9S-16S.
9. Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. C-Reactive protein levels among women of various ethnic groups living in the United States (from the Women's Health Study). *Am J Cardiol* 2004; 93(10):1238-42.
10. Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-reactive protein in US adults: data from the third national health and nutrition examination survey. *Arch Intern Med* 2004;164(9):1010-4.
11. Koenig W. Fibrinogen and coronary risk. *Curr Cardiol Rep* 1999;1:112-118.
12. Espino DV, Palmer RF, Miles TP, i in. Prevalence, incidence, and risk factors associated with hip fractures in community-dwelling older Mexican Americans: results of the Hispanic EPESE study. *Establish Population for the Epidemiologic Study for the Elderly. J Am Geriatr Soc* 2000;10:1252-60.
13. Olczak-Kowalczyk D, Bedra B. Stan zdrowia jamy ustnej i stomatologiczne potrzeby lecznicze w badanej populacji dzieci z ryzykiem infekcyjnego zapalenia wśierdza. *Nowa Stomatologia* 2003;3(25):11-18.
14. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1):38-53.
15. De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann Periodontol* 2001;6(1):30-40.
16. Amar S, Gokce N, Morgan S, i in. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(7):1245-9.
17. Versaci F, Gaspardone A. Prevention of restenosis after stenting: the emerging role of inflammation. *Coron Artery Dis* 2004;15(6):307-11.
18. Christiansen JF, Hartwig D, Bechtel JF, i in. Diseased vein grafts express elevated inflammatory cytokine levels compared with atherosclerotic coronary arteries. *Ann Thorac Surg* 2004; 77(5):1575-9.

Otrzymano: 07.07.2004 r.

**Adres autorów:**

Maciej Banach  
Klinika Kardiologii UM w Łodzi  
ul. Sterlinga 1/3, 91-425 Łódź.  
tel. (42) 633 15 58; tel. kom. 0604 593 040  
e-mail: maciej.banach@kardiolog.pl