

ΔΔ
610
ΧΑΤ
2003

A

, Αρ. εισ.:.....49.....200.4.



405

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΣΙΔΕΡΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ**

**ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΤΖΑΝΕΙΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΠΕΙΡΑΙΑ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΦΟΥΣΑΣ**

Η ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΕΩΣ ΣΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

Γεώργιος Παντελή Χατζηαντωνίου
Καρδιολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2003



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα (Νόμος 5343/32, άρθρο 202, § 2).



- Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Ε.Β. ΤΣΙΑΝΟΣ, Καθηγητής Παθολογίας
- Ημερομηνία αίτησης: 2-3-95
- Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. 284-α/27-6-95. Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:
 1. Φούσας Στέφανος Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας,
 2. Γουδέβενος Ιωάννης Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας,
 3. Ελισάφ Μωυσής Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας.
- Ημερομηνία ανασυγκρότησης Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: με την συνεδρία της Γ.Σ. 399-α/22-9-2000
- Μέλη τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:
 1. Δημήτριος Σιδερός, Καθηγητής Καρδιολογίας επιβλέπων
 2. Ιωάννης Γουδέβενος Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας μέλος
 3. Μωϋσής Ελισάφ Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας μέλος
- Ημερομηνία ορισμού του θέματος: 29-11-1995
- Ημερομηνία έγκρισης παράτασης: Συνεδρία Γ.Σ. 506-α/10-6-03
- Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:
 1. Σιδερή Δημήτριο, Καθηγητή Καρδιολογίας, επιβλέποντα
 2. Γουδέβενο Ιωάννη, Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας, μέλος
 3. Ελισάφ Μωυσή, Καθηγητή Παθολογίας, μέλος
 4. Τσατσούλη Αγαθοκλή, Καθηγητή Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας, μέλος
 5. Τσελέπη Αλέξανδρο, Αναπληρωτή Καθηγητή Τμήματος Χημείας, μέλος
 6. Μιχάλη Λάμπρο, Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας, μέλος
 7. Κωλέττη Θεόφιλο, Επίκουρο Καθηγητή Καρδιολογίας, μέλος
- Βαθμός: **λίαν καλώς**
- Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 25-11-2003

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2003

Η

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Ε. ΤΣΑΓΚΑΛΑ



Αφιερώνεται
στη σύντροφο της ζωής μου Δήμητρα
και στις θυγατέρες μου Αγγελική και Διονυσία



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εργασία αυτή πραγματοποιήθηκε στο Καρδιολογικό Τμήμα του Τζανείου Νοσοκομείου Πειραιά με τη συνεργασία του Ανοσολογικού Εργαστηρίου, με την καθοδήγηση του Διευθυντού του Τμήματος κυρίου Στέφανου Φούσα, στον οποίο εκφράζω τη βαθειά μου ευγνωμοσύνη.

Η συγκρότηση του πρωτοκόλλου, η δημιουργία αρχείου δεδομένων, η καταγραφή των ευρημάτων και η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, όπου έλαβε χώρα επίσης η καταγραφή και ολοκλήρωση της διατριβής.

Επίσης, θερμά ευχαριστώ τη Διευθύντρια του Ανοσολογικού Εργαστηρίου του Τζανείου κυρία Α. Παπανικολάου, για τη σημαντική βοήθεια που προσέφερε με τον εργαστηριακό προσδιορισμό των ανοσολογικών και άλλων βιοχημικών παραμέτρων που απαιτήθηκαν στην εργασία αυτή, καθώς και τον Διευθυντή του Καρδιολογικού Τμήματος της Πολυκλινικής Αθηνών κύριο Παναγιώτη Χαρμπή για τις διευκολύνσεις που μου παρείχε.

Τέλος, εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου στον Καθηγητή της Καρδιολογίας κύριο Δημήτριο Σιδερή, για την αμέριστη συμπαράστασή του και την καθοριστική του συνεισφορά στην ολοκλήρωση και παρουσίαση της παρούσας διατριβής.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Ιστορικό-της διατριβής.	σελ. 4
2. Πρόλογος.	σελ. 7
3. Πίνακας περιεχομένων.	σελ. 9
• 4. Γενικό μέρος	σελ. 11 - 46
• Εισαγωγή.	σελ. 13 - 14
• Αντίδραση Οξείας Φάσεως (ΑΟΦ),	σελ. 15 - 16
• Βιοσύνθεση και προέλευση των πρωτεϊνών οξείας φάσεως (ΠΟΦ),	σελ. 16 - 20
• Βιολογική σημασία των φαινομένων της ΑΟΦ,	σελ. 21 - 23
• Πρωτείνες εμπλεκόμενες στην ΑΟΦ και ο ρόλος τους,	σελ. 23 - 30
• Εργαστηριακή διερεύνηση της ΑΟΦ,	σελ. 30 - 33
• Ενδοθηλιακή λειτουργία, πήξη, ινωδόλυση και ΑΟΦ,	σελ. 33 - 35
• Καρδιολογικό ενδιαφέρον για τις κυτοκίνες,	σελ. 36 - 37
• Καρδιολογικό ενδιαφέρον για την αντίδραση οξείας φάσεως.	σελ. 37 - 42
• ΑΟΦ στη Στεφανιαία νόσο,	σελ. 43 - 46
5. Ειδικό μέρος,	σελ. 47 - 68
Υλικό και μέθοδος,	σελ. 49 - 57
• Μελέτη αγγειοπλαστικής και σταθερής στηθάγχης,	σελ. 49 - 53
• Μελέτη ασταθούς στηθάγχης και εμφράγματος,	σελ. 53 - 57
Αποτελέσματα,	σελ. 58 - 68
• Σύγκριση μεταξύ ΡΤCΑ και σταθερής στηθάγχης,	σελ. 58 - 62
• Σύγκριση ασταθούς στηθάγχης και εμφράγματος,	σελ. 62 - 68
6. Συζήτηση,	σελ. 68 - 85
7. Περίληψη,	σελ. 85 - 87
8. Abstract,	σελ. 87 - 89
9. Βιβλιογραφία,	σελ. 90 - 107



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αυξομείωση μιας σειράς πρωτεϊνικών παραγόντων καθώς και η παράλληλη υπερπαραγωγή ή η υποστροφή των επιπέδων των κυτοκινών αναγνωρίζεται σήμερα ως ιδιαίτερη ανοσοβιολογική απόκριση αμυντικής φύσεως, σε καταστάσεις όπως τραυματισμοί, νεοπλάσματα, φλεγμονές, λοιμώξεις κ.λ.π. Το σύνολο των φαινομένων αποδίδεται στην Ιατρική με την ορολογία «αντίδραση οξείας φάσεως», ενώ οι εμπλεκόμενοι πρωτεϊνικοί παράγοντες χαρακτηρίστηκαν ως «παράγοντες οξείας φάσεως». Ως κομβικής σημασίας όργανα στα φαινόμενα της οξείας φάσεως αναγνωρίζονται το ήπαρ και το ενδοθήλιο, όπου ολοκληρώνονται εν παραλλήλω το τοπικό και το συστηματικό σκέλος της ως σήμερα όχι επαρκώς αποκρυπτογραφημένης αντίδρασης οξείας φάσεως.

Η πρόσφατη ερευνητική προσπάθεια οδήγησε στην αναγνώριση των κυτοκινών όπως η IL-1, η IL-4, η IL-6, η IL-8, ο TNF-α και η Ιντερφερόνη και κατέδειξε ότι η συνισταμένη της συνδυασμένης δράσης τους με την προωθητική ή την κατασταλτική δραστηριότητα εμπλεκόμενων αντιγονικών ή μη παραγόντων, όπως είναι τα μόρια προσκόλλησης και οι αυξητικοί παράγοντες, επιφέρουν σειρά φλεγμονωδών ή ανοσολογικών φαινομένων, με τελικό αποτέλεσμα την αυξομείωση των επιπέδων των παραγόντων οξείας φάσεως.

Η μελέτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας και η αναγνώριση σχέσεων ανάμεσα στις ενδοθηλιεξάρτητες βιοχημικές δραστηριότητες και τις κυτοκινικές διεγέρσεις, πυροδότησαν αποσπασματικές ερευνητικές προσπάθειες σε καρδιολογικά νοσήματα όπου η ύπαρξη φλεγμονής ή ιστικής καταστροφής ήταν τεκμηριωμένη, όπως η μυοκαρδίτιδα, η περικαρδίτιδα και το έμφραγμα.

Στις κλινικές μορφές της στεφανιαίας νόσου είναι γνωστό ότι φλεγμονώδη φαινόμενα υφίστανται, ιδίως σε επίπεδο αθηρογένεσης, θρομβογένεσης και θρομβόλυσης, όμως το μέχρι σήμερα ερευνητικό ενδιαφέρον επικεντρώνεται στην αποσπασματική ή επιλεκτική μελέτη κυτοκινών και



πρωτεϊνών, όπως στην CRP και στις ιντερλευκίνες. Παρά το γεγονός ότι οι αναγνωρισμένες πρωτεΐνες οξείας φάσεως είναι 30, συνολική ή ομαδική μελέτη αυτών δεν ανευρίσκεται στη βιβλιογραφία, ούτε προσεγγίζεται η συγκριτική συμπεριφορά ομάδος παραγόντων σε κλινικές μορφές της στεφανιαίας νόσου ή σε επεμβατικούς χειρισμούς όπως στην αγγειοπλαστική, αν και έχουν δημοσιευθεί αξιολογες σχετικές ανασκοπήσεις.

Η κύρια διαφορά στα στεφανιαία σύνδρομα είναι η διαφορετικού χρόνου αγγειακή απόφραξη που προκαλεί φαινόμενα ισχαιμίας - επαναιμάτωσης ή συνοδά νεκρωτικά και αναπλαστικά ιστικά φαινόμενα ποικίλης βαρύτητας. Συγκεκριμένα, στη σταθερή στηθάγχη δεν υφίσταται απόφραξη, στην ασταθή η απόφραξη διαρκεί λιγότερο από 30 λεπτά και στο έμφραγμα ξεπερνά τα 30 λεπτά, ενώ στην διενεργούμενη αγγειοπλαστική επί σταθερού συνδρόμου η προκαλούμενη ισχαιμία είναι ολίγων δευτερολέπτων.

Η επίδραση του χρόνου της στεφανιαίας απόφραξης στην διάρκεια και στο επίπεδο της διέγερσης της αντίδρασης οξείας φάσεως, εκτιμώμενης με τις συγκριτικές μεταβολές 13 πρωτεϊνών οξείας φάσεως, που είμαστε σε θέση να προσδιορίσουμε εργαστηριακά, καθώς και η εξαγωγή πιθανών κλινικών συμπερασμάτων, αποτέλεσε τον σκοπό αυτής της εργασίας.

Προς τούτο, προσδιορίσαμε σε τακτά χρονικά διαστήματα τους παράγοντες CRP, a-1 ox, a-1 A, a-1 X, SAA, Fi, Hp, Cr, a₂ M, C₃, TBPA, Alb και TF, σε ομάδα νοσηλευόμενων στεφανιαίων ασθενών με σταθερή στηθάγχη που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική, σε ομάδα σταθερών ασθενών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά, όπως και σε ομάδες ασθενών με ασταθές σύνδρομο που εξελίχθηκε προς έμφραγμα ή προς σταθερή στηθάγχη.

Τέλος, αξιολογήσαμε στατιστικά τις μεταβολές των μέσων τιμών των ομάδων που προέκυψαν και συγκρίναμε τα αποτελέσματά μας ανά ομάδα ή υποομάδα, στην προσπάθεια εξαγωγής διαγνωστικών, προγνωστικών ή άλλων κλινικών συμπερασμάτων.



Η ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΕΩΣ

Από τον 5ο π.Χ. αιώνα, οι αρχαίοι Έλληνες είχαν αντιληφθεί την ύπαρξη μεταβολών στις φυσικές ιδιότητες του αίματος των πασχόντων από βαριά νοσήματα¹. Σήμερα γνωρίζουμε ότι ιστικές καταστροφές οφειλόμενες σε τραυματισμούς, λοιμώξεις, κακοήθειες ή ανοσολογικές εκτροπές, δυνατόν να διεγείρουν μια αλυσιδωτή σειρά υπερπαραγωγής ή αποδόμησης ορισμένων πρωτεϊνών, που ονομάζονται πρωτεΐνες οξείας φάσεως.

Το σύνολο των φαινομένων που οδηγούν σε αυτές τις μεταβολές, τα τελευταία χρόνια επικράτησε να ονομάζεται αντίδραση οξείας φάσεως και περιλαμβάνει όλη την αλληλουχία των μεταβολών που παρατηρούνται μέσα σε ώρες ή ημέρες μετά την επίδραση του βλαπτικού ή εκλυτικού παράγοντα².

Η έρευνα των τελευταίων χρόνων έχει δείξει τη συνύπαρξη απάντησης εκ μέρους του οργανισμού, τόσο τοπική όσο και συστηματική, απέναντι στις ιστικές βλάβες, κατά την οποία ο κυρίαρχος μηχανισμός είναι η αύξηση της πρωτεϊνοσύνθεσης από το ήπαρ. Συνοδά βιολογικά φαινόμενα που παρατηρούνται σε άλλοτε άλλο βαθμό, είναι ο πυρετός, η λευκοκυττάρωση, η ταχυκαρδία, οι μεταβολές της συγκέντρωσης ιχνοστοιχείων, όπως σιδήρου, ψευδαργύρου ή χαλκού, το αρνητικό ισοζύγιο αζώτου, η αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών και η αύξηση της ΤΚΕ³.

Οι περισσότεροι ερευνητές που ασχολήθηκαν με το φαινόμενο της αντίδρασης οξείας φάσεως, θεωρούν ότι ο μηχανισμός έχει αμυντική σημασία για τον οργανισμό και αποσκοπεί στην αποκατάσταση των βλαβών που επέρχονται από τον αρχικό εκλυτικό παράγοντα³.

Το είδος των πρωτεϊνών οξείας φάσεως που παράγονται και ο βαθμός της αύξησής τους διαφέρουν τόσο ανάμεσα στα είδη του ζωικού βασιλείου, όσο και ανάμεσα στα άτομα του ίδιου είδους. Στους ανθρώπους έχει διαπιστωθεί αύξηση του τίτλου του αμυλοειδούς Α του ορού και της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) από 10 έως 100 φορές, ενώ της α1 αντιθρυψίνης και του ινωδογόνου από 2 ως 10 φορές.

Παράλληλα διαπιστώθηκε μείωση των επιπέδων τρανσφερίνης και λευ-



κωματίνης, οι οποίες ονομάστηκαν αρνητικές πρωτεΐνες οξείας φάσεως⁴. In vivo μελέτες σε πειραματόζωα έχουν γίνει κυρίως σε είδη επιμύων και έχουν δείξει ότι οι μεγαλύτερες αυξήσεις παρατηρούνται στους τίτλους της α₁-οξυγλυκοπρωτεΐνης και της α₂-μακροσφαιρίνης⁵.

Βιοσύνθεση και προέλευση των πρωτεϊνών οξείας φάσεως

Η ανακάλυψη της ιντερλευκίνης- 1 (IL-1) αποτέλεσε ορόσημο στην έρευνα γύρω από την αντίδραση οξείας φάσεως, αφού αναγνωρίστηκε ότι σε όλες σχεδόν τις φλεγμονώδεις καταστάσεις και τις ανοσοβιολογικές διαταραχές παρατηρείται διέγερση των μονοκυττάρων, που έχει σαν αποτέλεσμα τη σύνθεση IL-1. Αυτή με την σειρά της, δρα τόσο τοπικά όσο και συστηματικά, προκαλώντας υπερπαραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσεως που βαίνει παράλληλα με την αύξηση των κυκλοφορούντων γλυκοκορτικοειδών⁶.

Οι Perlmutter και συν.⁷ ενοχοποίησαν τον παράγοντα α νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor-α, TNF-α) ως ενδιάμεση ουσία που προκαλεί την παραγωγή των πρωτεϊνών οξείας φάσεως. Ο TNF-α διαπιστώθηκε ότι παράγεται από τα μονοκύτταρα και έχει σαν κύτταρα στόχους κυρίως τα λεμφοκύτταρα και τους ινοβλάστες. Μελέτες in vivo και in vitro σε πειραματόζωα αποκάλυψαν το ρόλο της ιντερλευκίνης- 6 (IL-6) ως παράγοντα που δρα στα ηπατοκύτταρα και προκαλεί την παραγωγή α₂-μακροσφαιρίνης, α₁-οξυγλυκοπρωτεΐνης, ινωδογόνου, α₁-αντιχυμοθρυψίνης και αναστολέα της πρωτεΐνάσης της κυστεΐνης⁸.

Η IL-1, η IL-6, ο TNF-α, η κορτιζόλη και άλλες γλυκοπρωτεΐνες που έχουν σημαντικό ρόλο στη βιοχημεία της φλεγμονής, αποτελούν τις ονομαζόμενες κυτοκίνες. Αυτές συνδέονται δια μέσου μεμβρανικών υποδοχέων με τα κύτταρα στόχους και ρυθμίζουν τη μεταγραφή ή τη μετάφραση των πρωτεϊνών οξείας φάσεως, που στη συνέχεια εκκρίνονται από τα κύτταρα στόχους είτε στο τοπικό μικροπεριβάλλον είτε στη συστηματική κυκλοφορία^{9,10}.

Ως στόχοι των κυτοκινών έχουν αναγνωρισθεί τα ενδοθηλιακά κύττα-



ρα, τα λεμφοκύτταρα, οι ινοβλάστες, τα μονοκύτταρα και τα ηπατοκύτταρα¹⁰. Το ήπαρ αναγνωρίζεται πλέον κομβικής σημασίας όργανο στον κύκλο των αντιδράσεων οξείας φάσεως, αφού φαίνεται ότι παράγει τον κύριο όγκο των πρωτεϊνών που εμπλέκονται σ' αυτόν¹¹.

Από όλες τις κυτοκίνες, η IL-6 φαίνεται να έχει τη μεγαλύτερη δραστηριότητα όσον αφορά στην παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσεως από τα ηπατοκύτταρα, ενώ ταυτόχρονα δρα προστατευτικά στον οργανισμό μέσω αύξησης της θερμοκρασίας του σώματος και διέγερσης της απελευθέρωσης φλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH)¹². Οι παρατηρήσεις των Emery και συν. ενισχύουν αυτές τις απόψεις, αφού διαπίστωσαν ότι σε παθήσεις που συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα IL-6, αφ' ενός μεν υπάρχει έντονη αντίδραση οξείας φάσεως, αφ' ετέρου δε καταγράφεται σημαντική υποχώρησή της μετά από χορήγηση κορτικοειδών¹³.

Λεπτομέρειες για το μηχανισμό με τον οποίο η IL-6 επιδρά στα ηπατοκύτταρα δεν είναι γνωστές. Στα ποντίκια πιθανολογείται έντονα η ύπαρξη ειδικών μεμβρανικών υποδοχέων, σε συγκέντρωση μέχρι 1500 ανά ηπατοκύτταρο. Ωστόσο διαπιστώθηκε ότι η IL-6 ούτε υφίσταται πινοκύττωση ούτε αποδομείται από τα ηπατικά κύτταρα^{14,15}.

Οι Gomez-Lechon και συν.¹⁴ πειραματίστηκαν σε ποντίκια, από τα οποία σε άλλα μεν διενεργήθηκε λαπαροτομή, σε άλλα δε προκλήθηκε πυρετός με χορήγηση προσταγλανδίνης E₂ (PGE₂). Παρακολούθησαν τις τιμές των πρωτεϊνών οξείας φάσεως, της IL-6, των κατεχολαμινών και των γλυκοκορτικοειδών στο πλάσμα των πειραματοζώων, τόσο πριν, όσο και μετά τις επεμβάσεις. Κατέγραψαν αύξηση του τίτλου των κορτικοειδών, της αδρεναλίνης και της IL-6. Η κορύφωση της τιμής της IL-6, μάλιστα, διαπιστώθηκε ότι συνέβαινε δύο ώρες μετά τη χορήγηση της PGE₂.

Εξ άλλου, παρόμοια ευρήματα υπήρξαν και στις μελέτες των Van Gool και συν.¹⁶ και των Synerg και συν.¹⁷, στις οποίες διαπιστώθηκε αυξημένη επίδραση της IL-1 στα ηπατοκύτταρα ανθρώπου μετά από χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, γεγονός που αποδόθηκε στην αύξηση του αριθμού των υποδοχέων IL-1 στη μεμβράνη τους.

Όταν όμως χορηγήθηκε προπρανολόλη, που αποτελεί γνωστό ανα-



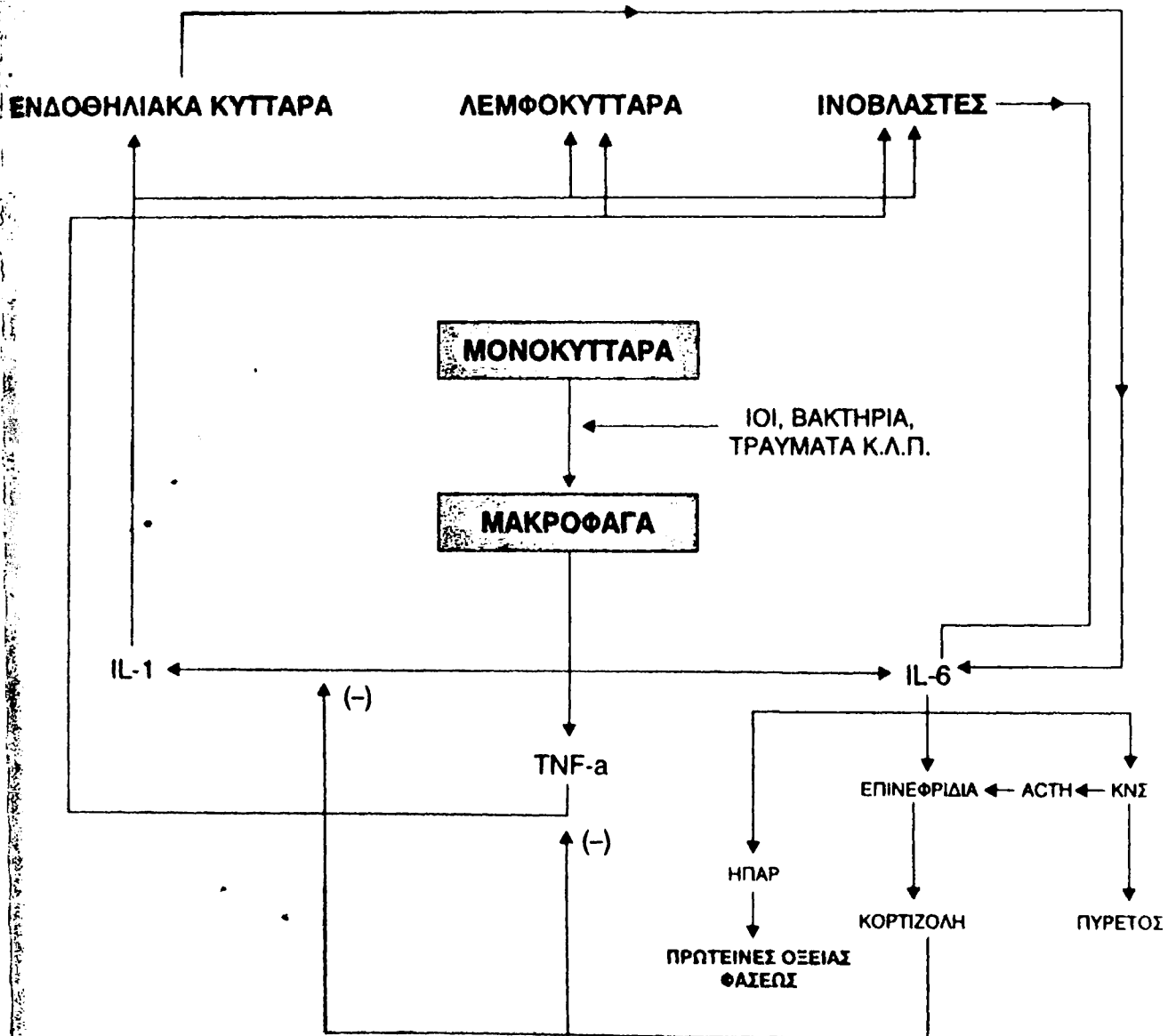
στολέα της αδρεναλίνης, παρατηρήθηκε μείωση της απελευθέρωσης IL-1 καθώς επίσης της α_2 -μακροσφαιρίνης και του αναστολέα της πρωτεΐνωσης της κυστεΐνης. Αντίθετα ευρήματα όμως υπήρξαν όταν έγινε συγχρόνηση προπρανολόλης και IL-6. Σ' αυτή την περίπτωση διαπιστώθηκε ότι η προπρανολόλη αναστέλλει την παραγωγή της IL-6, όχι όμως και την δράση της ήδη κυκλοφορούσας^{16,17}.

Μετά τη δημοσίευση των πρωτοποριακών μελετών των Castel και συν.¹⁵, των Van Gool και συν.¹⁶ και των Snyers και συν.¹⁷, το 1989, 90 και 91, οι περισσότεροι ερευνητές δέχονται την άποψη ότι σε κάθε μορφής κατάσταση stress, η υπερπαραγωγή αδρεναλίνης διεγείρει την απελευθέρωση της IL-6. Αυτή με τη σειρά της, προκαλεί αύξηση της σύνθεσης πρωτεϊνών οξείας φάσεως, που στα ποντίκια εκφράζεται κυρίως με υπερπαραγωγή του αναστολέα της πρωτεΐνωσης της κυστεΐνης και της α_2 -μακροσφαιρίνης. Η τελευταία μάλιστα θεωρείται μεταφορέας της IL-6 και ταυτόχρονα παράγοντας που συντηρεί τη δραστηριότητά της¹⁸.

Στο σχήμα 1 εμφανίζονται σχηματικά τα κύτταρα παραγωγής κυτοκινών, τα όργανα στόχοι τους και οι επιδράσεις στο ηπατικό κύτταρο για την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσεως.

Στο σχήμα 2 εμφανίζεται σχηματικά η συμμετοχή κυττάρων, ιστών και ανοσοβιολογικών παραγόντων, τόσο σε τοπικό όσο και σε συστηματικό επίπεδο.

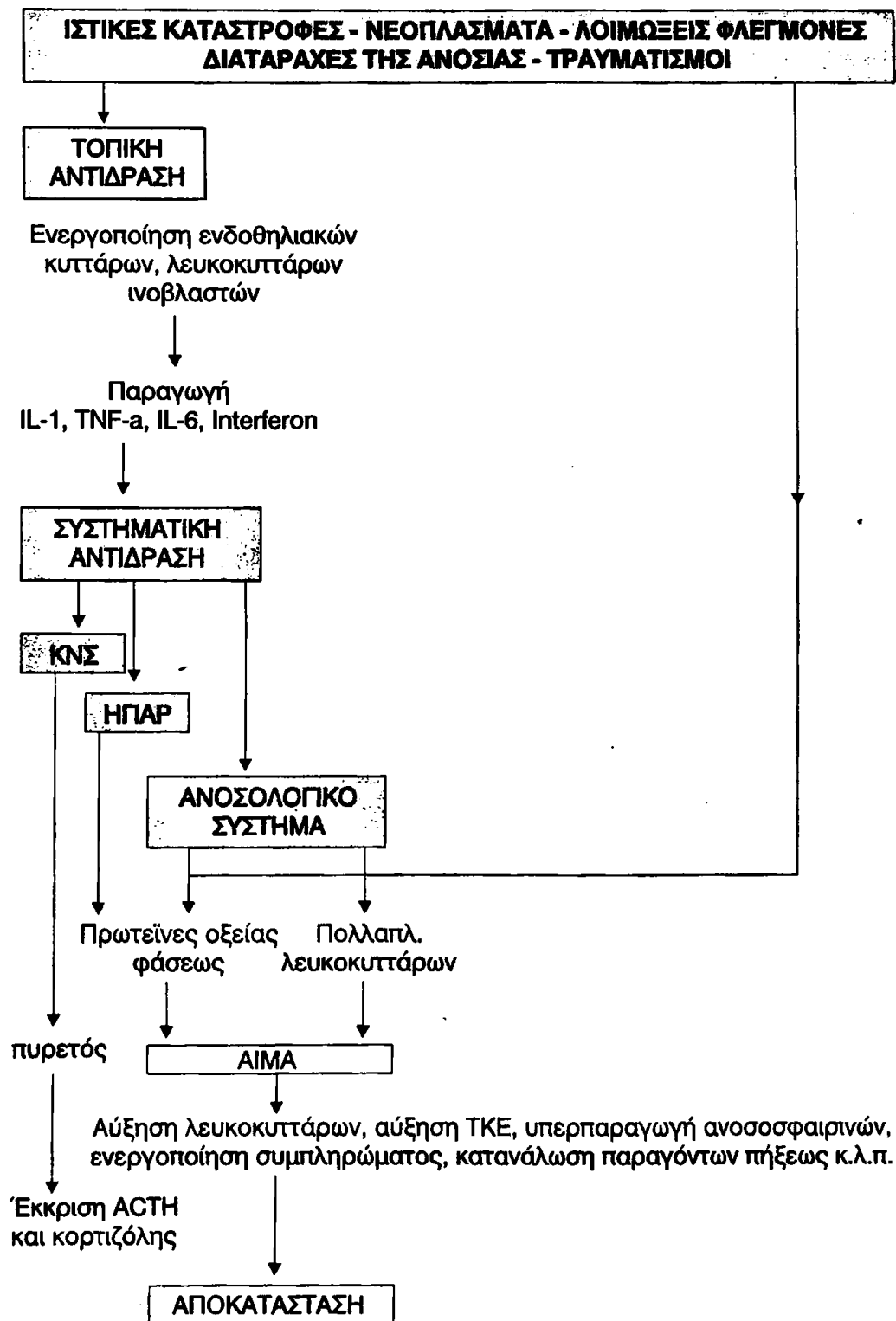




Σχήμα 1

Βιοσύνθεση κυτοκινών και πρωτεϊνών οξείας φάσεως κατά τα φαινόμενα της αντιδρασης οξείας φάσεως.





Σχήμα 2

Η αντίδραση οξείας φάσεως σε τοπικό και συστηματικό επίπεδο.



Βιολογική σημασία των φαινομένων της αντίδρασης οξείας φάσεως

Στην αντίδραση οξείας φάσεως διακρίνονται δύο "φάσεις" : 1- Η **συστηματική**, που περιλαμβάνει πυρετό, λευκοκυττάρωση, μεταβολές συγκέντρωσης ιχνοστοιχείων πλάσματος όπως του σιδήρου, του χαλκού και του ψευδαργύρου, μεταβολές συγκέντρωσης των πρωτεϊνών οξείας φάσεως, απίσχναση¹⁹ και αύξηση μερικών ορμονών, όπως της κορτιζόλης⁶, της γλυκαγόνης και των θυρεοειδικών ορμονών. 2- Η **τοπική**, που περιλαμβάνει την παραγωγή κινινών, την πήξη του αίματος, την τροποποίηση του μεταβολισμού των φωσφολιπιδίων, την αγγειοδιαστολή και τη μετανάστευση των κυττάρων φλεγμονής (σχήμα 2).

Σε τοπικό επίπεδο λοιπόν, φαίνεται ότι η μεταβολή στην αγγειακή διαπερατότητα συμβαίνει άμεσα, αφορά ιδιαίτερα τα μετατριχοειδικά φλεβίδια και όφειλεται στη δράση των προσταγλανδινών, των λευκοτριενίων και άλλων διαμεσολαβητών της φλεγμονής, που έχουν δράσεις παρόμοιες με αυτές των κινινών. Αποτέλεσμα της επίδρασης των αγγειοδιασταλτικών αυτών ουσιών είναι η δημιουργία οιδήματος, ενώ έντονα πιθανολογείται ότι σχετίζονται και με την πρόκληση τοπικού πόνου. Από τα παραπάνω φαίνεται ότι οι μεταβολές αυτές συμβάλλουν σημαντικά στη δημιουργία των τοπικών παθολογοανατομικών διαταραχών.

Κατά την αντίδραση οξείας φάσεως, όπως αναφέρθηκε, παρατηρείται λευκοκυττάρωση, με αύξηση του πληθυσμού των άωρων λευκοκυτταρικών σειρών στην περιφερική κυκλοφορία. Η διέγερση των λευκοκυττάρων από την IL-1, αποτελεί ζωτικής σημασίας λειτουργία για την προστασία του ξενιστή, αφού συμβάλλει στην ενεργοποίηση των κυτταρικών και χυμικών αμυντικών μηχανισμών, οι οποίοι κατευθύνονται κατά των μικροβιακών ή άλλων βλαπτικών παραγόντων που προκαλούν τη διέγερση της αντίδρασης οξείας φάσεως (σχήμα 2).

Η IL-1 που παράγεται από τα μακροφάγα, διεγείροντας την αντίδραση οξείας φάσεως, προκαλεί αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος, διαμέσου απελευθέρωσης προσταγλανδίνης E₂ (PGE₂) στον υποθάλαμο²⁰. Στη συνέχεια, τα αυξημένα επίπεδα της PGE₂ του υποθαλάμου ανεβάζουν



το επίπεδο ευαισθησίας του θερμορρυθμιστού κέντρου και οδηγούν σε κατακράτηση θερμότητας. Αυτή συντελείται με αγγειοσύσπαση και αύξηση της παραγωγής θερμότητας, προκαλώντας ρίγος, έως ότου η θερμοκρασία φθάσει στο νέο ουδό του θερμορρυθμιστικού κέντρου.

Ειδικότερα, αύξηση της θερμοκρασίας από τους 38°C στους 39°C ενισχύει σημαντικά τη δράση της IL-1, όσον αφορά στην αύξηση που προκαλεί στον αριθμό των T-λεμφοκυττάρων (παραγωγή και απελευθέρωση στην κυκλοφορία κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων), ενώ ταυτόχρονα αυξάνει τη δραστηριότητα των B-λεμφοκυττάρων και τη συνεπαγόμενη σύνθεση ανοσοσφαιρινών. Εξυπακούεται ότι η μείωση της θερμοκρασίας με αντιπυρετικά φάρμακα αναστέλλει όλες αυτές τις προστατευτικές επιδράσεις, που ασκεί η αυξημένη θερμοκρασία στον ξενιστή^{21,22}.

Ως προς τις προαναφερόμενες συστηματικές μεταβολές του σχήματος 2, αυτές συμβάλλουν στην πρόκληση των μεταβολικών διαταραχών της αντίδρασης οξείας φάσεως και περιλαμβάνουν την αύξηση παραγωγής ινσουλίνης, γλυκαγόνης, αυξητικής ορμόνης, θυρεοειδοτρόπου (TSH) και αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH). Αν και οι ουσίες αυτές έχουν αναβολική δράση, η αντίδραση οξείας φάσεως χαρακτηρίζεται από καταβολισμό των λευκωμάτων, απώλεια σωματικού βάρους και αρνητικό ισοζύγιο αζώτου, που οφείλεται κυρίως στην οξειδωση των αμινοξέων των σκελετικών μυών.

Είναι γνωστό ότι κατά την αντίδραση οξείας φάσεως τα αμινοξέα, που προέρχονται από τον καταβολισμό των μυών, χρησιμοποιούνται για τη νεογλυκογένεση και την παραγωγή ενέργειας, ενώ παράλληλα μειώνεται η λιπόλυση. Ειδικότερα η IL-1 στους μυς προκαλεί δραματική αύξηση της παραγωγής PGE₂ και αποδόμηση των πρωτεϊνών τους, ενώ η χορήγηση αντιπυρετικών φαρμάκων, που αναστέλλουν τη σύνθεση της PGE₂, μειώνει την καταβολική αυτή επίδραση²³. Η κλινική σημασία του γεγονότος αυτού εκδηλώνεται με την ανακούφιση που παρέχουν τα αντιπυρετικά φάρμακα στις μυαλγίες που συνοδεύουν τα εμπύρετα νοσήματα.

Η αντίδραση οξείας φάσεως αποτελεί ένα σημαντικό τμήμα του συμπλέγματος των αντιδράσεων που προκαλούνται σε καταστάσεις stress.



Στην διάρκεια αυτών των φαινομένων, καταγράφονται ορμονικές μεταβολές, όπως ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων. Δεν είναι επαρκώς μελετημένη η σχέση μεταξύ νευροορμονικής δραστηριότητας και σύνθεσης και απελευθέρωσης κυτοκινών, αν και φαίνεται ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση, αφού σε πολλές πειραματικές εργασίες η αντίδραση οξείας φάσεως συνοδεύεται από υψηλά επίπεδα κατεχολαμινών και γλυκοκορτικοειδών^{24,25}.

Πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην αντίδραση οξείας φάσεως και ο ρόλος τους

Οι πρωτεΐνες οξείας φάσεως αποτελούν μια ομάδα που περιλαμβάνει περίπου 30 μέλη, τα οποία υπερεκκρίνονται από το ήπαρ κατά την αντίδραση οξείας φάσεως. Επαρκώς έχουν μελετηθεί περίπου οι μισές, οι οποίες παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Είναι δυνατό να διακριθούν σε ομάδες ανάλογα με τη λειτουργία και το ρόλο τους στη φλεγμονή, π.χ. σε διαμεσολαβητές της φλεγμονής, όπως είναι το συμπλήρωμα, σε εκκαθαριστές ελευθέρων ριζών οξυγόνου "scavengers", όπως είναι η απποσφαιρίνη, σε αναστολείς των πρωτεϊνών, όπως είναι η α₁-αντιχυμοθρυψίνη κλπ.

Ένα σημαντικό στοιχείο της συστηματικής αντίδρασης οξείας φάσεως είναι η αυξομείωση της ηπατικής βιοσύνθεσης των πρωτεϊνών οξείας φάσεως, που γνωρίζουμε ότι συμβάλλουν στην περιχαράκωση της φλεγμονής, ενώ ταυτόχρονα πιθανολογείται έντονα ότι ρυθμίζουν την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού. Έτσι, στο ήπαρ, κατά τη διάρκεια της αντίδρασης οξείας φάσεως, αυξάνεται έντονα η σύνθεση μερικών πρωτεϊνών, ενώ ταυτόχρονα μειώνεται η σύνθεση άλλων.

Οι κυριότερες πρωτεΐνες, των οποίων τα επίπεδα αυξάνουν, είναι η α₁-αντιχυμοθρυψίνη, η απποσφαιρίνη και το ινωδογόνο στα περισσότερα θηλαστικά, η α₂-μακροσφαιρίνη και ο αναστολέας της πρωτεΐνωσης της κυστεΐνης στους ποντικούς και η CRP, το C₃ στοιχείο του συμπληρώματος και το αμυλοειδές Α του ορού στους ανθρώπους. Στις πρωτεΐνες ο-



ξείας φάσεως, που καταγράφεται πτωτική τάση των επιπέδων τους, αποδιδόμενη σε αρνητική γονιδιακή ρύθμιση, εντάσσεται η λευκωματίνη, η τρανσφερρίνη, η προλευκωματίνη, η απολιποπρωτεΐνη Α-1 κ.λ.π.^{26,27} Ο πίνακας 1 περιέχει τις σημαντικότερες πρωτεΐνες οξείας φάσεως, τις συνήθειες παθήσεις στις οποίες παρατηρούνται και το βιολογικό τους ρόλο.

Δεν έχει προσδιοριστεί με ακρίβεια μέχρι σήμερα ο ρόλος των πρωτεϊνών οξείας φάσεως στην προστασία του ξενιστή και στην ανάπτυξη των ιστών, ωστόσο αυτές θεωρήθηκε ότι παρέχουν σημαντική προστασία στα θηλαστικά, σε περιπτώσεις ποικίλων βλαβών και λοιμώξεων¹¹. Η CRP και το C₃ στοιχείο του συμπληρώματος είναι οψωνοποιητικοί παράγοντες, που συμβάλλουν στην κάθαρση φλεγμονωδών σωματιδίων, ανοσοσυμπλεγμάτων και ιστικών συγκριμμάτων, με τη βοήθεια των φαγοκυττάρων του αίματος. Το αμυλοειδές Α θεωρείται ότι επιδρά ανοσοκατασταλτικά, ενώ τα αυξημένα επίπεδα της σερουλοπλασμίνης, στην οποία οφείλονται τα αυξημένα επίπεδα του χαλκού του ορού, επιδρούν σαν εκκαθαριστής ελευθέρων ριζών οξυγόνου, που είναι τοξικές και παράγονται από τα ουδετερόφιλα, όταν επιδράσει σ' αυτά η IL-1²⁸.

Μερικές πρωτεΐνες οξείας φάσεως, συμπεριλαμβάνοντας και το ινωδογόνο, συμμετέχουν στο μηχανισμό πήξης του αίματος, στην έναρξη αποκατάστασης και ανάπτυξης των ιστικών βλαβών και στην ίαση των ιστών που έχουν υποστεί βλάβη, με αποτέλεσμα την επούλωση του τραύματος. Ειδικότερα η α₂-μακροσφαιρίνη αποτελεί για τον άνθρωπο τον ισχυρότερο γνωστό αναστολέα των πρωτεϊνών και βιοσυντίθεται στο ήπαρ. Παρατηρείται όμως παραγωγή της και από τα νευρικά κύτταρα όταν επιδρά σ' αυτά η IL-6, γεγονός που έχει δημιουργήσει σε αρκετούς ερευνητές την πεποίθηση ότι αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσεως για το ΚΝΣ²⁹.

Έχει αναγνωρισθεί ακόμη και ανοσορρυθμιστική δράση της α₂-μακροσφαιρίνης, αφού η μείωση της συγκέντρωσής της συνεπάγεται την αναστολή της δράσης των Τ - λεμφοκυττάρων (T- Killers), καθώς και την αναστολή της επίδρασης των μιτογόνων παραγόντων στα Τ και Β λεμφοκύτταρα.³⁰



Πρωτεΐνες	Σύμβολο	Μοριακό βάρος	Φυσιολογικές Συγκεντρώσεις Πλάσματος IU / ML	Λειτουργία και γενετικές μεταβολές (ΓΜ)	Παθολογικές Μεταβολές και Διαγνωστική Αξία ↑ Αύξηση ↓ Μείωση Κληρονομική επιβάρυνση (ΚΕ)
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη	CRP	110.000- ως 140.000	< 5	Αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, ενεργοποίηση του συμπληρώματος, διέγερση της φαγοκυττάρωσης, δέσμευση με την φωσφορυλοχολίνη, τα λιπίδια, τα ανιόντα, τα κατιόντα και τα γαλακτικά	↑↑ βακτηριακές φλεγμονές, ↑ κυτταρικές νεκρώσεις, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, νόσο του Hodgkin και ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα.
α 1 οξυλιγκοπρωτεΐνη	αοσο- μυσοϊδ ή α-1 ox	41000	550 - 1400	Αναστολέας της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, δεσμεύει τα βασικά φάρμακα, ΓΜ	↑ σε ιστικές βλάβες, φλεγμονές, χορήγηση οιστρογόνων, σε μύε- λωμα και σε νεφρωσικό σύνδρομο.
α 1 αντιθρυσίνη	α 1 A	54000	80 - 147	Αναστολέας των πρωτεϊνών : ελαστόση, κολλαγενάση, χυμοθρυσίνη, θρυσίνη	↑ χορήγηση οιστρογόνων, εγκυμοσύνη, ηπατικές βλάβες, φλεγμονώδη νοσήματα, και ↓ σε εμφύσημα. ΚΕ
α-1 αντιχυμοθρυσίνη	α 1 X	68000	300 - 600	Αναστολέας πρωτεϊνών	↑ σε οξείες και χρόνιες παθήσεις
Αναστολέας της α 1 πρωτεΐνης ή θειολοπρωτεΐνης	α - TPI	90000 - 167000	> 420	Αναστολέας της παπαΐνης, αναστολέας της νεφρικής καθεψίνης Β 1	-
Αμυλοειδές Α1 ορού ή 9,5 Sa1-γλυκοπρωτεΐνη, (παραγοντας σύνδεσης με το αμυλοειδές)	A 1 M ή S.A.A.	308000	30 - 80	δομικό συστατικό των αποθμηκών αμυλοειδούς, δεσμεύει ιόντα Ca , ινωδοεκτίνης, γαλακτικών και πολυανιόντων, συνδέεται σταθερά με το συμπλήρωμα και τα ινίδια της κυτταροπλασματικής μεμβράνης	↓ στην κίρρωση του ήπατος

Πρωτείνες	Σύμβολα	Μοριακό βάρος	Φυσιολογικές Συγκεντρώσεις Πλάσματος IU / ML	Λειτουργία και γενετικές μεταβολές (ΓΜ)	Παθολογικές Μεταβολές και Διαγνωστική Αξία ↑ Αύξηση ↓ Μείωση Κληρονομική επιβάρυνση (ΚΕ)
Ινωδογόνο	F i	340000	2000 - 4500	Πρωτεΐνη του μηχανισμού πήξης, ΓΜ.	↑ οξείες φλεγμονές, ↑↓ όγκους ↓ διάχυτη ενδ. πήξη.
Απποσφαιρίνες Haptoglobins type 1-1 type 2-1 type 2-2	Hp	86018 (Hp 1-1)	100-2300 900-3800 700-3200	Σύνδεση αιμοσφαιρίνης εκκαθαριστής ελεύθερων ριζών οξυγόνου.	↑ σε φλεγμονή, ↓ σε ηπατοπάθειες, αιμολυτική αναιμία. ΚΕ.
Σερουλοπλασμίνη	Crp	132000	48 - 192	Οξειδώνει τον Fe, συνδέεται και μεταφέρει τον χαλκό. ΓΜ.	↑ σε όλα τα φλεγμονώδη νοσήματα, νόσους του δικτιοενδοθηλιακού συστήματος, απόφραξη χολαγγείων, χορήγηση οιστρογόνων, ↓ νόσο του Wilson.
α 2-μακροσφαιρίνη	a ₂ M	725000	1500 - 4200	Αντιπρωτεϊνάση θρομβίνης, πλασμίνης, καλικρεΐνης, θρυψίνης, χυμοθρυψίνης, ελαστάσης, κολλαγενάσης, καθεψίνης D, παπαΐνης. Υποδοχέας της λεμφοκυτταρικής μεμβράνης. ΓΜ.	↑↑ νεφρωσικό σύνδρομο, ↑ ηπατοπάθειες διαβήτης, φλεγμονώδεις νόσοι, ↓ ινωδύωση ↓↓ οξεία παγκρεατίτιδα
C ₃ στοιχείο συμπληρώματος	c ₃	180000	550 - 1200	Συστατικό του συμπλέγματος της C ₅ κομβερτάσης, της κλασικής και εναλλακτικής οδού ενεργοποίησης του συμπληρώματος. C3b : οψωνοποίηση, C3a: αναφυλατοξίνη, χημειοταξία.	↑ οξείες φλεγμονές. ↓ συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, προσβολές από πυογόνα βακτήρια, μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτις, ΚΕ.
Προλευκωματίνη (προλευκωματίνη συνδεόμενη με την θυροξίνη)	TBPA	54980	100-400	Συνδέεται και μεταφέρει T ₃ και T ₄ . ΚΕ.	↓ σοβαρές ηπατοπάθειες, υποθρεψία, οξείες φλεγμονές



Πρωτεΐνες	Σύμβολο	Μοριακό βάρος	Φυσιολογικές Συγκεντρώσεις Πλάσματος IU / ML	Λειτουργία και γενετικές μεταβολές (ΓΜ)	Παθολογικές Μεταβολές και Διαγνωστική Αξία ↑ Αύξηση ↓ Μείωση Κληρονομική επιβάρυνση (ΚΕ)
Λευκωματίνη	Alb	66290	35000-55000	Κολλοειδοσμητικός παράγοντας, μεταφορά κυστεΐνης, γλουταθειόνης υδρόφοβων μορίων, Ca, Cu, Zn, χολερυθρίνης, πολυκυκλικών ουσιών.	↓ κίρρωση ήπατος, νέφρωση, φλεγμονώδεις αντιδράσεις, εντεροπάθεια με απώλεια πρωτεΐνης, σοβαρά εγκαύματα. ΚΕ
Τρανοφερρίνη	Tf	76500	2000-4000	Συνδέει και μεταφέρει σίδηρο. ΚΕ.	↑ χορήγηση οιστρογόνων, εγγυμοσύνη, σιδηροπενία. ↓ αιμοχρωμάτωση, νέφρωση, όγκοι, φλεγμονή

Πίνακας 1

Επεξήγηση συντμήσεων

ΓΜ: ύπαρξη γενετικών μεταβολών

ΚΕ: ύπαρξη κληρονομικής επιβάρυνσης

Οι κυριότερες πρωτεΐνες οξείας φάσεως στον άνθρωπο³⁰⁻³⁵

Όπως φαίνεται και στον πίνακα 1, τουλάχιστον τέσσερις αναστολείς πρωτεϊνών του πλάσματος έχουν καταταγεί στις πρωτεΐνες οξείας φάσεως, γεγονός που υποδηλώνει την προστατευτική τους δράση έναντι των πρωτεολυτικών ενζύμων, τα οποία παράγονται σε αυξημένα ποσά από τον ξενιστή στη διάρκεια μιας ιστικής βλάβης. Η α₁-πρωτεΐνάση της κυστεΐνης αποτελεί τυπικό παράδειγμα στους ποντικούς, όπως είναι η α₁ανθρυψίνη στους ανθρώπους^{33,36}. Έχει παρατηρηθεί ότι σε πολλές περιπτώσεις διέγερσης της αντίδρασης οξείας φάσεως, σημειώνεται μείωση των επιπέδων σιδήρου του πλάσματος. Το φαινόμενο ερμηνεύεται σαν προσπάθεια του οργανισμού να καταστείλει τον πολλαπλασιασμό των μικροοργανισμών ή των καρκινικών κυττάρων, αφού είναι γνωστό ότι αυτά

εμφανίζουν σημαντικές απαιτήσεις σιδήρου³⁷. Εξάλλου, οι ανάγκες των κυττάρων σε σίδηρο είναι ιδιαίτερα αυξημένες σε καταστάσεις υπερθερμίας αφού η δομική του θέση στο δακτύλιο της αίμης καθιστά αναγκαία την αυξημένη χρησιμοποίησή του σε περιπτώσεις αυξημένου μεταβολισμού, όπως είναι η υπερθερμία. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, ο σίδηρος θεωρείται ότι έχει ρόλο αυξητικού παράγοντα. Επομένως η δράση των αντιπυρετικών φαρμάκων σε τέτοιες περιπτώσεις, θεωρείται βλαπτική για τον οργανισμό³⁷.

Η εντατική μελέτη των φαινομένων οξειάς φάσεως ξεκίνησε κατά τη δεκαετία του 80 και κορυφώθηκε τα τελευταία χρόνια. Όπως είναι φυσικό, με αυτά τα φαινόμενα ασχολήθηκαν και ασχολούνται κυρίως ανοσολόγοι, αιματολόγοι και ογκολόγοι. Η δημοσίευση όμως όλο και περισσότερων μελετών που ξεφεύγουν από το γνωστικό αντικείμενο των πιο πάνω ειδικοτήτων, έχει πυροδοτήσει μια κινητικότητα γύρω από τη μελέτη των φαινομένων οξειάς φάσεως σε ειδικότητες όπως η χειρουργική, η γυναικολογία, η ενδοκρινολογία και η καρδιολογία.

Τα φαινόμενα πήξης - ινωδόλυσης αποτελούν ιδιαίτερα ενδιαφέροντα θέματα για την καρδιολογία, αφού σχετίζονται αιτιοπαθογενετικά με τις κλινικές μορφές και τις θεραπευτικές στρατηγικές της στεφανιαίας νόσου. Πρόσφατες έρευνες εισηγούνται την ύπαρξη σημαντικών μεταβολών στις πρωτεΐνες που εμπλέκονται στα εν λόγω φαινόμενα. Είναι γνωστό ότι στο κλινικό σύνδρομο της ασταθούς στηθάγχης, η παρουσία θρόμβου είναι κανόνας, αν και συναντάται και στη σταθερή στηθάγχη.

Η ανάπτυξη της μεθόδου της κατευθυνόμενης στεφανιαίας αθηρεκτομής αποκάλυψε την ύπαρξη κρυστάλλων χοληστερίνης, κρυστάλλων ασβεστίου, μακροφάγων, λεμφοκυττάρων, μεσοκυττάριας ουσίας και ινών ελαστικής, ενώ επέτρεψε τη δυνατότητα ταυτοποίησης των θρόμβων σε πρόσφατους ή οργανωμένους³⁸. Διαπιστώθηκε επίσης ότι η παρουσία κρυστάλλων χοληστερίνης και μακροφάγων δεν σχετίζεται σημαντικά με την ύπαρξη ή τη σταδιοποίηση του θρόμβου, γεγονός που συνηγορεί με την ύπαρξη και άλλων μηχανισμών δημιουργίας θρόμβου στα στεφανιαία σύνδρομα, στα οποία οι σχετικές μελέτες υπέδειξαν ότι εμπλέκονται τα φαινόμενα της αντίδρασης οξειάς φάσεως³⁹.



Εξάλλου, παράγοντες όπως η β-θρομβοσφαιρίνη, ο 4ος αιμοπεταλιακός παράγοντας, ο φυσικός αναστολέας της αντιθρομβίνης III και ο παράγοντας Von Willenbrand παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές των επιπέδων τους στα τρία κλινικά σύνδρομα της στεφανιαίας νόσου, το έμφραγμα, την ασταθή και τη σταθερή στηθάγχη^{40,41}. Από τις παρατηρήσεις αυτές πιθανολογήθηκε έντονα η ενεργοποίηση της αντίδρασης οξειάς φάσεως, αφού οι προαναφερόμενοι παράγοντες βρίσκονται σε στενή σχέση με το ινωδογόνο και το συμπλήρωμα, που αποτελούν αποδεδειγμένους παράγοντες της αντίδρασης οξειάς φάσεως. Διατυπώθηκε μάλιστα η άποψη ότι η προϋπάρχουσα ανεπάρκεια του ινωδολυτικού μηχανισμού ίσως να σημαίνει αυξημένη πιθανότητα για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου⁴², αν και η θεωρία έχει ανάγκη από περαιτέρω διερεύνηση.

Διάφορες εργασίες υποδεικνύουν την ανάπτυξη άσηπτης φλεγμονής κατά τη διενέργεια αγγειοπλαστικής, αφού ο προσδιορισμός της CRP και των ιντερλευκινών έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση του τίτλου τους στο 24ωρο που ακολούθησε. Η αύξηση μάλιστα ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που βρίσκονταν σε ασταθή στηθάγχη συγκριτικά με αυτούς σε σταθερή στηθάγχη^{43,44}.

Οι μελέτες αυτές, αφ' ενός μεν στοιχειοθετούν την ενεργοποίηση της αντίδρασης οξειάς φάσεως στην επεμβατική καρδιολογία, αφ' ετέρου δε προτείνουν την προώθηση της έρευνας γύρω από τα φαινόμενα οξειάς φάσεως, τόσο στις διάφορες διαγνωστικές ή θεραπευτικές πράξεις της καρδιολογίας, όπως τη θρομβόλυση, την αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών, τη βαλβιδοπλαστική, την εμφύτευση βηματοδότη ή την στεφανιογραφία, όσο και στα διάφορα κλινικά σύνδρομα, όπως στο έμφραγμα, την ασταθή ή σταθερή στηθάγχη, τις μυοκαρδιοπάθειες, τη λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα, την περικαρδίτιδα και άλλα.

Ένα άλλο ερώτημα που επίσης προκύπτει είναι κατά πόσον φάρμακα όπως η ασπιρίνη, τα νιτρώδη, οι β- αναστολείς, οι ανταγωνιστές Ca⁺⁺, η ηπαρίνη, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, τα αντιαρρυθμικά, η δακτυλίτιδα, τα θρομβολυτικά ή άλλες ουσίες που χρησιμοποιούνται σε άλλοτε άλλο βαθμό στην καρδιολογία μπορούν να παρεμβαίνουν στην αντίδραση οξειάς φάσεως. Η ασπιρίνη, που αποτελεί



ένα από τα περισσότερο μελετημένα φάρμακα, γνωρίζουμε ήδη ότι εμπλέκεται έντονα στα βιοχημικά φαινόμενα του μηχανισμού πήξης και των ενδοθηλιακών λειτουργιών^{45,46}. Πρόσφατα μάλιστα δείχθηκε ότι η ασπιρίνη περιορίζει τα επίπεδα του αυξητικού παράγοντα των μονοκυττάρων / μακροφάγων (MCSF), που συμμετέχει στην αθηρογένεση και την πρόσληψη χοληστερίνης από τα μακροφάγα και επομένως επιφέρει περιορισμό της έκτασης και της σοβαρότητας της στεφανιαίας νόσου⁴⁷.

Οι Van Gool και συν.¹⁶ και οι Snyers και συν.¹⁷ μελέτησαν την προπρανολόλη, που αποτελεί το πρότυπο των β- αναστολέων και κατέδειξαν την ανασταλτική της δράση ως προς την απελευθέρωση IL-6 και ως προς τη δράση της αδρεναλίνης. Η ηπαρίνη εξ άλλου, με τη γνωστή αντιπηκτική της δράση, είναι εύλογο ότι συμμετέχει στα φαινόμενα οξείας φάσεως, αφού αυτά συνδέονται στενά με τη βιοχημεία πήξης - ινωδόλυσης^{30,31}. Η αγγειοτενσίνη είναι γνωστό ότι διαθέτει κεντρική αδρενεργική διεγερτική δράση, διευκολύνει τη μεταβίβαση της διέγερσης στα γάγγλια, την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης από τις τελικές συμπαθητικές απολήξεις και την απελευθέρωση αλδοστερόνης από το μυελό των επινεφριδίων, με τελικό αποτέλεσμα την ισχυρή αγγειοσύσπαση⁴⁸. Όπως όμως υποστηρίχθηκε και καταγράφηκε στα σχήματα 1 και 2, οι κατεχολαμίνες και τα κορτικοστεροειδή σχετίζονται με την αντίδραση οξείας φάσεως^{6,17} και επομένως το ίδιο αναμένεται και από τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης.

Για τα περισσότερα όμως φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα στην καρδιολογία, οι βιβλιογραφικές αναφορές που τα σχετίζουν με την αντίδραση οξείας φάσεως είναι από ανύπαρκτες έως πενιχρές. Επομένως είναι εύλογο να προτείνουμε την ανάληψη ερευνητικών πρωτοβουλιών προς αυτή την κατεύθυνση.

Εργαστηριακή διερεύνηση της αντίδρασης οξείας φάσεως

Αφού τα φαινόμενα που εμπλέκονται στα φαινόμενα οξείας φάσεως είναι κατ' εξοχήν βιοχημικά, είναι λογικό ότι η καλύτερη προσέγγισή τους



επιτυγχάνεται με βιοχημικές, ανοσολογικές και ορολογικές αντιδράσεις. Οι πλέον γνωστές και συνήθεις είναι οι πιο κάτω.

Γλοιότητα του αίματος. Αν και ο όρος είναι γνωστός από παλιά, μόλις τα τελευταία χρόνια έγινε δυνατή η ποσοτική αξιολόγησή της. Αυτή επηρεάζεται από τις ίδιες πρωτεΐνες που καθορίζουν την ΤΚΕ, με αποτέλεσμα να μεταβάλλεται σε περιπτώσεις κατά τις οποίες διεγείρεται η αντίδραση οξείας φάσεως. Έχει όμως βραδεία και καθυστερημένη ανταπόκριση και επομένως θεωρείται δείκτης μη ευαίσθητος που δεν πλεονεκτεί από την ΤΚΕ^{1,2,49}.

Ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων. Η ΤΚΕ εκφράζει το βαθμό κροκίδωσης ή συγκόλλησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, μετράται με την ταχύτητα με την οποία καθιζάνει η ελεύθερη επιφάνεια μιας στήλης αίματος και εξαρτάται από το βάρος, τον όγκο και το ηλεκτρικό φορτίο της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθροκυττάρων. Η ερυθροκυτταρική μεμβράνη διαθέτει ασθενές ηλεκτροστατικό φορτίο, ώστε τα κύτταρα να απωθούνται και να μην συγκολλώνται. Κυκλοφορούσες πρωτεΐνες που διαθέτουν θετικό ηλεκτρικό φορτίο δυνατόν να εξουδετερώσουν το αρνητικό μεμβρανικό φορτίο και να προκαλέσουν συγκόλληση. Το ινωδογόνο, η α₂-μακροσφαιρίνη, οι ανοσοσφαιρίνες και άλλες πρωτεΐνες, άμεσα ή έμμεσα συμμετέχουσες στην αντίδραση οξείας φάσεως, διαθέτουν θετικό ηλεκτρικό φορτίο και επομένως ευνοούν την πρόκληση κροκίδωσης. Ταυτόχρονα, στην οξεία φάση επέρχεται πτώση των επιπέδων λευκωματίνης, που είναι αρνητικά φορτισμένη πρωτεΐνη και διαθέτει αντισυγκολλητική δράση^{2,3,4,49}. Τόσο η γλοιότητα όσο και η ΤΚΕ, παρουσιάζοντας βραδεία εξέλιξη και χαμηλή ευαισθησία, δεν αντιμετωπίζονται σε ερευνητικό επίπεδο, όπως συνάγεται από την βιβλιογραφία.

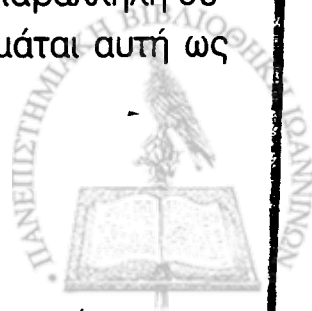
Λευκωματίνη. Στην αντίδραση οξείας φάσεως παρατηρείται μείωση των επιπέδων λευκωματίνης, που αρχίζει μετά το 24ωρο από την έναρξη της αντίδρασης και οδηγεί σε βαρεία υπολευκωματιναιμία, αν δεν ανασταλεί η αντίδραση. Στο μηχανισμό αυτό ενοχοποιείται η διεγερτική επίδραση των κυτοκινών (IL-1, IL-6 και TNF-α) στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρόκληση λευκωματουρίας^{11,12}.

C - αντιδρώσα πρωτεΐνη. Η CRP ανακαλύφθηκε το 1930, αλλά την τελευταία δεκαεπταετία καθιερώθηκε ως διαγνωστική ή διαφοροδιαγνωστική μέθοδος σε μια ικανή ποικιλία νοσημάτων. Θετικοποιείται πρώιμα



μετά την έναρξη της αντίδρασης οξείας φάσεως και σήμερα έχει καθιερωθεί σαν εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της οξείας φλεγμονής και την παρακολούθηση των φλεγμονωδών νόσων^{4,49,50}. Παρά το γεγονός ότι η CRP αναγνωρίζεται σαν ειδικός και ευαίσθητος δείκτης φλεγμονής, υπάρχουν καταστάσεις ψευδώς θετικής αύξησής της, όπως σε περιπτώσεις αυτοανόσων νόσων, παραπρωτεϊναιμίας ή υπερινωδογοναιμίας, όπου δεν υφίσταται διέγερση της αντίδρασης οξείας φάσεως. Άλλοτε πάλι υπάρχουν περιπτώσεις, όπως είναι ήπιες χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, υποτροπιάζοντα επεισόδια λοίμωξης ή εντοπισμένες φλεγμονώδεις και λοιμώδεις νόσοι, όπου, αν και συμβαίνει ενεργοποίηση οξείας φάσεως, η CRP είναι ψευδώς φυσιολογική^{49,50,51}. Όσον αφορά τα επίπεδά της, η CRP παρουσιάζει αύξηση μέσα σε έξι ώρες από την έναρξη της αντίδρασης οξείας φάσεως, διπλασιάζεται η συγκέντρωσή της περίπου ανά οκτώωρο, ενώ στο μέγιστό της φθάνει περίπου μετά από δύο ημέρες. Μετά την άρση του διεγερτικού παράγοντα, τα επίπεδά της μειώνονται πολύ γρήγορα αφού διαθέτει ημιπερίοδο ζωής περίπου έξι ώρες^{4,51}.

Ιχνοστοιχεία ορού. Σημαντικότερη από τις μεταβολές των ιχνοστοιχείων φαίνεται να είναι του σιδήρου. Σε κάθε περίπτωση διέγερσης της αντίδρασης οξείας φάσεως, παρατηρείται μείωση των επιπέδων **τρανσφερρίνης**, που έχει ως αποτέλεσμα την πτώση των επιπέδων **σιδήρου** πλάσματος με ταυτόχρονη αύξηση της **φερριτίνης** του ορού. Αυτά τα γεγονότα δείχνουν ότι ενώ υπάρχει επάρκεια στις αποθήκες σιδήρου, αυτός δεν διατίθεται για αιμοποίηση. Με αυτόν το μηχανισμό ερμηνεύεται η σιδηροαχρηστική αναιμία που συνοδεύει τις λοιμώξεις ή τις χρόνιες φλεγμονές^{33,37}. Σήμερα προτιμάται η αξιολόγηση της τρανσφερρίνης συγκριτικά με τα επίπεδα σιδήρου του ορού, διότι ο δεύτερος παρουσιάζει αξιόλογη αστάθεια επιπέδων και επηρεάζεται από ποικίλες καταστάσεις, πέραν της αντίδρασης οξείας φάσεως. Ένα άλλο ιχνοστοιχείο που επίσης παρουσιάζει ενδιαφέρουσα μεταβλητότητα κατά τα πιο πάνω φαινόμενα είναι ο **χαλκός**, ο οποίος μεταφέρεται στους ιστούς με τη **σερουλοπλασμίνη**, πρωτεΐνη εμπλεκόμενη στην αντίδραση οξείας φάσεως και οξειδωτική του σιδήρου. Επειδή τα επίπεδα του χαλκού έχουν παράλληλη συμπεριφορά με την σερουλοπλασμίνη, συνηθίζεται να εκτιμάται αυτή ως



βιοχημικός δείκτης αντί για το χαλκό. Γεγονός πάντως είναι ότι, μέχρι σήμερα δεν έχει ερμηνευτεί πλήρως η βιοχημεία της σερούλοπλασμίνης και του χαλκού κατά την αντίδραση οξείας φάσεως^{2,13}.

C₃. Το κλάσμα C₃ του συμπληρώματος παρουσιάζει ταχεία και σημαντική αύξηση σε οξείες φλεγμονές, γεγονός που το καθιστά σημαντικό δείκτη για την αξιολόγηση της πορείας τέτοιων φαινομένων, με την προϋπόθεση ότι έχουν εξ αρχής αποκλεισθεί νοσήματα όπως ο συστηματικός ερυθρελαιώδης λύκος, προσβολές από πυογόνα ή μεμβρανώδης σπειροματονεφρίτις, (πίνακας 1). Οι βιβλιογραφικές αναφορές δεν συμφωνούν ως προς το ρυθμό και το μέγεθος αύξησης των διαφόρων κλασμάτων του συμπληρώματος, το οποίο φαίνεται ότι παρουσιάζει ποικιλία μεταβολών, ανάλογα με τους εκάστοτε εμπλεκόμενους παράγοντες^{30,32,34}.

Άλλοι εργαστηριακοί δείκτες. Το ινωδογόνο, οι απτοσφαιρίνες, η α-2 μακροσφαιρίνη, η α-1 οξυγλυκοπρωτεΐνη, η α-1 αντιθρυψίνη, η α-1 αντιχυμοθρυψίνη, ο αναστολέας της α-1 πρωτεΐνάσης και το αμυλοειδές Α1 του ορού είναι, σε άλλοτε άλλο βαθμό, δείκτες οξείας φάσεως, που μέχρι σήμερα δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Παράδειγμα αποτελούν οι διάφορες καρδιολογικές οντότητες, όπως τα στεφανιαία σύνδρομα, η οξεία περικαρδίτιδα, η ενδοκαρδίτιδα και άλλες.

Ενδοθηλιακή λειτουργία, πήξη, ινωδόλυση και οξεία φάση

Το ερευνητικό ενδιαφέρον γύρω από τα φαινόμενα οξείας φάσεως αναθερμάνθηκε τα τελευταία χρόνια, μετά την ανακάλυψη πλήθους διαπλεκόμενων λειτουργιών του αγγειακού ενδοθηλίου. Σήμερα γνωρίζουμε ότι το ενδοθήλιο, εκτός από την παραγωγή αγγειοδραστικών ουσιών όπως το NO ή η προστακυκλίνη (PGI₂), που έχουν έντονη αντισυγκολλητική δράση στα αιμοπετάλια⁵², παράγει και πολλές άλλες ουσίες, από τις οποίες άλλες είναι προθρομβωτικές, [παράγοντας Von Willebrand (VWF) ή η θρομβοξάνη A₂ (TXA₂)]⁵³, άλλες αντιθρομβωτικές, [ενδοθηλιογενής αγγειοχαλαρωτικός παράγοντας (EDRF)⁵⁴, προστακυκλίνη (Pgi₂)⁵⁵, ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (t-PA)⁵⁶, αντιθρομβίνη III, αναστολέας του μεταβολικού δρόμου του ιστικού παράγοντα (TFPI) ή η θρομβομο-



ντουλίνη^{57]} και άλλες ρυθμιστικές της ινωδόλυσης, όπως είναι ο αναστολέας-1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI- 1)⁵⁸.

Ενδοθηλιακή καταστροφή ή δυσλειτουργία αναγνωρίζεται ως κοινός παρνομαστής πλήθους παθολογικών καταστάσεων όπως της αθηροσκλήρωσης, της στεφανιαίας νόσου, της ισχαιμικής καρδιοπάθειας και άλλων, αλλά και σε καταστάσεις όπως η υπέρταση ή ο διαβήτης που αποτελούν μείζονες παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο⁵⁹. Η ενδοθηλιακή βλάβη μπορεί να προκύψει από ποικίλα αίτια όπως ενδοτοξίνες, συμπλέγματα αντιγόνου - αντισώματος, ομοκυστιναιμία, υπερλιπιδαιμία, παράγωγα καπνίσματος ή αιμοδυναμικοί παράγοντες όπως στροβιλώδης ροή, λίμναση αίματος ή αυξημένη τοιχωματική τάση. Μετά την καταστροφή των ενδοθηλιακών κυττάρων και την αποκάλυψη της υπενδοθηλιακής στιβάδας, συμβαίνει προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο του συνδετικού ιστού, με αποτέλεσμα την ενεργοποίησή τους, την αλλαγή της στερεοδομής τους και την εξωτερίκευση υποδοχέων. Ακολουθεί δέσμευση του παράγοντα Von Willebrand (vWF) και της φιβρονεκτίνης (fibronectin) σε υποδοχείς GP Ib, οπότε δημιουργούνται γέφυρες υπενδοθηλιακής πρόσδεσης⁶⁰.

Άλλοι αιμοπεταλιακοί υποδοχείς όπως οι GP IIb-IIIa έχουν την ιδιότητα να δεσμεύουν το ινωδογόνο του πλάσματος μέσω πρόσληψης ασβεστίου και να προάγουν την περαιτέρω συσσώρευση αιμοπεταλίων και άλλων έμμορφων συστατικών του αίματος. Επιπροσθέτως, με την ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A_2 , συντίθεται η προσταγλανδίνη A_2 ή θρομβοξάνη (TXA_2), από το αραχιδονικό οξύ της αιμοπεταλιακής μεμβράνης. Παράλληλα, η θρομβίνη που σχηματίζεται στην επιφάνεια των εμπλεκόμενων κυττάρων επιτείνει τη συσσώρευση, ενώ προωθεί το σχηματισμό ινώδους και την οργάνωση αιμοπεταλιακού θρόμβου⁶¹. Έτσι διαταράσσεται η αιμοστατική ισορροπία μεταξύ ενεργοποιητών και αναστολέων του συστήματος πήξης - ινωδόλυσης, γεγονός που σήμερα θεωρείται κύριος παθογενετικός μηχανισμός στην αθηρογένεση⁶².

Πέρα όμως από τη ρυθμιστική του δράση στο σύστημα πήξης - ινωδόλυσης, το ενδοθήλιο μπορεί να αποτρέπει την επαγωγή διάφορων βιοχημικών παραγόντων στην κυτταρική του μεμβράνη. Σε περιπτώσεις ενδοθη-



λιακής διαταραχής, οι παράγοντες αυτοί που αποτελούν αντιγονικούς διεγέρτες, επικάθονται ή συνδέονται στην ενδοθηλιακή μεμβράνη ή τον ακάλυπτο υπενδοθηλιακό συνδετικό ιστό, με αποτέλεσμα να διεγείρονται ανοσολογική αντίδραση και παραγωγή αυτοαντισωμάτων IgA, IgM και IgG^{63,64}. Η διερεύνηση της αντιγονικότητας του ενδοθηλίου και της προσκολλητικότητας των κυττάρων, αποκάλυψε αφ' ενός μεν μερικούς παράγοντες - δείκτες ενδοθηλιακής αντιγονικότητας που είναι αντισώματα κατά των υπενδοθηλιακών αντιγόνων, αφ' ετέρου δε τα διαλυτά τμήματα των ειδικών υποδοχέων των αιματικών κυττάρων για αυτούς τους παράγοντες [διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (sICAM-1), διαλυτό μόριο προσκόλλησης στα αγγειακά κύτταρα-1 (sVCAM-1), μόριο προσκόλλησης λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο (sELAM-1)]. Ολοι οι παράγοντες αυτοί ενεργοποιούνται σε καταστάσεις ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, αντιδρούν με πεπτιδάσες που κυκλοφορούν στο αίμα και εισέρχονται στην κυκλοφορία^{65,66}.

Εκτός από τους παράγοντες που διαθέτουν αντιγονικότητα, έχουν εντοπιστεί και άλλοι όπως οι αυξητικοί παράγοντες: 1- αιμοπεταλιογενής αυξητικός παράγοντας (PDGF), 2- ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας (ILGF-1), 3- αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (FGF) και 4- η κυττοκίνη ιντερλευκίνη -1 (IL-1). Παράγοντας που δρα αντίθετα και παρεμποδίζει την αύξηση, έχει ταυτοποιηθεί και είναι ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β (TGF- β)^{67,68}. Η συνισταμένη της συνδυασμένης δράσης των κυτοκινών IL-1, IL-4 και IL-6, καθώς και των προαναφερθέντων αντιγονικών και μη παραγόντων, όπως και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF-α), επιφέροντας μια σειρά από φλεγμονώδη και ανοσολογικά φαινόμενα (χημειοταξία, ενεργοποίηση λευκοκυττάρων, εκκοκίωση αιμοπεταλίων και πολυμορφοπυρήνων, παραγωγή αυτοαντισωμάτων, διαταραχή της ισορροπίας του συστήματος πήξης, έκλυση αγγειοδραστικών και παραγόντων φλεγμονής), συνιστά αίτιο διέγερσης της αντίδρασης οξείας φάσεως, σύμφωνα με τα περιγραφόμενα σε προηγούμενα εδάφια, για τα οποία αν και υπάρχουν αρκετές μελέτες στην βιβλιογραφία, δεν υπάρχει ως σήμερα συστηματοποιημένη καταγραφή. Εξ άλλου, η επί μακρόν διατήρηση αυτών των φαινομένων, πιστεύεται σήμερα ότι αποτελεί την πρωιμότερη φάση της αθηροσκλήρυνσης^{62,78}.

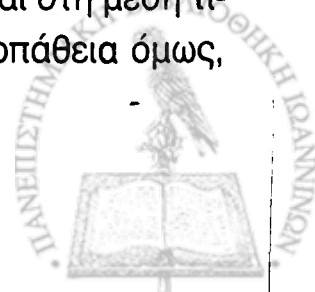


Καρδιολογικό ενδιαφέρον για τις κυτοκίνες

Το ερευνητικό ενδιαφέρον επικεντρώνεται τον τελευταίο καιρό στη μελέτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας και γι' αυτό τα φαινόμενα οξείας φάσεως συνήθως μελετούνται έμμεσα, σε σχέση με τα συμβαίνοντα στο ενδοθήλιο. Τα τελευταία χρόνια, πέραν του εργαστηριακού υπολογισμού των πρωτεϊνών οξείας φάσεως, κατέστη δυνατή και η μέτρηση των επιπέδων των κυτοκινών, με την ανάπτυξη ευαίσθητων και ειδικών ραδιοανοσολογικών και ανοσοενζυματικών μεθόδων. Ακόμα έγινε αντιληπτό ότι τόσο οι Ιντερλευκίνες όσο και ο TNF που ονομάστηκε καχεκτίνη, αποτελούνται από περισσότερες υποομάδες που διακρίνονται εργαστηριακά.

Οι πειραματικές προσπάθειες των τελευταίων ετών συνηγορούν για τη διεύρυνση της ομάδας των μέχρι σήμερα θεωρούμενων κυτοκινών, ώστε σ' αυτήν να περιλαμβάνονται : 1- η ιντερλευκίνη 1-α (IL 1-α)⁶⁹, 2- η ιντερλευκίνη 1-β (IL 1-β), 3- η ιντερλευκίνη-2 (IL-2), 4- η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), 5- ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων - α (TNF-α)⁷⁰, 6- ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων - β (TNF-β), 7- ο παράγοντας διέγερσης αποικίας πολυμορφοπυρήνων και μακροφάγων (GM-CSF), 8- ο παράγοντας διέγερσης αποικίας των ουδετεροφίλων (G-CSF), 9- ο παράγοντας διέγερσης αποικίας των μακροφάγων (M-CSF), 10 - η ιντερφερόνη - α και 11- η ιντερφερόνη - γ⁷⁰⁻⁷³.

Καρδιολογικές οντότητες στις οποίες είχαν ενοχοποιηθεί από παλιά φλεγμονώδεις διεργασίες όπως διατατική μυοκαρδιοπάθεια, μυοκαρδίτιδες ή περικαρδίτιδες, βρέθηκαν πρώτες στο στόχαστρο των ερευνητών, αν και δεν ξέφυγαν ούτε νοσήματα όπως η στεφανιαία νόσος που διαθέτει μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα. Στην πρωτοποριακή μελέτη των Matsumori και συν.⁷⁷ μελετήθηκαν οι μεταβολές των κυτοκινών σε καταστάσεις όπως η οξεία μυοκαρδίτιδα, η διατατική μυοκαρδιοπάθεια, η υπερτροφική καρδιομυοπάθεια, η ιδιοπαθής υπέρταση, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και η ασταθής στηθάγχη. Διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση του τίτλου της Ιντερλευκίνης 1-α στο 23%, της Ιντερλευκίνης 1-β στο 31% και του TNF-α σε 46% των ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα, ενώ ταυτόχρονα, σημαντική αύξηση διαπιστώθηκε και στη μέση τιμή του M-CSF. Σε πάσχοντες από υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια όμως,



οι κυτοκίνες βρέθηκαν αυξημένες μόνο σε ποσοστά από 14 ως 20%. Ο M-CSF παρουσίασε σημαντική αύξηση στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ ο G-CSF διαπιστώθηκε ότι ήταν συχνά και σημαντικά αυξημένος στη μυοκαρδίτιδα, στις μυοκαρδιοπάθειες, στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς και στην ασταθή μορφή της στεφανιαίας νόσου, γεγονός που υποδεικνύει ενεργοποίηση των μακροφάγων και / ή των ενδοθηλιακών κυττάρων σε αυτές τις παθήσεις. Εξ άλλου, διαταραχές των επιπέδων των κυτοκινών δεν διαπιστώθηκαν σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Εκτός από τις κυτοκίνες ή τους άλλους διαμεσολαβητές της φλεγμονής, ερευνητική προσπάθεια υπήρξε και για το σαφέστερο υπολογισμό των μεταβολών των πρωτεϊνών οξείας φάσεως. Ανασκοπώντας τη σχετική βιβλιογραφία της δεκαετίας 1983 - 93, ο Rosenson RS⁷⁴, περιέγραψε αναλυτικά τις πρωτεΐνες που παρουσιάζουν αύξηση, μείωση ή σταθερές τιμές, καθώς και τα χρονικά όρια των μεταβολών τους στην μετεμφραγματική περίοδο. Έτσι, οι πρωτεΐνες: CRP, A-1 M, Hp, orosomucoid, Fi, α₁ A, C_ρ και IgM (πίνακας 1) παρουσιάζουν σημαντική αύξηση στις μετεμφραγματικές ημέρες, που κορυφώνεται στις 72 ώρες για τις πρώτες τέσσερις, στις 5 ημέρες για τις επόμενες δυο και στις 14 και 30 ημέρες για τις τελευταίες δύο αντίστοιχα. Αντίθετα, η T_f και η λευκωματίνη παρουσιάζουν πτώση του επιπέδου τους που κορυφώνεται στις 3 ως 7 μετεμφραγματικές ημέρες, ενώ η προλευκωματίνη παρουσιάζει τη μέγιστη πτώση της την πέμπτη ημέρα.

Τέλος, τα επίπεδα της α₂-M δεν παρουσιάζουν σημαντικές μεταβολές. Παρά τις προσπάθειες όμως που έγιναν ως τώρα, είναι προφανές ότι αναμένονται ακόμα περισσότερες, αφού καρδιολογικές οντότητες όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, οι βαλβιδοπάθειες, το πνευμονικό οίδημα, η πνευμονική υπέρταση και επεμβατικές πράξεις όπως η αγγειοπλαστική ή η βαλβιδοπλαστική σχεδόν δεν θίγονται στην βιβλιογραφία.

Καρδιολογικό ενδιαφέρον για την αντίδραση οξείας φάσεως

Οι κυτοκίνες ανιχνεύονται με ραδιοανοσολογικές και ενζυματικές μεθόδους. Η IL- 1 είναι ισχυρή κυτοκίνη με ευρείες προφλεγμονώδεις ιδιότητες⁷⁵



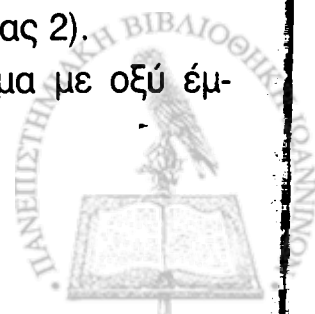
77. Ο TNF παίζει κεντρικό ρόλο στην πυροδότηση ανοσολογικών και φλεγμονωδών διεργασιών μετά από λοίμωξη ή ιστική βλάβη⁷⁹. Αν και έχει βεβαιωθεί ότι η IL- 1 βοηθά στην ιστική αποκατάσταση, φαίνεται ότι όταν υπερεκκρίνεται, εκτρέπει τον αιμοστατικό μηχανισμό και επιδεινώνει την ιστική βλάβη. Αυξημένη συγκέντρωση TNF-α έχει αναφερθεί σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου καθώς και σε πάσχοντες από χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια⁷⁸.

Παρά το γεγονός ότι ο TNF-α ανευρίσκεται αυξημένος συχνά σε καχεκτικά άτομα, εξ' ου και η ονομασία καχεκτίνη που του αποδίδεται, υπάρχουν πολλές περιπτώσεις καχεκτικών ατόμων στα οποία δεν ανιχνεύεται. Ο παράγοντας αυτός έχει βρεθεί ότι όταν αυξάνεται, συνδυάζεται με μείωση της μυοκαρδιακής συσπαστικότητας, αλλοίωση του μεμβρανικού δυναμικού, μείωση της αρτηριακής πίεσεως και συχνότερη εκδήλωση πνευμονικού οιδήματος⁷⁷⁻⁷⁹.

Πειραματικές μελέτες, έδειξαν τη σημασία της IL-1 και του TNF-α στην παθογένεια της ιογενούς και αυτοάνοσης μυοκαρδίτιδας. Σε μια μελέτη με ποντίκια, διαπιστώθηκε ότι στο οξύ στάδιο της μυοκαρδίτιδας εντοπίζονταν αυξημένα επίπεδα TNF-α. Επίσης διαπιστώθηκε επιδείνωση της μυοκαρδίτιδας από την εξωγενή χορήγηση TNF-α και βελτίωση της κατάστασης από την εξωγενή χορήγηση αντισωμάτων κατά του TNF-α. Οι μελέτες αυτές έθεσαν ισχυρή υποψία για το ρόλο των κυτοκινών στις φλεγμονώδεις βλάβες του μυοκαρδίου και άνοιξαν το δρόμο για την παραπέρα μελέτη⁷⁸⁻⁷⁹.

Στην καλά σχεδιασμένη μελέτη των Matsumori και συν⁷⁷., υπολογίστηκαν οι τιμές των κυτοκινών σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών που έπασχαν από οξεία μυοκαρδίτιδα, διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη και ιδιοπαθή υπέρταση και συγκρίθηκαν με μια ομάδα υγιών ατόμων. Αυξημένες τιμές κυτοκινών δεν ανιχνεύθηκαν στην ομάδα ελέγχου. Αντίθετα στους ασθενείς με οξεία μυοκαρδίτιδα η IL 1-α βρέθηκε αυξημένη σε 23%, ο TNF-α σε 46% και ο M-CSF παρουσίασε μέσα επίπεδα σημαντικά αυξημένα. Στους ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, ο TNF-α ανιχνεύθηκε αυξημένος σε 35%, ενώ σε πάσχοντες από υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια η IL-2 βρέθηκε αυξημένη σε 14% και ο TNF-α σε 20%, (πίνακας 2).

Ο M-CSF διαπιστώθηκε ότι ήταν αυξημένος στα άτομα με οξύ έμ-



φραγμα του μυοκαρδίου, ενώ ο G-CSF ήταν αυξημένος σε πολλές περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας, μυοκαρδιοπάθειας, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και ασταθούς στηθάγχης. Αντίθετα, δεν βρέθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις κυτοκινών σε άτομα με ιδιοπαθή υπέρταση.

TNF- α (Tumour necrosis factor - α)

Στην μελέτη των Matsumori και συν⁷⁷, παρατηρήθηκε αύξηση του TNF- α κυρίως σε μεγάλης έκτασης εμφράγματα, και συχνότερα όταν αυτά επιπλέκονταν από υπόταση ή πνευμονικό οίδημα. Σ' αυτή την μελέτη επιχειρήθηκε συσχέτιση των επιπέδων TNF- α με το σωματικό βάρος, την αρτηριακή πίεση, την καρδιακή συχνότητα, την τελοδιαστολική πίεση της αριστεράς κοιλίας και τον καρδιακό δείκτη, χωρίς να προκύψει θετικό αποτέλεσμα. Η ανεύρεση αυξημένων επιπέδων IL 1- α , IL 1- β και TNF- α , που από παλαιότερα έχουν χαρακτηριστεί ως κυτοκίνες φλεγμονής, σε ικανό αριθμό ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα, θεωρήθηκε ενισχυτικό γεγονός για τη θεωρία της ιογενούς αιτιολογίας της μυοκαρδίτιδας⁸⁰.

Παράλληλα, η συχνή αύξηση του τίτλου του TNF- α σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, ενισχύει την άποψη ότι η αιτιολογία της νόσου ανάγεται σε μυοκαρδίτιδα εξών, αν και στη συγκεκριμένη νόσο, αναγνωρίζεται και χρόνια επιπρόσθετη ανοσολογική διέγερση. Αν και δεν υπήρξαν θετικές συσχετίσεις μεταξύ κλινικής εικόνας και επιπέδου κυτοκινών, οι Kawai και συν⁸¹, όπως και οι Abelmann και συν⁸², προτείνουν τα επίπεδα των κυτοκινών ως δείκτη ανοσολογικής βαρύτητας σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα ή μυοκαρδιοπάθεια.

Παθογένεια της μυοκαρδίτιδας

Στη μελέτη των Lane και συν⁶⁹, βρέθηκε ότι η χορήγηση IL 1 ή TNF- α , όδωνε τη μυοκαρδίτιδα την προκαλούμενη από ιούς Coxsackie B₃ στα γενετικώς ανθεκτικά ποντίκια B 10A. Οι Yamada και συν⁸⁰, προκάλεσαν μυοκαρδίτιδα σε ποντίκια με εξωγενή χορήγηση ιού εγκεφαλομυοκαρδίτιδας. Στη συνέχεια χορήγησαν ανασυνδυασμένο ανθρώπινο TNF- α και διαπίστωσαν αύξηση της συγκέντρωσης του ιού στο μυοκάρδιο και επιδείνω-



ση της μυοκαρδίτιδας, με αυξημένη μυοκαρδιακή νέκρωση και κυτταρική διήθηση. Αντίθετα, όταν χορήγησαν αντισώματα κατά του TNF-α παρατήρησαν υποστροφή των μυοκαρδιακών αλλοιώσεων.

Άλλες μελέτες, έδειξαν αύξηση του TNF-α στο οξύ στάδιο της μυοκαρδίτιδας, με παράλληλη υπερέκκριση αντικαρδιακών αντισωμάτων, γεγονός που υποδεικνύει την αυτοάνοσο οδό της μυοκαρδιακής βλάβης⁸³. Οι Henke και συν⁷⁰, παρατήρησαν ότι σε προσβολή από ιούς Coxsackie B3, προκαλείται παραγωγή TNF-α, IL 1-β και IL 6 σε ανθρώπινα μονοκύτταρα in vitro. Οι μελέτες αυτές, όπως και πολλές άλλες, υποδηλώνουν το διαμεσολαβητικό ρόλο των κυτοκινών, που σε συνδυασμό με ανάπτυξη επιπρόσθετου αυτοάνοσου μηχανισμού, συντελούν στην παθογένεια της μυοκαρδίτιδας.

Η σημασία της αύξησης των CSF

Υπάρχουν ακόμη πολλά αναπάντητα ερωτήματα γύρω από τις βιολογικές δράσεις των κυτοκινών και ιδίως όσον αφορά τους παράγοντες διέγερσης αποικίας. Η IL- 1 και ο TNF-α προκαλούν παραγωγή του παράγοντα διέγερσης αποικίας των κοκκιοκυττάρων (G-CSF) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τους ινοβλάστες και τα κύτταρα του μυελού των οστών⁸⁵. Ο παράγοντας αυτός έχει προταθεί ως δείκτης ενεργοποίησης των μακροφάγων και / ή των ενδοθηλιακών κυττάρων, χωρίς όμως να διαθέτει ειδικότητα ως προς το υποκείμενο νόσημα. Αν και οι Arya και συν⁸⁶, εντόπισαν τον G-CSF από το 1984, περιγράφοντας την παραγωγή του από T - λεμφοκύτταρα κατά τα φαινόμενα της κυτταρικής μετανάστευσης και διαφοροποίησης, εν τούτοις ακόμη μόνο υποθέσεις υπάρχουν γύρω από τον βιολογικό του ρόλο.

Ο M-CSF μπορεί επίσης να προκαλέσει παραγωγή άλλων κυτοκινών και κυρίως IL-1 και G-CSF. Στη μελέτη των Matsumori και συν⁷⁷, ο M-CSF βρέθηκε αυξημένος στο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και στην οξεία μυοκαρδίτιδα, γεγονός που θεωρήθηκε ότι αντανάκλα την οξεία καταστροφή των μυοκαρδιακών κυττάρων.

Κυτοκίνες και μυοκαρδιακή συσπαστικότητα



Ο TNF-α, η IL-6 και η IL-2, όπως δείχθηκε πειραματικά, καταστέλλουν τη συσπαστικότητα της απομονωμένης λείας μυϊκής ίνας των τριχοειδών αγγείων από hamsters και μάλιστα σε βαθμό ανάλογο με την συγκέντρωσή τους και με αναστρέψιμο τρόπο⁸⁷⁻⁸⁸. Ο αναστολέας της συνθετάσης του νιτροξειδίου NG-μονομέθυλο-L-αργινίνη (NGMM-L-A), ανέστειλε αυτά τα αρνητικά ινότροπα αποτελέσματα, ενώ η χορήγηση L-αργινίνης ακύρωσε την εν λόγω αναστολή. Αυτά τα πειράματα υποδηλώνουν ότι το άμεσο αρνητικό ινότροπο αποτέλεσμα των κυτοκινών, πραγματοποιείται μέσω της μυοκαρδιακής συνθάσης NO⁸⁸⁻⁸⁹. Αυτές οι παρατηρήσεις ίσως βοηθήσουν στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των εμπλεκόμενων νόσων.

Κυτοκίνες και μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας

Τα γονίδια που κωδικοποιούν την παραγωγή TNF-α και TNF-β, εδράζονται στο μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας, όπως έδειξαν διάφορες γενετικές μελέτες. Το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex, MHC, ή human leucocyte antigen, HLA) του ανθρώπου είναι ένα πολύμορφο γενετικό σύστημα, που περιλαμβάνει ένα σύμπλοκο γονιδίων, άνω των 75 σε αριθμό, με μεγάλη σχέση μεταξύ τους^{90-92,112}. Η οικογενής υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας HLA-DR₄ καθώς και με άλλους απλότυπους του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας⁹⁰⁻⁹². Η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια εξάλλου, σχετίζεται με τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας HLA-DR₄ και HLA-DQw₄. Έτσι, οι αυξημένες συγκεντρώσεις TNF-α στο πλάσμα ασθενών με μυοκαρδιοπάθειες πιθανολογείται εντόνως ότι σχετίζονται με το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας⁹¹. Το γεγονός όμως της ανεύρεσης υψηλής συχνότητας αντικαρδιακών αντισωμάτων σε πάσχοντες από υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, υποδεικνύει την ύπαρξη και πρόσθετου ανοσολογικού μηχανισμού στην παθογένεια της νόσου⁹².

Ιντερφερόνες

Οι ιντερφερόνες α και γ είναι πρωτεΐνες που παράγονται από τα λεμφοκύτταρα, τους ινοβλάστες, τα ενδοθηλιακά ή επιθηλιακά κύτταρα και τα μα-



κροφάγα στη διάρκεια της αρχικής φάσης μιας ιογενούς λοίμωξης, πριν ακόμη αρχίσει η παραγωγή του ειδικού αντισώματος. Η επαφή των κυττάρων με την ιντερφερόνη επάγει την από μέρους τους σύνθεση πρωτεϊνών, οι οποίες αναστέλλουν εκλεκτικά την παραγωγή ιικών πρωτεϊνών. Η ιντερφερόνη γ συμβάλλει έμμεσα στην αντιική ανοσία, διεγείροντας τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος^{77,80}. Αν και σήμερα έχουν ενταχθεί στις κυτοκίνες, υπάρχουν πολλά κενά στις γνώσεις μας γύρω από το συγκεκριμένο ρόλο τους στα καρδιολογικά νοσήματα όπως η μυοκαρδίτιδα ή οι μυοκαρδιοπάθειες⁹³. Αύξηση του τίτλου τους βρέθηκε στη μελέτη των Matsu-mori και συν. μόνο στο 7,7% των περιπτώσεων οξείας μυοκαρδίτιδας και στο 3,9% των ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, ενώ η ιντερφερόνη γ βρέθηκε αυξημένη μόνη της, στο 4,3% των περιπτώσεων διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας και στο 5,5% ασθενών με ασταθή στηθάγχη⁷⁷.

Τα σύγχρονα δεδομένα από εργαστηριακές και κλινικές μελέτες υποδηλώνουν την αντινεοπλασματική δράση της ιντερφερόνης γ (IFN-γ). Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά, η IFN-γ έχει όχι μόνο άμεση αντινεοπλασματική δράση στους όγκους αλλά και έμμεση δράση, με τις ανοσορρυθμιστικές ιδιότητές της, ενεργοποιώντας την κυτταροτοξική λειτουργία των μακροφάγων και των Τ-λεμφοκυττάρων και προκαλώντας άλλες κυτταρικές ανοσολογικές μεταβολές, όπως η διέγερση των κυττάρων φονέων (T-Killers) και η επαγωγή της έκφρασης των υποδοχέων των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας (HLA) και των υποδοχέων για το Fc τμήμα των ανοσοσφαιρινών^{94-96,102,111}.

Το αρχικό ενδιαφέρον για την χρήση της IFN-γ στην αντικαρκινική θεραπεία, ξεκίνησε από αναφορές για την αποτελεσματικότητά της εναντίον του μεταστατικού καρκίνου του νεφρού, μιας ιδιαίτερα σοβαρής νόσου για την οποία οι υπάρχουσες θεραπείες δεν προσφέρουν παρά ελάχιστες ελπίδες ίασης. Εκτοτε δημοσιεύθηκε μια μεγάλη σειρά εργασιών που τεκμηριώνουν την εμπλοκή της Ιντερφερόνης σε ποικιλία κακοήθων νοσημάτων, όπως στη λευχαιμία, στο ηπάτωμα, στους όγκους των ωοθηκών, στο μεσοθηλίωμα, και άλλους, ενώ ταυτόχρονα προτάθηκε η συνδυασμένη χορήγησή της με άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα στην καταπολέμηση αυτών των κακοηθειών, ή στην βελτίωση της πρόγνωσής τους⁹⁵⁻¹¹⁰.



Αντίδραση οξείας φάσεως στην Στεφανιαία Νόσο

Σήμερα είναι επιβεβαιωμένη τόσο η αύξηση του τίτλου της IL-1a, της IL-1b και του TNF-a στην οξεία μυοκαρδίτιδα, όσο και η αύξηση της συγκέντρωσης του TNF-a στη διατακτική και την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Οι υπάρχουσες μελέτες υποστηρίζουν ότι οι κυτοκίνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της μυοκαρδιακής βλάβης σ' αυτές τις νόσους. Ο ακριβής όμως μηχανισμός της δράσης τους δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί, παρά το γεγονός ότι αποτέλεσε αντικείμενο έντονης μελέτης ως σήμερα, ιδιαίτερα στην ογκολογία και την ανοσολογία.

Οι πρώτες και συχνά δειλές κλινικές εφαρμογές από τη χρήση των κυτοκινών και ιδιαίτερα της ιντερφερόνης, στην θεραπευτική των νεοπλασμάτων, ίσως υποδεικνύουν την ερευνητική κατεύθυνση σε τομείς της καρδιολογίας, όπου αν και η παθογενετική εμπλοκή των κυτοκινών είναι τεκμηριωμένη, η κλινική ή θεραπευτική αξία τους αγνοείται εντελώς από την προσιτή βιβλιογραφία.

Οι αυξημένες συγκεντρώσεις των κυτοκινών του πλάσματος σε διάφορες καρδιοπάθειες μπορεί να είναι απότοκες των εξής διεργασιών^{77-8,93,111}:

1. Εξακολουθούμενη ανοσοαπόκριση μετά από αρχική καρδιακή βλάβη.
2. Γενική αντίδραση προκαλούμενη από μια μη ειδική καρδιακή βλάβη.
3. Ανοσολογική αντίδραση ως αποτέλεσμα συστηματικών διαταραχών όπως ιστική υποξία ή οίδημα.
4. Ακολουθία νευροενδοκρινικής απάντησης στην καρδιακή δυσλειτουργία, όπως είναι η διέγερση του συμπαθητικού.

Είναι γνωστό, ότι το κοινό υποκείμενο κάθε κλινικής μορφής στεφανιαίας νόσου αποτελεί ο μηχανισμός της αθηρογένεσης και η συνεπαγόμενη ανάπτυξη αθηρωματώδους πλάκας.

Σύμφωνα με την υπόθεση αντιδράσεως στην βλάβη που ολοκληρωμένη διατυπώθηκε για πρώτη φορά από τον Ross⁷⁵ το 1986 και την υπόθεση της οξειδωτικής μετατροπής που διατυπώθηκε από τον Steinberg⁷⁶ το 1991, οι οποίες αλληλοσυμπληρώνονται και αποτελούν τις επικρατέστερες ως σήμερα, στην προσπάθεια ερμηνείας της παθοφυσιολογίας της στεφανιαίας νόσου, διάφοροι παράγοντες όπως υψηλή χοληστερόλη, τοξίνες, ιοί, ανο-



σολογικά αίτια και μηχανικές κακώσεις από υψηλή πίεση ή τοιχωματικό stress, αποτελούν τα αίτια που πυροδοτούν μια αλληλουχία γεγονότων με απώτερο αποτέλεσμα την ανάπτυξη της αθηρωματώδους πλάκας.

Αποτέλεσμα των διαταραχών αυτών είναι η παγίδευση λιποπρωτεϊνών στο αρτηριακό τοίχωμα και η εμφάνιση ειδικών συγκολλητικών πρωτεϊνών στην επιφάνεια του ενδοθηλίου. Στην συνέχεια τα μονοκύτταρα και τα T-λεμφοκύτταρα προσκολλώνται στις πρωτεΐνες αυτές και ακολούθως διαπερνούν το ενδοθήλιο, υπό την επίδραση αυξητικών ρυθμιστικών και χημειοτακτικών ουσιών που απελευθερώνονται από το προσβεβλημένο ενδοθήλιο, από τα προσκολλημένα σε αυτό λευκοκύτταρα και τα υποκείμενα λεία μυοκύτταρα. Στην πορεία τα λευκοκύτταρα εισέρχονται βαθύτερα κάτω από το ενδοθήλιο, όπου τα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε μακροφάγα, φαγοκυτταρώνουν λιπίδια και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Οι υποενδοθηλιακές συσσωρεύσεις αφρώδων κυττάρων μαζί με τα συνυπάρχοντα λεμφοκύτταρα, σχηματίζουν τις ονομαζόμενες λιπώδεις ραβδώσεις, που αποτελούν την αρχικά αναγνωριζόμενη ιστολογική οντότητα στεφανιαίας νόσου στον έσω αγγειακό χιτώνα.

Η κυτταρική συσσώρευση, η φαινοτυπική μετατροπή, η κυτταρική μετενάστευση, ο πολλαπλασιασμός και η υπερπαραγωγή εξωκυττάριου υλικού του συνδετικού ιστού, οδηγούν στην πιο ώριμη ιστολογική δομή της νόσου, που χαρακτηρίζεται ως ινώδης κάψα. Η μετατροπή των μονοκυττάρων σε μακροφάγα διευκολύνεται από τον M-CSF, ο οποίος εκλύεται από το ενδοθήλιο κατόπιν επίδρασης της οξειδωμένης μορφής της LDL χοληστερόλης. Η οξειδωμένη LDL χοληστερόλη μπορεί επίσης να διευκολύνει την είσοδο στοιχείων του αίματος στο αρτηριακό τοίχωμα, την προσκόλληση αιμοπεταλίων, να μειώνει την απάντηση των αρτηριών στην χάλαση που προκύπτει από την δράση του αγγειοχαλαρωτικού παράγοντα EDRF, καθώς και να διεγείρει την παραγωγή κυτταροσυγκολλητικών ενδοθηλιοεξάρτητων πρωτεϊνών, όπως το VCAM-1⁷⁷⁻⁷⁸.

Από την ως άνω συνοπτική περιγραφή των θεωριών Ross⁷⁵ και Steinberg⁷⁶, προκύπτει το συμπέρασμα ότι ανοσολογικά και βιοχημικά φαινόμενα εμπλέκονται στην δημιουργία αλλά και στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης και επομένως είναι λογικό να υποθέσουμε ότι θα υφίσταται βαθ-



μός διέγερσης των παραγόντων οξείας φάσεως και των κυτοκινών. Πράγματι αρκετοί ερευνητές έκτοτε προσπάθησαν να αποκαλύψουν την σχετική εμπλοκή της οξείας φάσεως στις κλινικά εκδηλούμενες μορφές της στεφανιαίας νόσου, κυρίως προσδιορίζοντας τα επίπεδα επιλεγμένων κυτοκινών ή παραγόντων οξείας φάσεως.

Στον πίνακα 2 περιγράφεται η πιό εμπειριστατωμένη βιβλιογραφική αναφορά της συμπεριφοράς των κυτοκινών, που δημοσιεύθηκε από τους Matsumori και συν⁷⁷ το 1994, όπου παρατηρούμε ερευνητική επικέντρωση στα επίπεδα κυτοκινών στο έμφραγμα του μυοκαρδίου και στην ασταθή στηθάγχη.

κυτοκίνες	οξεία μυοκαρδίτις	διαστατική μυοκαρδιο- πάθεια	υπερτροφική μυοκαρδιο- πάθεια	οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	ασταθής στηθάγχη	ιδιοπαθής υπέρταση
IL-1a	23,1%	4,3%	7,8%	0%	11,1%	0%
IL-1b	30,8%	0%	9,8%	0%	0%	0%
IL-2	7,7%	4,3%	13,7%	0%	0%	0%
IL-6	7,7%	4,3%	3,9%	0%	0%	0%
TNF-a	46,1%	30,4%	19,6%	11,1%	16,7%	0%
TNF-b	7,7%	4,3%	3,9%	0%	0%	0%
GMCSF	7,7%	4,3%	9,8%	11,1%	5,5%	8,3%
GCSF	46,1%	65,2%	58,8%	22,2%	44,4%	8,3%
MCSF*	2,5ng/ml	1,5ng/ml	1,9ng/ml	3,3ng/ml	2,4ng/ml	1,4ng/ml
Interf. α	7,7%	0%	3,9%	0%	0%	0%
interf. γ	7,7%	4,3%	3,9%	0%	5,5%	0%

*: φυσιολογικά <0,2ng/ml

Πίνακας 2

Συχνότητα ανίχνευσης αυξημένων κυτοκινών στο πλάσμα, με εξαίρεση τον M-CSF, όπου αναγράφονται οι μέσες τιμές ανά ομάδα⁷⁷

Επιλεκτική παρακολούθηση της συμπεριφοράς μερικών παραγόντων οξείας φάσεως και κυτοκινών, έχει παρουσιαστεί από αρκετούς συγγραφείς, με επικέντρωση στην CRP, το Ινωδογόνο και τις Ιντερλευκίνες 1 και



6. Από όσον είναι δυνατό να γνωρίζουμε όμως, υπάρχει μεγάλο βιβλιογραφικό κενό στην συστηματική και συγκριτική αξιολόγηση όλων των συνήθως υπολογιζόμενων παραγόντων οξείας φάσεως στις κλινικές μορφές της στεφανιαίας νόσου, καθώς και στους επεμβατικούς ή θεραπευτικούς χειρισμούς των στεφανιαίων ασθενών.

Ως γνωστόν στη σταθερή στηθάγχη δεν υφίσταται απόφραξη των στεφανιαίων αγγείων, στην ασταθή στηθάγχη υφίσταται ολιγόλεπτη απόφραξη ενώ στο έμφραγμα του μυοκαρδίου η απόφραξη διατηρείται για περισσότερο από 30 λεπτά, με επακόλουθο την εμφάνιση μυοκαρδιακής ισχαιμίας, και νεκρωτικής εκφύλισης των μυοϊνιδίων. Εξάλλου, γνωρίζουμε ότι κατά την διενέργεια αγγειοπλαστικής η προκαλούμενη επιλεκτική απόφραξη διατηρείται για λίγα δευτερόλεπτα.

Μέχρι σήμερα δεν έχει εκδηλωθεί ερευνητικό ενδιαφέρον για τη συγκριτική αξιολόγηση της συμπεριφοράς όλων των συνήθως προσδιοριζόμενων παραγόντων οξείας φάσεως σε αυτές τις τρεις διακεκριμένες καταστάσεις στεφανιαίας απόφραξης, και παρατηρείται βιβλιογραφικό κενό στην συγκριτική αξιολόγηση αυτών των συμπεριφορών μεταξύ τους ή εν συγκρίσει με το προφίλ των παραγόντων στην σταθερή στηθάγχη.

Η παρούσα εργασία μας έχει σκοπό να ερευνήσει την επίδραση του χρόνου στεφανιαίας απόφραξης στην διάρκεια της διέγερσης της αντίδρασης οξείας φάσεως και στο επίπεδο της προκαλούμενης διέγερσης καθώς επίσης να αξιολογήσει συγκριτικά τις όποιες ομοιότητες ή διαφορές που τυχόν υπάρξουν αναφορικά με τον χρόνο απόφραξης, που αντιστοιχούν σε διαφορετικά στεφανιαία σύνδρομα ή σε εξωγενείς θεραπευτικούς χειρισμούς, καθώς επίσης να ερευνήσει την όποια κλινική, διαγνωστική ή προγνωστική σημασία των όποιων συμπερασμάτων μας.



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Το υλικό της εργασίας μας είναι διπτό. Σε πρώτη φάση αξιολογήθηκε η συμπεριφορά των δεκατριών παραγόντων οξείας φάσεως στην σταθερή στηθάγχη και την αγγειοπλαστική των στεφανιαίων, στην οποία υφίσταται εξωγενής απόφραξη λίγων δευτερολέπτων και σε δεύτερο χρόνο προσδιορίσαμε την μεταβλητότητα αυτών των παραγόντων στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, δηλαδή την ασταθή στηθάγχη, όπου η ενδογενής στεφανιαία απόφραξη διαρκεί μερικά λεπτά και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, στο οποίο η απόφραξη ξεπερνάει τα τριάντα λεπτά και επιπλέκεται από νεκρωτικά φαινόμενα.

Στο πρώτο σκέλος της μελέτης εξετάσθηκαν δύο ομάδες από 20 ασθενείς, 52 ως 63 ετών. Η ομάδα Α περιέλαβε 16 άνδρες και 4 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε PTCA ενός αγγείου. Η ομάδα Β αποτελούνταν από 15 άνδρες και 5 γυναίκες που έπασχαν από στεφανιαία νόσο, αλλά εισήχθησαν για άλλο λόγο και όχι λόγω στηθαγχικού συνδρόμου. Οι ασθενείς αμφοτέρων των ομάδων ήταν σε σταθερή στηθάγχη σταδίου I ή II. Ολοι υποβλήθηκαν σε όσο το δυνατό πληρέστερο κλινικοεργαστηριακό έλεγχο, με αιματολογικές εξετάσεις, τίτλους αυτοαντισωμάτων, καρκινικούς δείκτες, υπερηχογραφήματα καρδιάς και λοιπών συμπαγών οργάνων, κ.ο.κ., προκειμένου να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο να πάσχουν από λοιμώξεις, φλεγμονές, νεοπλάσματα, αιμοπάθειες, κολλαγονώσεις, βαλβιδοπάθειες ή πρόσφατους τραυματισμούς.

Στους ασθενείς της ομάδας Α πραγματοποιήθηκαν αιμοληψίες τόσο κατά την πρώτη ημέρα νοσηλείας τους, κατά την οποία διενεργήθηκε η PTCA, όσο και κατά την τρίτη ημέρα μετά τη διενέργειά της. Δεν υποχρεώθηκαν σε αλλαγή της ήδη λαμβανομένης αγωγής, αλλά τους έγινε πρόσθετη χορήγηση ηπαρίνης στάγδην ενδοφλεβίως 25000 μονάδες κατά το πρώτο μετά την PTCA 24/ωρο, καθώς και πρόσθετη χορήγηση τικλοπιδίνης 500 mg ημερησίως από την πρώτη ημέρα μετά την PTCA και για ένα μήνα. Αιμοληψίες με την ίδια χρονική αντιστοιχία έγιναν και στους ασθενείς της ομάδας Β.

Η διερεύνηση περιέλαβε τις εξής πρωτεΐνες : C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), a-1 οξυγλυκοπρωτεΐνη (a-1 ox), a-1 αντιθρυψίνη (a-1 A), a-1 αντιχυμοθρυψίνη (a-1 X), αμυλοειδές A-1 του ορού (SAA), ινωδογόνο (Fi), απποσφαιρί-

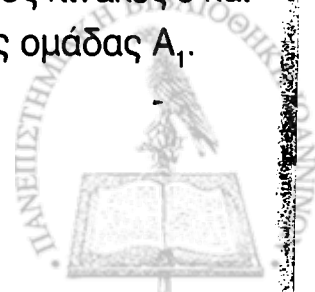


νες (Hr), σερουλοπλασμίνη (Cr), α_2 μακροσφαιρίνη (α_2 M), C_3 κλάσμα του συμπληρώματος (C_3), προλευκωματίνη (TBPA), λευκωματίνη (Alb) και τρανσφερίνη (Tf). Λόγω εργαστηριακής αδυναμίας, δεν μελετήθηκε ο αναστολέας της α -1 πρωτεΐνάσης (α -TPI). Ο προσδιορισμός των πρωτεϊνών έγινε ως εξής:

Η CRP με θολωσιμετρική μέθοδο και το αντιδραστήριο της Brehlinger, η α -1 οκ, με θολωσιμετρική μέθοδο και το αντιδραστήριο της Binding site, η α -1 A με θολωσιμετρική μέθοδο και το αντιδραστήριο της roche, η α -1 X με θολωσιμετρική μέθοδο και το αντιδραστήριο της Binding site, το ινωδογόνο με μέθοδο σχηματισμού θρόμβου και το αντιδραστήριο της Diagnostika stago, η Hr με θολωσιμετρική μέθοδο και το αντιδραστήριο της diasorin, η Cr με θολωσιμετρική μέθοδο και αντιδραστήριο της roch, η α_2 μακροσφαιρίνη με μέθοδο ανοσοδιάχυσης και αντιδραστήριο της Binding site, η λευκωματίνη με φωτομετρική μέθοδο και αντιδραστήριο της Biosystems, η Tf με θολωσιμετρική μέθοδο και αντιδραστήριο της raichem, η TBPA με θολωσιμετρική μέθοδο και αντιδραστήριο της diasorin, η C_3 με φωτομετρική μέθοδο και αντιδραστήριο της Diagam και το SAA με MCA analyser και αντιδραστήριο του οίκου Merieux.

Στη συνέχεια, οι ασθενείς της ομάδας A χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες, A_1 και A_2 , ανάλογα με το αν παρουσίασαν ή μη οξεία επιπλοκή, όπως διαχωρισμό και οξεία απόφραξη. Έτσι, την ομάδα A_2 συγκρότησαν 13 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ανεπίπλεκη PTCA, ενώ την ομάδα A_1 7 άτομα που παρουσίασαν επιπλοκή. Εξ αυτών μάλιστα οι 3 που παρουσίασαν οξεία απόφραξη αντιμετωπίστηκαν με ενδοστεφανιαία πρόσθεση (stent) τύπου Palmaz - Schatz. Στους 4 που παρουσίασαν διαχωρισμό χωρίς απόφραξη δεν κρίθηκε αναγκαία η εμφύτευση ενδοστεφανιαίας πρόσθεσης.

Σε όλους τους ασθενείς έγινε υπολογισμός τόσο των αρχικών πρωτεϊνικών τιμών της πρώτης ημέρας νοσηλείας, όσο και των τιμών στο τρίημερο που ακολούθησε και προσδιορίστηκαν οι μέσες αρχικές και τελικές τιμές, καθώς και τα εκατοστιαία ποσοστά αύξησης ή μείωσής τους σε σχέση με τις ανώτερες και κατώτερες φυσιολογικές τιμές ή τις τιμές αφετηρίας. Τα αποτελέσματά μας καταγράφονται αναλυτικά στους πίνακες 3 και 4. Το σύμβολο # του πίνακα 3 υποδεικνύει τα 7 άτομα της ομάδας A_1 .



pat.		CRP	a-1 ox	a-1 A	a-1 X	SAA	Fi	Hp	Cp	a ₂ M	C ₃	TBPA	Alb	Tf
1	1d	7,1	1,10	2,51	0,26	72	1,72	3,33	0,38	2,51	1,64	0,18	61,6	4,8
	3d	12,5	1,73	4,22	0,81	145	5,33	4,96	0,79	2,31	2,45	0,15	30,85	3,1
2	1d	8,2	0,18	1,14	0,23	26	2,97	3,27	0,44	2,67	1,2	0,43	70,56	4,2
	3d	14,7	1,78	4,14	0,91	183	5,21	4,71	0,82	2,82	2,20	0,17	28,7	1,7
3	1d	6,8	0,93	0,98	0,27	25	1,28	3,29	0,16	1,65	1,69	0,19	57,3	4,4
	3d	15,6	1,66	3,92	0,69	120	4,31	4,65	0,76	1,96	2,87	0,16	31,6	1,5
4	1d	7,8	0,43	1,18	0,30	47	1,49	2,87	0,15	2,83	1,89	0,33	59,6	4,5
	3d	14,1	1,71	4,23	0,78	104	4,08	5,76	0,78	1,13	2,37	0,16	30,7	1,6
5	1d	6,9	0,36	0,99	0,24	54	1,65	2,95	0,34	1,94	1,78	0,47	50,9	4,8
	3d	12,9	1,51	4,10	0,92	139	4,97	4,03	0,81	3,32	2,29	0,15	31,87	1,7
6	1d	10	0,87	1,83	0,39	23	1,58	0,57	0,14	1,27	1,84	0,29	55,67	3,8
	3d	13,6	1,67	3,93	0,80	147	5,01	4,42	0,78	2,88	2,49	0,20	30,45	1,9
7	1d	7,9	0,31	1,29	0,27	36	1,99	3,02	0,16	1,87	1,65	0,45	60,54	4,6
	3d	12,8	1,44	4,11	0,79	128	3,17	3,65	0,67	2,49	2,23	0,15	29,8	1,6
8	1d	8,3	0,94	1,05	0,29	27	1,67	0,87	0,39	2,67	1,58	0,20	47,21	4,5
	3d	13,1	1,80	4,01	0,79	115	4,28	4,78	0,63	1,59	2,01	0,14	28,9	1,7
9	1d	6,1	0,36	1,11	0,31	28	1,58	2,69	0,18	2,79	1,62	0,21	51,54	2,8
	3d	14,3	1,84	3,71	0,87	123	4,37	3,75	0,83	1,14	2,64	0,14	33,65	3,4
10	1d	7,8	0,53	1,72	0,46	70	1,53	3,41	0,14	1,59	1,44	0,22	57,32	4,3
	3d	13,1	1,52	2,71	0,81	129	3,96	4,36	0,90	3,01	2,39	0,19		1,7
11	1d	9,2	0,43	0,94	0,25	22	1,56	0,5	0,16	2,34	1,64	0,17	52,05	4,6
	3d	14,0	1,39	3,71	0,71	122	4,34	4,23	0,55	2,76	2,36	0,15	33,44	1,6
12	1d	7,6	0,39	0,98	0,39	25	1,9	3,34	0,17	2,66	1,70	0,20	57,33	2,9
	3d	13,3	1,77	3,83	0,84	127	4,97	4,57	0,68	3,0	2,21	0,17	32,21	1,8
13	1d	7,7	0,73	0,95	0,49	25	1,58	0,59	0,18	2,2	1,70	0,19	48,05	4,5
	3d	13,9	1,57	3,72	0,76	101	5,26	4,68	0,74	1,09	2,03	0,15	28,65	1,7
14	1d	7,1	0,31	1,16	0,23	37	1,68	2,59	0,19	1,97	1,49	0,22	50,77	4,0
	3d	17,1	1,55	4,41	0,96	154	5,39	6,04	0,97	3,26	2,89	0,13	29,8	1,6
15	1d	6,3	0,44	1,08	0,28	22	2,92	3,40	0,16	1,69	1,62	0,17	57,17	4,5
	3d	17,2	1,78	3,98	0,90	142	5,21	5,89	0,79	1,54	2,97	0,14	22,5	1,5
16	1d	7,4	0,64	1,20	0,26	43	1,60	3,12	0,15	1,15	1,63	0,15	53,25	4,3
	3d	16,3	1,68	4,25	0,81	136	4,78	4,71	0,69	2,81	2,77	0,13	25,55	1,6
17	1d	9,1	0,42	1,03	0,41	22	1,55	3,11	0,16	1,99	0,55	0,17	55,8	3,7
	3d	15,8	1,67	4,68	0,88	142	5,77	5,68	0,77	1,13	2,68	0,12	28,2	1,6



18	w	1d	8,6	0,34	1,13	0,34	47	1,60	2,57	0,15	1,96	1,59	0,18	57,3	4,5
	#	3d	18,1	1,73	4,88	0,81	151	4,86	5,21	0,80	3,28	2,76	0,14	29,8	1,7
19	w	1d	9,3	0,46	1,27	0,29	27	1,45	2,87	0,23	2,03	1,61	0,18	45,7	4,6
	#	3d	15,8	1,57	3,95	0,88	129	4,68	4,82	0,77	1,87	3,06	0,15	30,32	1,9
20	w	1d	5,6	0,42	1,00	0,19	66	1,67	2,43	0,16	2,67	1,77	0,20	55,94	2,8
	#	3d	15,9	1,79	4,38	0,79	140	5,45	4,07	0,87	1,34	2,69	0,11	28,98	1,7

Συντημήσεις :

1d: πρώτη ημέρα,

pat: αρίθμηση των ασθενών

3d: τρίτη ημέρα,

m : άνδρας

: ασθενείς της ομάδας A1,

w : γυναίκα

Πίνακας 3

Αναλυτική καταγραφή τιμών των παραμέτρων στους ασθενείς της ομάδας Α

pat		CRP	a-1 ox	a-1 A	a-1 X	SAA	Fi	Hp	Cp	a ₂ M	C ₃	TBPA	Alb	Tf
1	1d	6,48	0,94	1,44	0,28	73,4	2,02	3,87	1,00	2,11	0,70	0,18	59	4,1
	3d	7,46	1,26	1,68	0,38	88,8	3,12	4,08	1,09	2,33	1,03	0,29	55	3,8
2	1d	5,39	0,84	1,52	0,50	56,6	1,49	2,91	0,12	1,72	1,11	0,35	67	4,8
	3d	6,47	1,27	1,56	0,49	84,2	2,20	3,40	0,16	1,49	1,17	0,26	61	4,5
3	1d	5,46	0,83	1,84	0,36	67,6	3,39	4,05	0,12	1,54	1,45	0,39	64	3,9
	3d	6,34	0,99	2,38	0,42	91,4	3,44	4,29	0,10	1,59	1,59	0,37	58	3,7
4	1d	8,28	0,92	1,43	0,31	64,6	2,23	5,12	0,05	2,32	1,19	0,26	46	5,4
	3d	7,99	0,98	2,06	0,35	78,7	2,35	4,92	0,14	2,41	1,37	0,47	40	4,3
5	1d	4,97	0,74	1,37	0,34	53,2	1,37	2,72	0,13	2,47	0,57	0,20	51	5,2
	3d	6,12	1,49	1,69	0,41	65,2	2,06	3,04	0,22	3,12	0,94	0,36	39	4,9
6	1d	6,94	0,63	1,59	0,36	80,7	1,32	2,66	0,12	0,96	0,43	0,42	48	4,6
	3d	7,50	0,89	1,76	0,50	90,7	1,22	2,92	0,13	2,02	1,16	0,38	21	3,8
7	1d	5,47	0,76	1,38	0,52	67,8	1,17	3,11	0,11	2,04	1,17	0,31	29	2,9
	3d	6,36	0,97	1,89	0,49	79,1	1,23	3,33	0,19	1,89	1,46	0,44	34	3,4
8	1d	4,74	0,99	1,03	0,41	82,8	2,01	3,39	0,12	2,24	1,05	0,26	71	3,3
	3d	5,38	1,42	1,48	0,46	96,4	2,49	3,47	0,15	3,02	1,22	0,41	62	3,5
9	1d	8,96	0,82	0,95	0,42	81,9	1,07	2,58	0,08	1,91	1,03	0,37	63	4,2
	3d	8,48	1,15	1,27	0,58	95,2	1,74	0,96	0,11	2,17	1,24	0,42	52	3,3
10	1d	7,38	0,95	1,48	0,36	72,5	1,12	3,22	0,06	1,55	1,80	0,29	52	4,2
	3d	7,51	0,94	1,78	0,44	84,2	1,01	3,44	0,21	1,20	1,65	0,34	39	3,8
11	1d	6,89	0,42	1,67	0,40	84,2	3,12	3,08	0,85	1,88	1,90	0,32	42	6,1
	3d	7,62	0,84	1,79	0,57	91,5	3,12	3,29	0,75	1,54	2,01	0,37	37	5,5
12	1d	6,99	0,84	1,59	0,46	74,3	3,11	2,96	0,18	1,67	1,18	0,28	38	2,9
	3d	7,74	1,28	1,68	0,49	79,8	3,92	3,23	0,22	1,77	2,42	0,29	33	3,4



pat		CRP	a-1 ox	a-1 A	a-1 X	SAA	Fi	Hp	Cp	a ₂ M	C ₃	TBPA	Alb	Tf
13	1d	3.77	0.92	2.02	0.27	60.2	2.43	4.17	0.08	2.38	1.10	0.25	40	4.2
	3d	5.22	1.29	2.39	0.37	74.7	4.47	4.02	0.07	2.22	1.24	0.27	41	3.9
14	1d	4.39	0.88	1.41	0.50	51.3	1.01	2.54	0.08	1.39	1.26	0.19	53	3.7
	3d	6.12	0.95	1.62	0.64	50.3	1.00	2.57	0.12	1.54	1.37	0.31	55	3.2
15	1d	8.67	1.10	1.70	0.22	71.5	1.06	3.01	0.11	1.44	1.49	0.27	31	4.2
	3d	8.58	1.28	1.97	0.33	76.5	2.46	3.21	0.20	1.39	2.64	0.26	42	5.7
16	1d	5.68	1.01	1.55	0.30	60.7	3.02	2.21	0.10	1.24	1.40	0.38	59	3.3
	3d	6.02	1.36	1.98	0.37	82.8	3.32	2.51	0.13	0.94	1.55	0.37	57	2.9
17	1d	7.89	0.68	1.39	0.21	67.4	2.02	5.17	0.11	1.50	1.02	0.28	53	3.8
	3d	8.02	0.78	0.62	0.34	65.4	2.31	3.97	0.20	1.67	1.29	0.32	49	3.1
18	1d	6.28	1.40	1.62	0.33	61.9	1.34	2.48	0.15	2.23	2.08	0.22	63	5.1
	3d	6.30	1.39	1.68	0.46	79.9	2.07	3.42	0.09	2.40	2.18	0.29	55	4.8
19	1d	8.49	1.38	1.29	0.40	52.2	1.07	1.95	0.13	2.59	0.28	0.28	50	3.9
	3d	7.88	1.48	1.87	0.39	57.2	1.30	2.21	0.18	2.63	1.13	0.27	44	3.9
20	1d	5.48	0.92	1.86	0.32	72.6	2.04	3.20	0.10	3.02	1.19	0.20	41	4.6
	3d	8.21	0.98	1.97	0.36	97.8	3.19	3.32	0.14	2.86	1.34	0.31	46	4.2

Συντμήσεις όπως και στον πίνακα 3.

Πίνακας 4

Αναλυτική καταγραφή τιμών των παραμέτρων στους ασθενείς της ομάδας Β

Ως φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές ελήφθησαν οι εξής: CRP: <5 mg/l, a-1 ox: 0,5-1,30 και 0,4-1,2 g/l για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα, a-1 A: 1,2-3 g/l, a-1 X: 0,3-0,6 g/l, SAA: 30-80 iu/ml, Fi: 1,8-3,5 g/l, Hp: 0,5-3,2 g/l, Cp: 0,2-0,55 g/l, a₂ M: 1,2-2,7 και 1,4-3,2 g/l για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα, C₃: 0,66-1,5 g/l, TBPA: 0,23-0,45 g/l, Alb: 37-53 g/l και Tf: 2-4,3 g/l. Σε κάθε ομάδα υπολογίσαμε τη μέση αρχική τιμή των μελετούμενων παραγόντων και τη συγκρίναμε ως προς την αντίστοιχη μέση τιμή της τρίτης ημέρας, ενώ παράλληλα συγκρίναμε τόσο τις εκατοστιαίες μεταβολές των μέσων τιμών μεταξύ πρώτης και τρίτης ημέρας, όσο και τις αντίστοιχες μεταβολές ανάμεσα στις ομάδες Α και Β, καθώς και μεταξύ των ομάδων Α₁ και Α₂.

Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα καταγράφονται στους πίνακες 6 και 7, στους οποίους φαίνονται και τα αποτελέσματα της στατιστικής αξιολόγησης που προέκυψε με την εφαρμογή των δοκιμασιών άνοια και paired t-test.

Η δεύτερη φάση της μελέτης περιέλαβε 30 στεφανιαίους ασθενείς που εισήχθησαν διαδοχικά στην Κλινική λόγω οξέος προκάρδιου άλγους.



που κατά την αρχική κλινική και ηλεκτροκαρδιογραφική εξέταση εκτιμήθηκε ότι πρόκειται για επαπειλούμενο έμφραγμα ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή επεισόδιο ασταθούς στηθάγχης. Ασθενείς στους οποίους το προκάρδιο άλγος είχε εμφανιστεί άνω των δυό ωρών ή η ΗΚΓ/ική εικόνα ήταν συμβατή με υποξύ έμφραγμα ή των οποίων η αρχική ενζυμική διερεύνηση, σε συνδυασμό με την κλινική εκτίμηση, έθετε υπόνοια από μακρού προηγηθέντος εμφράγματος αποκλείστηκαν από την μελέτη, διότι σε αυτούς η όποια αρχικά εντοπιζόμενη αντίδραση οξείας φάσεως, δεν θα ήταν αρχόμενη αλλά ήδη εξελιγμένη και σε απροσδιόριστο στάδιο.

Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκαν αιμοληψίες τόσο κατά τον χρόνο εισαγωγής τους, όσο και κατά την τρίτη και έκτη ημέρα της νοσηλείας τους. Απαντες ήταν διεγνωσμένοι στεφανιαίοι ασθενείς και ελάμβαναν αγωγή που περιείχε β-αναστολείς, ασπιρίνη, νιτρώδη και ανταγωνιστές ασβεστίου.

Κατά την εισαγωγή δεν έγινε αλλαγή της αγωγής που ελάμβαναν, αλλά σε όλους χορηγήθηκε επιπροσθέτως ηπαρίνη στάγδην ενδοφλεβίως 25.000 μονάδες ανά 24/ωρο για δυό ημέρες, καθώς και ασπιρίνη 325 mg ημερησίως για όλο το διάστημα της νοσηλείας. Δέκα εξ αυτών που παρουσίασαν έμφραγμα του μυοκαρδίου πιστοποιούμενο από συμβατή ΗΚΓ/ική εικόνα και ενζυμική κίνηση, αποτέλεσαν την ομάδα Δ, ενώ οι υπόλοιποι 20 που σταθεροποιήθηκαν φαρμακευτικώς, χωρίς να παρουσιάσουν ΗΚΓ/ικές αλλαγές ή ενζυμικές κινήσεις συμβατές με έμφραγμα αποτέλεσαν την ομάδα Γ.

Οι πρωτεΐνες που υπολογίσαμε τόσο κατά την πρώτη ημέρα της εισαγωγής όσο και κατά την τρίτη και έκτη ημέρα της νοσηλείας ήταν οι ίδες που εξετάστηκαν και στην πρώτη φάση του κεφαλαίου. Από την μελέτη παραλήφθηκε ο a-TPI, λόγω εργαστηριακής αδυναμίας.

Ως φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές ελήφθησαν οι ίδιες όπως προαναφέρθηκαν. Για τον εργαστηριακό προσδιορισμό των πρωτεϊνών ακολουθήσαμε τις ίδιες μεθόδους και χρησιμοποιήσαμε τα ίδια αντιδραστήρια που αναφέρουμε στο πρώτο σκέλος του κεφαλαίου.

Σε κάθε ομάδα υπολογίσαμε τη μέση αρχική τιμή των μελετουμένων παραγόντων και τη συγκρίναμε ως προς τις αντίστοιχες μέσες τιμές της



τρίτης και έκτης ημέρας νοσηλείας, ενώ παράλληλα συγκρίναμε τις αντίστοιχες μεταβολές των μέσων τιμών μεταξύ των ομάδων Γ και Δ.

Στη συνέχεια χωρίσαμε τους ασθενείς της ομάδας Δ στις υποομάδες Δ₁ (τέσσερις ασθενείς που έλαβαν θρομβόλυση) και Δ₂ (έξι ασθενείς που δεν τους έγινε θρομβόλυση με t-PA) και συγκρίναμε τις αντίστοιχες μέσες τιμές των μελετουμένων παραγόντων, όπως και των μεταβολών τους. Το t-PA χορηγήθηκε αρχικά σε δόση bolus 15mg ακολουθούμενη από στάγδην έγχυση 0,75 mg/kg βάρους σώματος για 60 min, χωρίς να γίνεται υπέρβαση των 100mg συνολικά.

Στα άτομα της ομάδας Δ₁ που φέρουν τους αύξοντες αριθμούς 3, 11, 16 και 28 στον πίνακα 5, ο αρχικός υπολογισμός έγινε πριν την έναρξη θρομβολυτικής αγωγής.

Στατιστικά αξιολογήθηκαν με τη μέθοδο anova και το paired t-test, ενώ στις υποομάδες Δ₁ και Δ₂ ελήφθη υπόψιν ο μικρός αριθμός των ασθενών. Τα αποτελέσματα των μετρήσεών μας καταγράφονται στον πίνακα 5 που ακολουθεί.

pat - sex	day	CRP	a-1 ox	a-1 A	a-1 X	SAA	Fi	Hp	Cp	a ₂ M	C ₃	TBPA	Alb	Tf
1 W MI	1d	6,8	1,92	4,11	0,44	97	4,82	4,21	1,06	1,31	0,77	0,27	44	2,2
	3d	9,2	3,01	5,01	0,60	123	6,91	6,17	1,11	1,42	1,22	0,31	41	1,8
	6d	10,4	2,04	8,22	0,35	199	7,03	6,08	1,37	1,47	1,14	0,10	26	1,5
2 W	1d	5,7	1,47	3,82	0,51	91	3,52	3,91	0,98	2,40	1,60	0,33	39	4,2
	3d	7,9	1,36	6,02	0,46	198	4,44	6,06	1,22	1,32	1,55	0,28	36	3,7
	6d	7,2	2,02	6,10	0,49	160	3,81	5,37	0,59	2,23	1,47	0,29	28	3,3
3 M Θ MI	1d	6,7	1,35	4,27	0,33	99	3,67	3,73	0,62	3,03	1,72	0,46	51	4,6
	3d	9,5	2,20	5,93	0,39	341	5,82	4,59	0,77	2,56	1,48	0,31	52	4,1
	6d	10,8	2,61	6,89	0,43	103	6,04	7,03	0,98	2,49	1,50	0,21	30	3,2
4 M	1d	4,2	0,92	1,37	0,48	120	3,51	2,77	0,59	1,37	1,42	0,51	48	3,7
	3d	7,8	1,32	2,18	0,52	183	4,39	4,28	0,66	1,46	1,57	0,49	44	3,3
	6d	5,2	1,42	2,11	0,45	76	3,83	4,76	0,73	1,92	1,03	0,32	36	2,7
5 M MI	1d	8,8	1,71	2,53	0,50	111	4,13	3,22	0,49	2,22	0,85	0,41	56	2,8
	3d	12,1	3,02	3,32	0,53	432	6,00	5,71	0,83	3,06	0,97	0,39	41	2,5
	6d	14,8	2,63	6,94	0,57	226	6,19	6,63	1,23	2,58	1,14	0,15	28	2,0
6 W	1d	7,2	0,85	1,48	0,32	80	3,01	2,57	0,51	1,28	1,33	0,37	33	2,6
	3d	13,4	1,30	3,39	0,31	89	4,22	3,88	0,77	1,55	20	0,28	27	2,2
	6d	9,5	1,09	4,02	0,38	97	4,23	3,42	0,92	1,48	1,27	0,26	33	1,7



pat - sex	day	CRP	a-1 ox	a-1 A	a-1 X	SAA	Fi	Hp	Cp	a ₂ M	C ₃	TBPA	Alb	Tf
7 W	1d	4,2	0,92	2,04	0,40	77	2,59	3,00	0,39	2,73	1,69	0,61	40	4,3
	3d	7,3	1,96	4,43	0,47	106	3,88	4,99	0,68	2,09	0,77	0,55	31	4,4
	6d	9,0	1,27	3,08	0,39	86	3,16	3,68	0,88	2,44	0,99	0,42	49	3,6
8 M	1d	5,2	1,36	3,69	0,53	89	3,09	3,29	0,71	1,28	1,14	0,45	46	3,8
	3d	9,1	1,94	5,07	0,58	127	4,24	3,37	0,82	2,04	1,32	0,47	40	3,5
	6d	7,8	1,72	4,77	0,62	109	3,09	3,09	1,07	1,39	1,48	0,36	38	2,6
9 M	1d	5,3	1,55	2,16	0,54	66	3,65	2,92	0,79	1,44	1,53	0,58	38	2,5
	3d	7,7	2,02	3,84	0,34	192	4,80	4,16	0,95	1,57	1,31	0,40	35	2,2
	6d	6,7	1,70	4,00	0,39	79	4,76	3,87	1,15	1,30	1,09	0,39	25	2,9
10 M	1d	7,2	0,57	3,77	0,59	55	4,13	3,52	0,45	1,51	0,75	0,39	51	2,9
	3d	13,2	1,60	3,47	0,66	201	4,31	3,97	0,71	1,74	0,96	0,32	42	2,1
	6d	10,4	1,12	4,02	0,60	161	5,3	3,79	0,88	1,21	1,20	0,42	34	3,8
11 M ⊖ MI	1d	5,9	1,44	4,11	0,30	103	2,86	3,86	0,83	1,49	1,35	0,21	50	3,2
	3d	8,3	1,96	4,63	0,42	338	4,77	5,22	1,21	2,02	1,08	0,33	4	2,4
	6d	8,5	1,80	7,89	0,41	226	5,30	7,13	1,34	2,08	1,13	0,11	31	1,8
12 W	1d	6,6	0,98	2,12	0,54	93	3,03	4,04	0,59	3,15	1,64	0,47	49	2,3
	3d	9,1	1,66	2,37	0,56	188	4,29	4,93	0,87	2,76	1,43	0,35	41	2,2
	6d	8,8	1,37	3,29	0,45	153	4,48	4,32	1,13	2,96	1,52	0,27	38	1,6
13 M	1d	4,1	1,72	1,62	0,36	83	4,88	4,23	0,61	3,20	1,68	0,32	37	4,1
	3d	10,2	2,04	2,46	0,40	226	5,03	5,37	0,77	3,05	1,53	0,29	33	3,6
	6d	8,3	1,82	3,20	0,55	140	5,06	4,02	0,71	2,88	1,40	0,36	47	3,4
14 W MI	1d	4,2	1,81	2,49	0,46	88	3,44	4,63	0,70	1,36	1,27	0,29	45	4,3
	3d	8,7	2,82	4,06	0,37	417	5,82	5,55	0,91	1,49	1,38	0,27	43	3,5
	6d	10,1	2,48	5,58	0,42	197	6,01	6,17	1,08	1,56	1,49	0,20	30	2,0
15 M	1d	3,7	0,95	2,26	0,64	81	4,02	2,75	0,66	2,02	1,43	0,25	42	3,0
	3d	6,9	1,59	3,03	0,58	207	4,22	3,78	0,82	2,39	1,58	0,23	40	3,1
	6d	5,3	1,06	4,07	0,62	96	3,85	4,26	0,90	2,47	1,12	0,28	39	2,5
16 M ⊖ MI	1d	9,1	1,62	2,29	0,39	93	4,22	2,95	0,89	2,11	0,87	0,5	51	2,4
	3d	11,2	3,02	2,73	0,33	308	4,68	5,37	1,04	2,32	1,05	0,44	40	2,2
	6d	13,7	2,66	5,33	0,29	217	5,53	5,21	1,25	2,18	0,94	0,21	25	1,2
17 W	1d	5,8	1,03	1,10	0,57	104	4,49	2,92	0,51	1,38	1,35	0,45	38	3,2
	3d	11,4	1,75	2,39	0,46	217	5,12	3,98	0,80	1,44	1,25	0,41	31	2,9
	6d	9,3	1,50	2,86	0,49	58	5,97	4,17	0,52	1,91	1,20	0,48	46	3,5
18 M	1d	9,1	1,44	2,80	0,60	63	2,74	3,87	0,55	3,02	2,13	0,30	48	3,3
	3d	11,2	2,23	3,52	0,55	191	4,09	4,76	0,86	2,66	1,89	0,26	42	2,9
	6d	10,9	1,98	3,03	0,59	79	4,81	4,69	1,10	2,51	1,76	0,39	34	3,9
19 M MI	1d	7,5	1,37	1,57	0,41	109	4,03	3,30	0,72	1,32	1,59	0,29	54	4,0
	3d	10,9	2,94	1,79	0,49	227	4,84	6,04	0,93	1,34	1,43	0,20	48	4,1
	6d	14,1	1,90	4,86	0,52	215	6,12	5,89	2,08	1,47	1,28	0,16	36	2,8
20 M	1d	6,3	0,66	1,74	0,34	89	2,06	3,77	0,86	2,43	1,20	0,48	36	2,1
	3d	9,1	1,51	1,69	0,41	214	4,53	5,21	1,05	2,21	0,98	0,40	32	2,2
	6d	7,2	1,28	2,81	0,38	109	4,86	5,79	0,93	2,58	0,86	0,38	28	3,8



21 M	1d	5,2	0,74	3,22	0,50	99	3,20	3,56	0,82	1,79	0,67	0,33	39	3,6
	3d	8,9	1,33	3,84	0,55	148	3,90	4,06	0,80	1,96	0,89	0,27	41	3,6
	6d	8,2	1,23	3,05	0,47	79	4,25	4,64	0,91	2,01	1,10	0,44	29	2,7
22 M	1d	9,3	1,04	3,92	0,38	113	4,04	2,97	0,51	3,13	1,24	0,46	52	3,9
	3d	11,4	1,66	4,24	0,43	224	5,20	4,63	0,68	1,87	1,45	0,41	48	3,5
	6d	9,4	1,12	4,02	0,47	132	5,86	3,81	0,87	2,69	1,39	0,51	37	4,2
23 W	1d	7,9	1,22	3,08	0,29	71	4,39	4,27	0,74	2,23	1,70	0,42	36	2,6
	3d	10,6	1,78	3,91	0,33	193	4,86	5,63	0,90	2,36	1,57	0,45	33	2,3
	6d	6,2	1,17	4,70	0,39	164	6,36	5,26	0,79	2,42	1,62	0,38	41	2,8
24 M MI	1d	7,7	2,30	2,59	0,53	69	3,3	3,74	0,46	1,72	0,79	0,36	48	2,9
	3d	15,2	3,03	4,18	0,50	105	4,03	6,03	0,92	2,19	1,07	0,31	42	2,2
	6d	8,4	2,24	5,07	0,46	182	4,81	6,17	1,23	1,90	1,18	0,13	32	1,3
25 M	1d	6,9	1,21	2,90	0,32	59	2,49	2,83	0,72	3,11	1,36	0,26	41	3,5
	3d	9,5	1,62	3,75	0,40	194	4,10	4,97	0,64	2,94	1,45	0,32	40	3,3
	6d	7,6	1,32	3,93	0,38	118	4,81	4,04	0,80	2,78	1,69	0,48	39	3,5
26 M	1d	9,1	1,33	3,81	0,57	91	3,66	3,53	0,49	1,39	0,82	0,37	53	2,7
	3d	10,9	1,59	4,04	0,48	218	3,21	3,84	0,74	1,55	0,63	0,29	48	2,6
	6d	8,4	1,27	4,33	0,59	103	4,80	3,97	0,81	1,27	0,52	0,38	46	2,9
27 M	1d	7,8	1,49	2,63	0,34	101	1,95	3,76	0,80	2,94	1,39	0,43	39	2,0
	3d	10,1	2,02	3,07	0,38	124	4,09	4,44	0,89	2,56	1,15	0,35	37	2,1
	6d	8,2	1,68	4,12	0,43	92	3,66	4,06	1,06	2,67	1,20	0,28	48	2,6
28 W Θ MI	1d	8,2	0,91	3,53	0,47	92	2,84	3,00	0,79	3,21	0,96	0,28	46	3,1
	3d	11,3	2,66	4,67	0,54	137	3,29	5,06	1,22	3,3	0,77	0,29	42	2,7
	6d	10,2	2,05	5,92	0,59	122	4,87	4,98	1,39	3,28	0,66	0,15	29	1,1
29 M	1d	7,6	1,12	2,23	0,57	42	3,33	3,71	0,57	2,87	1,64	0,49	38	3,4
	3d	9,7	1,97	4,41	0,62	174	4,02	4,27	1,01	2,46	2,2	0,38	39	3,1
	6d	8,3	1,83	4,03	0,64	105	4,67	4,44	0,70	2,76	1,78	0,49	50	2,2
30 W MI	1d	6,6	1,27	3,12	0,45	87	3,41	4,01	1,12	1,49	1,78	0,52	49	3,7
	3d	14,6	2,02	4,76	0,48	233	4,77	5,07	1,39	1,40	1,65	0,44	46	3,5
	6d	7,9	1,74	5,95	0,40	173	5,49	5,22	1,96	1,22	2,3	0,24	31	0,9

Συντμήσεις:

1d: πρώτη ημέρα

3d: τρίτη ημέρα

6d: έκτη ημέρα

MI: οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (ασθενείς ομάδας Δ)

pat: αρίθμηση των ασθενών

M: άνδρας

W: γυναίκα

Θ: Θρομβολυθέντες (ασθενείς υποομάδας Δ₁)

Πίνακας 5

Πρωτείνες οξείας φάσεως προσδιοριζόμενες κατά την πορεία οξέος στεφανιαίου συνδρόμου



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι μέσες τιμές των πρωτεϊνών, όπως καταδεικνύεται και στον πίνακα 6, δεν παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες Α και Β κατά την εισαγωγή των ασθενών. Στην ομάδα των μαρτύρων Β (σταθερή στηθάγχη), δεν διαπιστώθηκαν αξιόλογες μεταβολές των πρωτεϊνικών επιπέδων από την πρώτη έως την τρίτη ημέρα, ούτε και απόκλιση από τα φυσιολογικά επίπεδα, τόσο στην αρχική όσο και στην επαναληπτική εξέταση, όπως παρουσιάζονται στον πίνακα 6.

Από το πρώτο έως το τρίτο όμως 24/ωρο, οι μέσες τιμές των μελετούμενων παραγόντων παρουσίασαν διαφορετική πορεία σε κάθε ομάδα, σύμφωνα με τον πίνακα 6, στον οποίο καταγράφονται οι αρχικές τιμές αμέσως μετά την ολοκλήρωση της PTCA και οι τελικές μέσες τιμές:

πρωτεΐνες	ομάδα Α	ομάδα Β	στατιστική σημαντικότητας
CRP	1 day : 7,74 3 day : 13,92 (+79,8%) p<0,001	1 day : 6,43 3 day : 7,06 (+9,79%) p:NS	(-20,3%) p:NS (-97,1%) p<0,001
a-1 ox	1 day : 0,59 3 day : 1,65 (+179,6%) p<0,001	1 day : 0,89 3 day : 1,15 (+ 29,5%) p:NS	(-35,5%) p:NS (-43,4%) p<0,01
a-1 A	1 day : 1,22 3 day : 4,04 (+231,1%) p<0,001	1 day : 1,50 3 day : 1,80 (+20%) p:NS	(+22,9%) p:NS (-55,4%) p<0,001
a-1 X	1 day : 0,31 3 day : 0,82 (+164,5%) p<0,001	1 day : 0,36 3 day : 0,44 (22,2%) p:NS	(+16,1%) p:NS (-46,3%) p<0,005
SAA	1 day : 37,2 3 day : 133,8 (+259,6%) p<0,001	1 day : 67,8 3 day : 80,4 (+18,5%) p:NS	(+82,2%) p<0,01 (-39,9%) p<0,01
Fi	1 day : 1,74 3 day : 4,77 (+174,1%) p<0,001	1 day : 1,87 3 day : 2,4 (+28,3%) p:NS	(+7,4%) p:NS (-49,6%) p<0,001
Hp	1 day : 2,53 3 day : 4,74 (+87,3%) p<0,001	1 day : 3,22 3 day : 3,28 (+1,86%) p:NS	(-27,2%) p:NS (-30,8%) p<0,05



πρωτεΐνες	ομάδα Α	ομάδα Β	στατιστική σημαντικότητας
C _p	1 day : 0,21 3 day : 0,77 (+266,6%) p<0,001	1 day : 0,19 3 day : 0,23 (+21%) p:NS	(-9,5%) p:NS (-70,1%) p<0,01
a ₂ M	1 day : 2,12 3 day : 2,23 (+5,1%) p:NS	1 day : 1,91 3 day : 2,01 (+5,2%) p:NS	(-9,9%) p:NS (-9,8%) p:NS
C ₃	1 day : 1,58 3 day : 2,51 (+58,8%) p<0,005	1 day : 1,17 3 day : 1,50 (+28,2%) p:NS	(-25,9%) p:NS (-40,2%) p<0,05
TBPA	1 day : 0,24 3 day : 0,15 (-37,5%) p<0,005	1 day : 0,28 3 day : 0,34 (+21,4%) p:NS	(+16,6%) p:NS (+126,6%) p<0,001
Alb	1 day : 55,2 3 day : 29,9 (-45,8%) p<0,005	1 day : 51 3 day : 46 (-9,8%) p:NS	(-7,6%) p:NS (+53,8%) p<0,001
Tl	1 day : 4,16 3 day : 1,83 (-56%) p<0,001	1 day : 4,22 3 day : 3,98 (-5,6%) p:NS	(+1,4%) p:NS (+117,4%) p<0,001

Πίνακας 6

Καταγραφή των μέσων τιμών των συγκεντρώσεων των μελετουμένων παραγόντων στις ομάδες Α και Β κατά την πρώτη και τρίτη ημέρα νοσηλείας

Εξ άλλου, οι μέσες τιμές των μελετουμένων παραμέτρων των υποομάδων Α₁ και Α₂ όπως προκύπτουν από τον πίνακα 3, στο πρώτο και τρίτο 24/ωρο μετά την PTCA, αναφέρονται στον πίνακα 7 που ακολουθεί.

πρωτεΐνες	ομάδα A ₁	ομάδα A ₂	στατιστική σημαντικότητα
CRP	1 day : 7,62 3 day : 16,6 (+117,8%) p<0,001	1 day : 7,8 3 day : 13,68 (+74,3%) p<0,001	p:NS p:NS
a-1 ox	1 day : 0,43 3 day : 1,68 (+290,6%) p<0,001	1 day : 0,58 3 day : 1,64 (+182,7%) p<0,001	p:NS p:NS
a-1 A	1 day : 1,12 3 day : 4,35 (+288,3%) p<0,001	1 day : 1,28 3 day : 3,87 (+202,3%) p<0,001	p:NS p:NS
a-1 X	1 day : 0,29 3 day : 0,86 (+207,1%) p<0,001	1 day : 0,32 3 day : 0,81 (+153,1%) p<0,001	p:NS p:NS
SAA	1 day : 37,71 3 day : 142 (+276,5%) p<0,001	1 day : 36,92 3 day : 129,46 (+250,6%) p<0,001	p:NS p:NS
Fi	1 day : 1,78 3 day : 5,16 (+189,8%) p<0,001	1 day : 1,73 3 day : 4,55 (+163%) p<0,001	p:NS p:NS
Hp	1 day : 2,87 3 day : 5,20 (+81,1%) p<0,001	1 day : 2,36 3 day : 4,50 (+90,6%) p<0,001	p:NS p:NS
Cp	1 day : 0,17 3 day : 0,81 (+370,5%) p<0,001	1 day : 0,23 3 day : 0,75 (+226%) p<0,001	p:NS p:NS



πρωτεΐνες	ομάδα A ₁	ομάδα A ₂	στατιστική σημαντικότητας
a ₂ M	1 day : 1,92 3 day : 2,18 (+13,5%) p:NS	1 day : 2,23 3 day : 2,27 (+1,8%) p:NS	p:NS p:NS
C ₃	1 day : 1,47 3 day : 2,83 (+92,5%) p<0,001	1 day : 1,64 3 day : 2,35 (+43,3%) p<0,001	p:NS p:NS
TBPA	1 day : 0,18 3 day : 0,13 (-27,7%) p<0,01	1 day : 0,27 3 day : 0,16 (-40,7%) p<0,01	p:NS p:NS
Alb	1 day : 53,70 3 day : 27,28 (-49,2%) p<0,001	1 day : 56,16 3 day : 31,06 (-44,7%) p<0,001	p:NS p:NS
Tf	1 day : 4,05 3 day : 1,66 (-59,0%) p<0,001	1 day : 4,20 3 day : 1,92 (-54,2%) p<0,001	p:NS p:NS

Πίνακας 7

Καταγραφή των μέσων τιμών των συγκεντρώσεων των μελετούμενων πρωτεϊνών στις δύο υποομάδες A₁ και A₂ κατά το πρώτο και τρίτο 24/ωρο μετά την PTCA

Όπως εμφανίζεται από τους πίνακες 6 και 7, στο τριήμερο μετά την P-TCA επέρχεται αύξηση των επιπέδων των πρωτεϊνών CRP, a-1 οx, SAA, a-1 A, a-1 X, Fi, Hp, Cr και C₃, σε ποσοστό από 58,8% ως 266,6% σε σχέση με τα επίπεδα εισόδου. Ακόμη, διαπιστώνεται μείωση των επιπέδων Alb, Tf και TBPA της τάξεως του 37,5% ως 56%, καθώς και ασήμαντες μεταβολές στα επίπεδα της a₂ M σε σχέση με τις τιμές εισόδου.

Η παρουσία διαχωρισμού και οξείας απόφραξης, όπως υποδεικνύουν τα αποτελέσματα της μελέτης μας που παρουσιάζονται στον πίνακα 7 και αντιστοιχούν στην υποομάδα A₁, φαίνεται ότι σχετίζεται με εντονότερες μεταβολές στις πρωτεΐνες οξείας φάσεως και συγκεκριμένα με μεγάλού-



τερη αύξηση της CRP, της a-1 ox, της a-1 A, της a-1 X, του SAA και της C₃ καθώς και με εντονότερη πτώση της TBPI, αλλά οι μεταβολές αυτές δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

Επίσης, η Hρ παρουσιάζει μεγαλύτερη αύξηση και η Alb με την Tf μικρότερη πτώση στην ομάδα A₂, αλλά οι διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

Οι μέσες τιμές των πρωτεϊνών κατά την εισαγωγή των ασθενών με ασταθές στεφανιαίο σύνδρομο, την τρίτη και έκτη ημέρα νοσηλείας, παρουσιάζονται στον πίνακα 8 που ακολουθεί, όπου παρουσιάζεται και η στατιστική αξιολόγηση των παρατηρούμενων μεταβολών.

πρωτεΐνες	ομάδα Γ	ομάδα Δ	στατιστ. σημαν/της p
CRP	1d: 6,42 (28,4% φτ) p/φτ < 0,05 3d: 9,77 (52,1% τα) p/τα < 0,005 6d: 8,09 (26% τα) p3/1 ≤ 0,05, p6/1: NS	1d: 7,15 (43% φτ) p/φτ < 0,005 3d: 11,10 (55,2% τα) p/φτ < 0,001 6d: 10,89 (52,3% τα) p3/1: NS, p6/1: NS	NS NS <0,001
a-1 ox	1d: 1,12 (εφτ) 3d: 1,71 (52,6% τα) 6d: 1,44% (28,5% τα) p3/1 < 0,001, p6/1 < 0,05	1d: 1,57 (2,7% φτ) 3d: 2,67 (70% τα) 6d: 2,21 (41,8% τα) p3/1 < 0,001, p6/1 < 0,001	NS NS <0,05
a-1 A	1d: 2,58 (εφτ) 3d: 3,55 (37,5% τα) 6d: 3,77 (46,1% τα) p3/1 < 0,1, p6/1 < 0,01	1d: 3,06 (εφτ) 3d: 4,11 (37% τα) 6d: 6,26 (104% τα) p3/1 < 0,05, p6/1 < 0,001	NS NS <0,001
a-1 X	1d: 0,46 (εφτ) 3d: 0,47 (εφτ) 6d: 0,48 (εφτ) p3/1: NS, p6/1: NS	1d: 0,43 (εφτ) 3d: 0,46 (6% τα) 6d: 0,44 (2% τα) p3/1: NS, p6/1: NS	NS NS NS
SAA	1d: 83,3 (4,1% φτ) 3d: 159,4% (91,3% τα) 6d: 109,8% 31,8% τα) p3/1 < 0,001, p6/1 < 0,05	1d: 95 (εφτ) 3d: 266 (180% τα) 6d: 186 (95,7% τα) p3/1 < 0,001, p6/1 < 0,001	NS <0,001 <0,001
Fi	1d: 3,38 (εφτ) 3d: 4,34 (28,4% τα) 6d: 4,58 (35,5% τα) p3/1 < 0,5, p6/1 < 0,5	1d: 3,67 (4,8% φτ) 3d: 5,09 (38,7% τα) 6d: 5,74 (56,4% τα) p3/1 < 0,001, p6/1 < 0,001	NS <0,1 <0,001



πρωτείνες	ομάδα Γ	ομάδα Δ	στατιστ. σημαν/της
Hp	1d: 3,40 (6,2% φτ) 3d: 4,52 (32,9% τα) 6d: 4,27 (25,5% τα) p3/1<0,1, p6/1<0,1	1d: 3,66 (14,3% φτ) 3d: 5,48 (49,1% τα) 6d: 5,65 (54,3% τα) p3/1<0,05, p6/1<0,001	NS NS <0,001
Cp	1d: 0,64 (16,3% φτ) 3d: 0,83 (29,6% τα) 6d: 0,87 (35,8% τα) p3/1<0,1, p6/1<0,05	1d: 0,76 (38,1% φτ) 3d: 1,03 (35,5% τα) 6d: 1,39 (82,9% τα) p3/1:NS, p6/1<0,001	<0,1 NS <0,001
a2 M	1d: 2,23 (εφτ) 3d: 2,09 (εφτ), (-6,2% τα) 6d: 2,19 (εφτ), (-1,8% τα) p3/1:NS, p6/1:NS	1d: 1,92 (εφτ) 3d: 2,11 (εφτ) (9,8% τα) 6d: 2,02 (εφτ) (5,2% τα) p3/1:NS, p6/1:NS	NS NS NS
C3	1d: 1,38 (εφτ) 3d: 1,33 (εφτ) (-3,6% τα) 6d: 1,2 (εφτ) (-12% τα) p3/1:NS, p6/1:NS	1d: 1,19 (εφτ) 3d: 1,21 (εφτ) (1,6% τα) 6d: 1,27 (εφτ) (6,6 τα) p3/1:NS, p6/1:NS	NS NS NS
TBPA	1d: 0,42 (εφτ) 3d: 0,36 (-14,2% τα) 6d: 0,33 (-9,5% τα) p3/1:NS, p6/1:NS	1d: 0,36 (εφτ) 3d: 0,33 (εφτ) (-8,3% τα) 6d: 0,16 (-55,5% τα) p3/1:NS, p6/1<0,001	NS NS <0,001
Alb	1d: 42,1 (εφτ) 3d: 38,0 (-9,2% τα) 6d: 38,2 (-9,1% τα) p3/1:NS, p6/1:NS	1d: 49,4 (εφτ) 3d: 43,8 (εφτ) (-11,3% τα) 6d: 29,8 (-49,45 τα) p3/1:NS, p6/1<0,001	NS NS <0,001
Tf	1d: 3,18 (εφτ) 3d: 2,95 (εφτ) (-7,2% τα) 6d: 3,01 (εφτ) (-5,3% τα) p3/1:NS, p6/1:NS	1d: 3,31 (εφτ) 3d: 2,87 (εφτ) (-13,2% τα) 6d: 1,77 (-46,55 τα) p3/1:NS, p6/1<0,001	NS NS <0,001

Συντμήσεις:

1d: πρώτη ημέρα

3d: τρίτη ημέρα

6d: έκτη ημέρα εφτ: εντός φυσιολογικών τιμών

τα: σε σχέση με την τιμή αφετηρίας (την αρχικώς μετρούμενη)

φτ: σε σχέση με την ανώτερη φυσιολογική τιμή

Πίνακας 8

Μέσες τιμές και μεταβολές των μέσων τιμών των παραγόντων οξείας φάσεως, στην Ασταθή Στηθάγχη και το Εμφραγμα του Μυοκαρδίου



Οι μέσες τιμές των πρωτεϊνών στα άτομα των υποομάδων Δ₁ και Δ₂ που αφορούν τους θρομβολυθέντες και μη θρομβολυθέντες εμφραγματίες αντιστοιχώς, παρουσιάζονται στον πίνακα 9 που ακολουθεί, όπου παρουσιάζεται και η στατιστική αξιολόγηση των παρατηρούμενων μεταβολών, αφού ελήφθη υπόψιν ο μικρός αριθμός ασθενών.

πρωτεΐνες	ομάδα Δ ₁	ομάδα Δ ₂	στατιστική σημαντικότητας p
CRP	1d:7,47 3d:10,07 (34,8%) 6d:10,8 (44,5%)	1d:6,93 3d:11,78 (69,9%) 6d:10,95 (58,0%)	<0,5 NS
a-1 ox	1d:1,33 3d:2,46 (84,9%) 6d:2,28 (71,4%)	1d:1,73 3d:2,80 (61,8%) 6d:2,17 (25,4%)	NS <0,5
a-1 A	1d:3,55 3d:4,49 (26,4%) 6d:6,50 (83,1%)	1d:2,73 3d:3,85 (41%) 6d:6,10 (120%)	NS <0,1
a-1 X	1d:0,37 3d:0,42 (13,5%) 6d: 0,43 (16,2%)	1d:0,46 3d:0,49 (6,5%) 6d:0,45 (-2,1%)	NS NS
SAA	1d:96,7 3d:281 (190,6%) 6d: 167 (73%)	1d:93,5 3d:256,1 (174%) 6d:198,6 (112%)	NS NS
Fi	1d:3,39 3d:4,64 (36,8%) 6d: 5,43 (60,1%)	1d:3,85 3d:5,39 (40%) 6d:5,94 (54,2%)	NS NS
HP	1d:3,38 3d:5,06 (49,7%) 6d: 6,08 (79,8%)	1d:3,85 3d:5,76 (49,6%) 6d:6,02 (56,3%)	NS NS



πρωτεΐνες	ομάδα Δ ₁	ομάδα Δ ₂	στατιστική σημαντικότητας p
Cp	1d:0,78 3d:1,06 (35,8%) 6d:1,24 (58,9%)	1d:0,75 3d:1,01 (34,6%) 6d:1,49 (89,3%)	NS NS
a ₂ M	1d:2,46 3d:2,55 (3,6%) 6d: 2,50 (1,6%)	1d:1,57 3d:1,81 (15,2%) 6d:1,70 (8,2%)	NS NS
C ₃	1d:1,22 3d:1,09 (-10,6%) 6d:1,05 (-13,9%)	1d:1,17 3d:1,28 (9,4%) 6d:1,42 (21%)	NS <0,1
TBPA	1d:0,36 3d:0,34 (-5,5%) 6d:0,17 (-52,7%)	1d:0,35 3d:0,32 (-8,5%) 6d:0,16 (-54,2%)	NS NS
Alb	1d:49,5 3d:44,2 (-10,7%) 6d: 28,7 (-42,0%)	1d:49,3 3d:43,5 (-11,7%) 6d:30,5 (-38,1%)	NS NS
Tf	1d:3,32 3d:2,85 (-14,1%) 6d: 1,82 (-45,1%)	1d:3,31 3d:2,93 (-11,4%) 6d:1,75 (-47,1%)	NS NS

Πίνακας 9

Μεταβολές των παραγόντων οξείας φάσεως σε θρομβολυθέντες και μη εμφραγματίες



Από την μελέτη του πίνακα 8 συμπεραίνουμε ότι σχεδόν σε όλους τους ασθενείς δεν παρατηρείται διέγερση των φαινομένων οξείας φάσεως κατά την προσέλευσή τους στο Νοσοκομείο, παρά το γεγονός ότι ήδη έχουν παρουσιάσει σοβαρή στηθαγχική συνδρομή. Όλες οι τιμές των πρωτεϊνών ευρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων ή με ασήμαντη απόκλιση από αυτές, με εξαίρεση την CRP η οποία παρουσιάζεται αυξημένη κατά 28,4% και 43% πάνω από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές κατά την εισαγωγή των ασθενών.

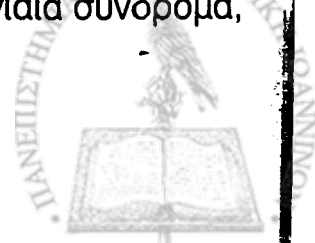
Παρατηρούμε αξιόλογη αύξηση της CRP ως την τρίτη ημέρα και στην συνέχεια πτώση των επιπέδων της ως την έκτη ημέρα νοσηλείας, αλλά η πτώση είναι λιγότερο θεαματική στους εμφραγματίες. Αντίθετα, στους στηθαγχικούς που σταθεροποιούνται φαίνεται ότι την έκτη ημέρα νοσηλείας εξισώνεται με τις τιμές εισαγωγής. Στατιστικά σημαντικές είναι οι μεταβολές ανάμεσα στις δύο ομάδες κατά την έκτη ημέρα νοσηλείας.

Η a-1 ox παρουσιάζει σημαντική αύξηση την τρίτη ημέρα και στις δύο ομάδες, αλλά τα επίπεδά της εξακολουθούν να είναι σημαντικότερα αυξημένα στους εμφραγματίες, κατά την έκτη ημέρα νοσηλείας, ενώ στους μη εμφραγματίες εμφανίζεται πτώση από την τρίτη ημέρα νοσηλείας, αν και διατηρείται ακόμη μικρός βαθμός διέγερσης.

Η a-1 A παρουσιάζει μικρής σημαντικότητας διέγερση την τρίτη ημέρα και στις δύο ομάδες, αλλά στην συνέχεια συνεχίζει να αυξάνεται στους εμφραγματίες, στους οποίους καταγράφεται σημαντική κορύφωση των επιπέδων την έκτη μετεμφραγματική ημέρα.

Στην a-1 X δεν καταγράφονται σημαντικές μεταβολές των επιπέδων της σε καμιά από τις ομάδες, ούτε αξιόλογες διαφορές στην παρακολουθούμενη χρονική πορεία, μεταξύ των ομάδων.

Το SAA παρουσιάζει σημαντική αύξηση του τίτλου του κατά την τρίτη ημέρα νοσηλείας σε αμφότερες τις ομάδες, με υπερδιπλασιασμό των μέσων επιπέδων στους εμφραγματίες. Στην συνέχεια υποστρέφεται ταχέως στους μη εμφραγματίες, ενώ εξακολουθεί να υπάρχει αξιόλογη διέγερση στους εμφραγματίες κατά την έκτη ημέρα νοσηλείας, στην οποία η διαφορά καθίσταται στατιστικώς σημαντική. Συμπεραίνουμε ότι το SAA παρουσιάζει ταχεία και σημαντική διέγερση στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα,



αλλά η εκδήλωση εμφράγματος επιφέρει σημαντικά παρατεταμένη διέγερση ως και την έκτη μετεμφραγματική ημέρα τουλάχιστον.

Από την παρακολούθηση του πίνακα 8 συνάγεται το συμπέρασμα ότι το Fi παρουσιάζει μικρής σημαντικότητας διέγερση στην ασταθή στηθάγχη, ενώ η συμπεριφορά του στην μετεμφραγματική περίοδο χαρακτηρίζεται από πλέον αυξητική διάθεση, με στατιστικώς σημαντική αύξηση των επιπέδων του κατά την έκτη ημέρα νοσηλείας.

Η Hr συμπεριφέρεται με ανάλογο τρόπο όπως το Fi. Ενώ στην ασταθή στηθάγχη καταγράφεται μικρής σημαντικότητας διέγερση κατά την τρίτη ημέρα νοσηλείας και στην συνέχεια βραδεία υποστροφή των επιπέδων της, στο έμφραγμα εντοπίζεται αύξηση των επιπέδων της από την τρίτη ημέρα με σημαντική περαιτέρω αύξηση κατά την έκτη μετεμφραγματική ημέρα. Ανάλογη κίνηση καταγράψαμε και στην Cr, με αύξηση των επιπέδων από την τρίτη ημέρα και κορύφωση αυτών κατά την έκτη ημέρα, αλλά οι μεταβολές είναι στατιστικώς σημαντικές μόνο κατά την έκτη μετεμφραγματική ημέρα, όπου σαφώς υπερτερεί το έμφραγμα από την στηθάγχη.

Η a_2 M και το C_3 παρουσιάζουν ασήμαντες μεταβολές των επιπέδων τους και στις δύο ομάδες, τόσο κατά την τρίτη όσο και κατά την έκτη ημέρα νοσηλείας. Οι πρωτείνες TBPA, Alb και Tf παρουσιάζουν ανάλογη πτωτική συμπεριφορά και στις δύο συγκρινόμενες ομάδες και επομένως δυνάμεθα να τις χαρακτηρίσουμε ως αρνητικές πρωτεΐνες οξείας φάσεως. Στους μη εμφραγματίες παρουσιάζουν μικρές πτώσεις των επιπέδων τους που στατιστικώς αξιολογούνται ως μη σημαντικές, ενώ στους εμφραγματίες εκδηλώνουν μικρές πτώσεις την τρίτη ημέρα καθώς και μεγαλύτερες κατά την έκτη μετεμφραγματική ημέρα, όπου οι μεταβολές καθίστανται στατιστικώς σημαντικές.

Από την μελέτη του πίνακα 9 όπου παραβάλλονται οι μεταβολές των μέσων τιμών των παραγόντων σε θρομβολυθέντες και μη, διαπιστώνουμε ότι η μεταβολή της CRP εμφανίζεται λιγότερο έντονη κατά την τρίτη μετεμφραγματική ημέρα στους θρομβολυθέντες, ενώ η $a-1$ ox εμφανίζεται πιά διεγερμένη σε αυτούς κατά την έκτη μετεμφραγματική ημέρα. Αντίθετα, η $a-1$ A εμφανίζεται πιά αυξημένη στους θρομβολυθέντες κατά την έκτη η-



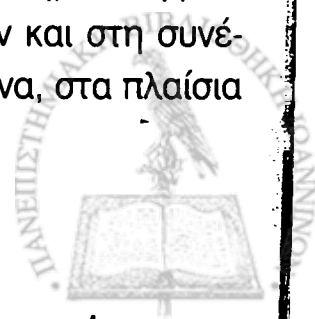
μέρα. Όλες όμως οι παρατηρούμενες διαφορές έχουν μικρή στατιστική σημαντικότητα, που υποβαθμίζεται περισσότερο, από το γεγονός ότι οι συγκρινόμενες ομάδες περιλαμβάνουν μικρό αριθμό μελών. Ουσιαστικά ο πίνακας 9 υποδεικνύει ότι δεν επέρχονται σημαντικές αλλαγές στην συμπεριφορά των παραγόντων οξειάς φάσεως από την χρήση του t-PA.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σήμερα έχει γίνει σαφές ότι τα φλεγμονώδη και ανοσολογικά φαινόμενα έχουν την θέση τους τόσο στην παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης όσο και στα φαινόμενα που σχετίζονται με την ανάπτυξη οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Παρά την έντονη ερευνητική προσπάθεια όμως, δεν έχει ξεκαθαρίσει ένα ενιαίο παθογενετικό μοντέλο, που να καταγράφει, να περιγράφει και να χαρτογραφεί τα βιοχημικά και ανοσοβιολογικά στάδια με σαφήνεια τέτοια που να μην επιδέχεται αντιρρήσεις.

Στην ανασκόπησή του ο Ross¹¹³ το 1986 επιχειρεί να δώσει μια ενοποιημένη θεωρία, που να ερμηνεύει και να περιγράφει την αλληλουχία των βιοχημικών και ανοσολογικών φαινομένων στην αθηροσκληρυντική νόσο, καθώς και τα φαινόμενα οξειάς φάσεως που εμφανίζονται στα οξέα συμβάντα που διαταράσσουν την δομή της αθηρωματικής πλάκας. Το μοντέλο αυτό εν μέρει αποδέχεται και εν μέρει αμφισβητεί ο Steinberg¹¹⁴, ο οποίος προτείνει αυξημένο παθογενετικό ρόλο των κυτοκινών, καθώς και πλέον κομβική θέση των μακροφάγων στα ως άνω φαινόμενα.

Εκτοτε δεν επιχειρήθηκε άλλη πιο αναλυτική προσέγγιση των φαινομένων, εκτός από την ανασκόπηση των Tedgui και Mallat¹¹⁵, οι οποίοι επιχειρούν να συγκεράσουν τις διαφορές αυτών των δύο μοντέλων υπό το φώς των δεδομένων που προέκυψαν κατά τη δεκαετία που πέρασε και ουσιαστικά προτείνουν μια ενδιάμεση προσέγγιση, σύμφωνα με την οποία η δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας είναι το προϊόν της πολυπαραγοντικής επίδρασης των ονομαζόμενων παραγόντων κινδύνου, οι οποίοι δρούν βλαπτικά, άλλοτε χημικά και άλλοτε μηχανικά. Στα σημεία της ενδοθηλιακής βλάβης αρχικά συμβαίνει εναπόθεση λιπιδίων και στη συνέχεια πυροδοτούνται φλεγμονώδη υπενδοθηλιακά φαινόμενα, στα πλαίσια



των οποίων ενεργοποιούνται τα μονοκύτταρα μετατρεπόμενα σε μακροφάγα, ενώ ταυτόχρονα υπερπλάσσονται τα λεία μυοκύτταρα, λόγω απελευθέρωσης εκλυτικών παραγόντων.

Η ιστική βλάβη κινητοποιεί μια ποικιλία κλιμακούμενων βιολογικών διεργασιών, οι οποίες διεγείρουν τοπικές και συστηματικές αντιδράσεις. Η τοπική απάντηση στην ιστική βλάβη περιλαμβάνει αγγειοδιαστολή, λευκοκυτταρική χημειοτακτική μετανάστευση και διήθηση, διέγερση των μονοκυττάρων, ενεργοποίηση μακροφάγων και απελευθέρωση κυτοκινών. Μερικοί από τους τοπικούς μεσολαβητές επενεργούν στο ήπαρ, το οποίο και υποχρεώνουν να επιφέρει αλλαγές στις συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών οξείας φάσεως¹¹⁶⁻¹³². Οι μεταβολές αυτές, όπως και συνδυασμένες λιποπρωτεϊνικές διαταραχές, έχουν εντοπιστεί ότι υφίστανται σε πολλές καταστάσεις όπου προεξάρχουν φαινόμενα ιστικής καταστροφής. Πλήθος μελετών βεβαιώνουν την ύπαρξη αυτών των διαταραχών στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, στο έγκαιμα, στις χειρουργικές επεμβάσεις, σε τραυματισμούς, στην παγκρεατίτιδα, σε οξείες ή χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους και στις λοιμώξεις^{114,116-117}.

Συστηματική έρευνα έχει γίνει για το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπου οι υπάρχουσες μελέτες συμφωνούν στην ομαδοποίηση των παραγόντων οξείας φάσεως σε θετικούς, αρνητικούς και ουδέτερους, ανάλογα με το αν παρουσιάζουν αυξητική, πτωτική ή αδιάφορη συμπεριφορά του τίτλου τους κατά τη μετεμφραγματική περίοδο. Έτσι, θετικοί παράγοντες θεωρούνται η CRP, η a1 ox, η a1 A, η a1 X, το SAA, το Fi, οι Hp, η Cp και η ανοσοσφαιρίνη IgM, ενώ αρνητικά θεωρούνται η TBPA, η Alb και η Tf¹²⁷⁻¹³⁰.

Στη παρούσα μελέτη καταγράψαμε μια διαφορά σε σχέση με τις υπάρχουσες βιβλιογραφικές αναφορές. Συγκεκριμένα, στην εργασία μας δείξαμε ότι η a-1 X παρουσιάζει σημαντική αύξηση των επιπέδων της μετά από αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών (πίνακας 6), όχι όμως μετά από το οξύ έμφραγμα, ούτε και κατά την πορεία σταθεροποίησης της ασταθούς στηθάγχης (πίνακας 8). Επίσης δεν φαίνεται να επηρεάζεται ούτε και από την χρήση t-PA. Δηλαδή, η a-1 X εμφανίζεται ως ουδέτερη πρωτεΐνη οξείας φάσεως στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα.

Στην PTCA, όπως φαίνεται από τη δική μας μελέτη, σαν θετικοί εμφρα-

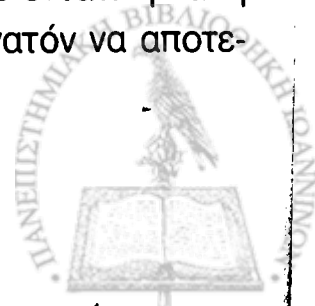


νίζονται οι παράγοντες: CRP, α -1 ο χ , α -1 A, SAA, α -1 X, Fi, Hp, Cr και C_3 . Ταυτόχρονα, οι παράγοντες Alb, Tf και TBPA εμφανίζονται σαν αρνητικοί, ενώ η α_2 M παρουσιάζει ουδετερότητα.

Οι κυτταροκινίνες ή κυτοκίνες συνιστούν μια ομάδα διαμεσολαβητών φλεγμονής που ανακαλύφθηκαν την τελευταία εικοσαετία και των οποίων η μελέτη βοήθησε σημαντικά στη βαθύτερη κατανόηση των φαινομένων οξείας φάσεως. Η ανακάλυψη της ιντερλευκίνης 1 (IL-1) αποτέλεσε ορόσημο στη σχετική έρευνα, αφού αναγνωρίστηκε ότι σε όλες σχεδόν τις φλεγμονώδεις καταστάσεις και τις ανοσολογικές διαταραχές, παρατηρείται διέγερση των μονοκυττάρων και / ή των μακροφάγων, που έχει σαν αποτέλεσμα τη σύνθεση IL-1. Αυτή διαθέτει τόσο τοπική όσο και συστηματική δράση και επιφέρει υπερπαραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσεως και παράλληλη αύξηση των κυκλοφορούντων γλυκοκορτικοειδών^{120,131-136}.

Η IL-1, η IL-6, ο TNF- α , ο TNF- β , ο παράγοντας διέγερσης των ηπατοκυττάρων III, η κορτιζόλη και άλλες γλυκοπρωτεΐνες, που σήμερα εντάσσονται στην ομάδα των κυτοκινών, συνδέονται δια μέσου μεμβρανικών υποδοχέων με τα κύτταρα στόχους (ενδοθηλιακά κύτταρα, λεμφοκύτταρα, ινοβλάστες, μονοκύτταρα και ηπατοκύτταρα) και ρυθμίζουν τη μεταγραφή ή τη μετάφραση των πρωτεϊνών οξείας φάσεως, οι οποίες στην συνέχεια εκκρίνονται από τα κύτταρα στόχους είτε στο τοπικό μικροπεριβάλλον είτε στη συστηματική κυκλοφορία¹³¹⁻¹³⁴. Στη μελέτη των Μιχελακάκη και συν.¹²⁷⁻¹²⁸, καταγράφεται σημαντική αύξηση των επιπέδων ιντερλευκινών IL 6, IL 1 β και IL 8 μέσα στο πρώτο 6/ωρο από τη διενέργεια της PTCA, καθώς και σημαντική αύξηση της CRP ένα 24/ωρο αργότερα. Τα ευρήματα αυτά είναι σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, όπου μεταξύ άλλων καταγράφεται σταδιακή αύξηση των επιπέδων της CRP από το πρώτο έως το τρίτο 24/ωρο μετά την PTCA.

Εξ άλλου, τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με την αποδεκτή σειρά των φαινομένων οξείας φάσεως, σύμφωνα με την οποία προηγείται η κυτοκινική διέγερση και ακολουθεί η αυξομείωση των πρωτεϊνικών τίτλων¹³²⁻¹³⁴. Η έρευνα γύρω από τη σημασία των κυτοκινών είναι πολύ εντατική και η ανακάλυψη της ιντερλευκίνης 8 (IL-8), πιστεύεται ότι δυνατόν να αποτε-



λέσει τον πιο ευαίσθητο δείκτη στεφανιαίων συμβαμάτων¹³⁶. Στη δική μας μελέτη δεν έγινε υπολογισμός των τίτλων των κυτοκινών, κυρίως λόγω εργαστηριακής αδυναμίας, αλλά και για τον λόγο ότι ακόμη δεν είναι σαφές ποιές από αυτές αποτελούν κομβικά στάδια στα φαινόμενα οξείας φάσεως. Αλλωστε, εκτός από τις ιντερλευκίνες 1-α, 1-β, 2, 6 και 8, στις κυτοκίνες κατατάσσονται και άλλοι παράγοντες όπως οι παράγοντες νέκρωσης του όγκου α και β (TNF)¹³⁵⁻⁶, οι ιντερφερόνες α και γ (IF)¹³⁹⁻¹⁴⁰, καθώς και οι παράγοντες, διέγερσης αποικίας των πολυμορφοπυρήνων, των κοκκιοκυττάρων και των μακροφάγων (CSF)^{138,140}, η συστηματική μελέτη των οποίων θα ξέφευγε από τον σκοπό της εργασίας μας.

Είναι γεγονός ότι τόσο στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε PTCA, όσο και στους στεφανιαίους ασθενείς που νοσηλεύσαμε, η χορήγηση ηπαρίνης για 24 ώρες όπως και η έναρξη αγωγής με τικλοπιδίνη 500 mg ημερησίως, δυνατόν να αποτελούν παράγοντες που δυσκολεύουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Πράγματι, τόσο η ηπαρίνη όσο και η τικλοπιδίνη, σχετίζονται με τα φαινόμενα οξείας φάσεως, μέσω της επίδρασης που έχουν στον αιμοστατικό μηχανισμό. Η ηπαρίνη είναι γλυκοζαμινογλυκάνη που συνδέεται με την αντιθρομβίνη III (AT III), της οποίας μεταβάλλει την στερεοδομή κατά τρόπο τέτοιο, ώστε να επιφέρει πολλαπλασιασμό της ικανότητάς της προς αδρανοποίηση της θρομβίνης, ενώ παράλληλα συντελεί στην εξουδετέρωση των παραγόντων πήξεως Xa και IXa ¹⁴¹⁻¹⁴³.

Η ηπαρίνη δεσμεύεται από διάφορες πρωτεΐνες του πλάσματος, με αποτέλεσμα να μειώνεται η βιοδιαθεσιμότητά της και να παρουσιάζει αντιπηκτική αστάθεια. Δεσμεύεται ακόμη τόσο από τον παράγοντα von Willebrand (vWF), γεγονός που προκαλεί μείωση της αιμοπεταλιακής δραστηριότητας, όσο και από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα, συμμετέχοντας έτσι στα φαινόμενα της φλεγμονής.

Ανάμεσα στις άλλες βιοχημικές δράσεις της ηπαρίνης συγκαταλέγεται η αναστολή της ενεργοποίησης του συμπληρώματος, η ρύθμιση της έκκρισης κυτοκινών και η αναστολή της κυτταρικής προσκόλλησης μέσω φιμπρονεκτίνης, βιτρονεκτίνης, θρομβοσπονδίνης και vWF¹⁴⁴⁻¹⁴⁷. Επομένως η τόσο πλούσια συμμετοχή της ηπαρίνης στα φαινόμενα θρομβογένεσης,



ινωδόλυσης, αιμόστασης και φλεγμονής δυνατόν να επηρεάζει τις μετρήσεις των παραγόντων οξείας φάσεως, ιδίως κατά το πρώτο 24/ωρο μετά την PTCA, στο οποίο και χορηγείται. Αντίθετα στο τρίτο 24/ωρο, η επίδρασή της θεωρούμε ότι είναι ασήμαντη ή ανύπαρκτη, αφού ως γνωστόν αυτή διαθέτει πολύ μικρό χρόνο ημιζωής. Για τον ίδιο λόγο, η επίδρασή της κρίθηκε ασήμαντη στους στεφανιαίους ασθενείς των ομάδων Δ₁ και Δ₂, διότι η πρώτη αιμοληψία έγινε πριν την χορήγησή της, ενώ στην τρίτη και έκτη ημέρα νοσηλείας δεν συνεχιζόταν η χορήγησή της.

Ενας επίσης πιθανός περιοριστικός παράγοντας ως προς την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, είναι η χορήγηση τικλοπιδίνης 250 mgr x 2 ημερησίως από τη δεύτερη ημέρα μετά από την PTCA. Η τικλοπιδίνη αποτελεί τον πλέον εύχρηστο αποκλειστή των κυριοτέρων αιμοπεταλιακών υποδοχέων, όπως είναι ο υποδοχέας GPIIb/IIIa που συνδέει μέσω γεφυρών ινωδογόνου παρακείμενα αιμοπετάλια και ο υποδοχέας GPIb που συνδέει τα αιμοπετάλια με το κολλαγόνο μέσω γεφυρών vWF. Ο δραστικός όμως παράγοντας του φαρμάκου είναι κάποιος βραδέως συντιθέμενος μεταβολίτης, που απαιτεί παρέλευση τουλάχιστο 3-4 ημερών προκειμένου να επιτύχει δραστικά επίπεδα πλάσματος και κλινικά αξιοποιήσιμη αναστολή των αιμοπεταλιακών υποδοχέων^{142-144,147-150}. Για αυτό τον λόγο, θεωρήσαμε ότι στο τρίτο 24/ωρο, η τικλοπιδίνη δεν έχει αξιόλογη εμπλοκή στα φαινόμενα οξείας φάσεως.

Αντίθετα, στις ομάδες των στεφανιαίων ασθενών, περιοριστικός παράγοντας ήταν η χορήγηση μικρής δόσης ασπιρίνης (160-325 mg), η οποία είναι γνωστό ότι διαθέτει κάποια τροποποιητική επίδραση στα φαινόμενα της οξείας φάσεως⁴⁵⁻⁴⁷, αλλά από το γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς ευρίσκονταν ήδη σε ασπιρινοθεραπεία κατά την εισαγωγή τους, οι όποιες επιδράσεις κρίναμε ότι επέδρασαν στον ίδιο βαθμό και συνεπώς δεν θα επέφεραν αλλαγές στην συγκριτική αξιολόγηση ανάμεσα στις ομάδες.

Τα τελευταία χρόνια, η ανάπτυξη της μεθόδου της ενδοστεφανιαίας αγγειοσκόπησης, προσέφερε τη δυνατότητα εξερεύνησης του στεφανιαίου ενδοθηλίου, τόσο στις χρόνιες και σταθεροποιημένες κλινικές μορφές της στεφανιαίας νόσου, όσο και κατά τη διάρκεια των οξέων συνδρόμων.



Οι αγγειοσκοπικές μελέτες, αφού συγκρίθηκαν με παλαιότερες νεκροτομικές και παθολογοανατομικές, οδήγησαν τους ερευνητές στη συσχέτιση μεταξύ της ενδοθηλιακής κατάστασης και του κλινικού συνδρόμου.

Στη σταθερή στηθάγχη, η αρτηριοσκληρυντική βλάβη συνδυάζεται με ομαλή ενδοθηλιακή επιφάνεια, ενώ στην ασταθή μορφή ανευρίσκεται εξέλκωση και συχνά τοπική συσσώρευση αιμοπεταλίων. Στην περίπτωση αυτή, επισυμβαίνει συχνά απελευθέρωση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, όπως θρομβοξάνης A_2 , που συντελεί στη λειτουργική εκδήλωση στηθάγχης. Στην εξελκωμένη θέση, η συσσώρευση και η ακολουθούσα ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων οδηγεί στο σχηματισμό θρόμβου που αποφράσσει μερικώς τον αγγειακό αυλό και αποτελεί ένα δεύτερο, ανατομικό λόγο, για την εκδήλωση στηθάγχης^{141-142,154-157}.

Κατά τους προαναφερόμενους μηχανισμούς, καθίσταται σαφές ότι στην ασταθή στηθάγχη διαταράσσεται η ισορροπία του αιμοστατικού μηχανισμού, γεγονός που ως γνωστόν αποτελεί τον κύριο παθογενετικό μηχανισμό της θρομβογένεσης^{142,144-146}. Κάθε μεταβολή όμως του συστήματος πήξης - ινωδόλυσης, συνεπάγεται την ενεργοποίηση των φαινομένων οξειάς φάσεως, όπως αποδεικνύεται από ποικίλες μελέτες¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Για τους λόγους αυτούς, δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη μας ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PTCA σε φάση ασταθούς στηθάγχης. Αντίθετα, σύμφωνα με τους συγγραφείς, αλλά όπως καταδεικνύεται και από την ομάδα Β του πίνακα 6, στη σταθερή στηθάγχη, η αντίδραση οξειάς φάσεως βρίσκεται σε πιο αδρανή κατάσταση^{126,144}.

Εξάλλου, η μελέτη της τροποποίησης της διεγερμένης οξειάς φάσεως σε ασθενείς που παρουσιάζουν ασταθή στηθάγχη και σταθεροποιούνται, όπως φαίνεται από την εξέλιξη των επιπέδων των παραγόντων στην ομάδα Γ του πίνακα 8, παρουσιάζει εξασθένηση από την τρίτη ως την έκτη ημέρα νοσηλείας όσον αφορά τις θετικές πρωτεΐνες CRP, a-1 ox, SAA, Hρ και C₃, ενώ παρουσιάζει τάση ανόδου στους αρνητικούς παράγοντες TB-PA, Alb και Tf.

Στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, παρατηρούμε αύξηση των επιπέδων των παραγόντων CRP, a-1 ox και SAA ως την τρίτη ημέρα και μετά σταδιακή πτώση, σε αντίθεση με τους παράγοντες a-1 A, Fi, Hρ και Cr,

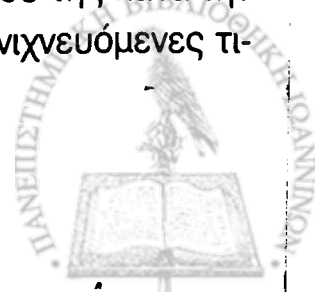


στους οποίους καταγράφεται περαιτέρω αύξηση και μετά την τρίτη και ως την έκτη ημέρα, ενώ στους αρνητικούς παράγοντες TBPA, Alb και Tf, η πτώση των τιμών συνεχίζεται και ως την έκτη μετεμφραγματική ημέρα. Έτσι, η CRP, a-1 ox και η SAA εμφανίζονται ως οι πλέον πρώιμοι παράγοντες, οι οποίοι διαθέτουν πρώιμο κύκλο μεταβλητότητας. Όλοι οι άλλοι παράγοντες θετικοί και αρνητικοί εμφανίζονται ως πλέον όψιμοι. Μπορούμε λοιπόν να συμπεράνουμε, ότι το οξύ αποφρακτικό στοιχείο στο έμφραγμα, μόνο όσον αφορά αυτές τις τρεις πρωτεΐνες, έχει κοινό παθογενετικό υπόστρωμα με την αγγειοπλαστική. Αντίθετα, όλοι οι άλλοι θετικοί και αρνητικοί παράγοντες, διαθέτουν διαφορετική χρονική μεταβλητότητα, οφειλόμενη στην ισχαιμία της εμφραγματικής περιοχής, στην όποια κυτταρική νέκρωση επέρχεται αλλά και στα φαινόμενα ισχαιμίας - επαναιμάτωσης που πάντα συνοδεύουν το έμφραγμα.

Οι παρατηρήσεις αυτές συμφωνούν με τα συμπεράσματα των Feussner και συν.⁸⁴ και Pepys και συν.¹⁵¹ οι οποίοι παρατήρησαν ότι η CRP και το SAA διπλασιάζουν τον τίτλο τους σε 4 με 8 ώρες μετά την έναρξη του άλγους, ενώ συνεχίζουν να παρουσιάζουν συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από τις αρχικές για 2 ως 4 μετεμφραγματικές ημέρες. Άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι το SAA παρουσιάζει ταχεία αύξηση των επιπέδων του ως τις 12 ώρες μετά την έναρξη του εμφράγματος, που σε μερικούς ασθενείς μπορεί να φθάσει μέχρι 100 φορές πάνω από τα αρχικά επίπεδα στις 48 μετεμφραγματικές ώρες^{151-153,157}. Στη μελέτη μας δεν διενεργήσαμε ωριαία δειγματοληψία τιμών, αλλά τόσο στην τρίτη όσο και στην έκτη μετεμφραγματική ημέρα δεν καταγράψαμε τόσο ακραίες μεταβολές.

Παρεμφερή συμπεριφορά παρατηρήσαμε όσον αφορά αυτούς τους παράγοντες και στην μετά την αγγειοπλαστική περίοδο, όπου όμως οι αυξήσεις εμφανίστηκαν πιο έντονες, ιδίως για το SAA στο οποίο η μέση τιμή ανήλθε στο 259,6% της αρχικής μέσης τιμής (πίνακας 6).

Όσον αφορά την Hρ, αυτή παρουσιάζει σημαντική αύξηση τόσο κατά την τρίτη ημέρα μετά την αγγειοπλαστική όσο και κατά την τρίτη και έκτη μετεμφραγματική ημέρα. Στην PTCA εμφανίζει μεγαλύτερη αύξηση του τίτλου ως 87,3%, ενώ μετεμφραγματικά ενισχύει το επίπεδό της κατά την έκτη ημέρα νοσηλείας ως 54,3% πάνω από τις αρχικά ανιχνευόμενες τι-



μές που είναι ήδη αυξημένες κατά 14,3% σε σχέση με τις ανώτερες φυσιολογικές. Τα ευρήματά μας είναι σύμφωνα με τις εκτιμήσεις των Ballantyne και συν.¹⁵⁴ και των Maeda και συν.¹⁵⁵ οι οποίοι παρατήρησαν αύξηση των επιπέδων της απποσφαιρίνης με μεγιστοποίηση των επιπέδων της από την 3/η ως την 8/η μετεμφραγματική ημέρα, με επίπεδα ως 150% πάνω από τις φυσιολογικές τιμές.

Η a-1 ox παρουσίασε αύξηση του τίτλου της ως 70% σε σχέση με τις αρχικές τιμές κατά την τρίτη μετεμφραγματική ημέρα, με πτώση στην συνέχεια των επιπέδων ως την έκτη ημέρα, στην οποία τα επίπεδα παρέμεναν κατά 41,8% αυξημένα σε σχέση με τις αρχικές τιμές. Στην PTCA η αντίστοιχη αύξηση των επιπέδων κατά την τρίτη ημέρα ήταν 179,6%, δηλαδή σαφώς μεγαλύτερη. Στις μελέτες των Ballantyne και συν.¹⁵⁴ και Maeda και συν.¹⁵⁵ αναφέρονται μεγαλύτερες αυξήσεις των τιμών από 143% ως 153% από την τρίτη ως την έκτη μετεμφραγματική ημέρα, που προσεγγίζουν πιά πολύ στα επίπεδα που καταγράψαμε στην τρίτη ημέρα μετά την PTCA.

Η a-1 A και το Fi παρουσιάζουν σημαντικές αυξήσεις των επιπέδων τους τόσο την τρίτη ημέρα μετά την αγγειοπλαστική, όπου φθάνουν στο 213,1% και 174,1% των τιμών αφετηρίας αντιστοίχως, όσο και κατά την τρίτη και έκτη μετεμφραγματική ημέρα, με επαύξηση των επιπέδων κατά την έκτη συγκριτικά με την τρίτη ημέρα νοσηλείας, στο 104% και 56,4% των αρχικών τιμών αντιστοίχως. Παρεμφερή αποτελέσματα δίνουν αναφορικά με το έμφραγμα οι Maeda και συν.¹⁵⁵ και Fahie-Wilson και συν.¹⁵⁶, οι οποίοι παρατήρησαν αυξήσεις των εν λόγω παραγόντων σε επίπεδα 161% και 194% αντιστοίχως, με κορύφωση κατά την πέμπτη μετεμφραγματική ημέρα.

Η σέρουλοπλασμίνη παρουσιάζει σταδιακή αύξηση των τιμών της κατά την τρίτη και έκτη μετεμφραγματική ημέρα, στην οποία φθάνει το 82,5% των τιμών αφετηρίας που εκτιμούνται προσαυξημένες κατά 38,1% σε σχέση με τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές. Δηλαδή διαπιστώνουμε ότι υπάρχει βαθμός διέγερσης ήδη κατά την αρχική δειγματοληψία, γεγονός που αν το συσχετίσουμε και με την ανάλογη αλλά μικρότερης έντασης πορεία που καταγράφουμε στην μη εμφραγματογόνο ασταθή στηθάγχη, μας υποδεικνύει ότι η συμπεριφορά της εξαρτάται από την προϋπάρχουσα ενδοθηλιακή βλάβη και την εξέλιξη της αθηρωματικής βλάβης.



Αντίθετα, στην αγγειοπλαστική παρατηρούμε δυσανάλογα μεγάλη και γρήγορη αύξηση του τίτλου της ως 266,6% κατά την τρίτη ημέρα. Τα ευρήματά μας βρίσκονται σε συμφωνία με τα συμπεράσματα των Johansson και συν.¹⁵⁷ οι οποίοι παρατήρησαν σταδιακή αύξηση της Cr από την τρίτη μετεμφραγματική ημέρα και κορύφωση κατά την 14/η ημέρα, με μέγιστα επίπεδα στο 126% της αρχικής τιμής.

Όσον αφορά την a_2 M, αυτή δεν παρουσίασε άξιες λόγου μεταβολές των επιπέδων της, ούτε στην μετεμφραγματική ούτε στην μετα PTCA περίοδο, αλλά ούτε καταγράψαμε άξιες λόγου παρατηρήσεις σε κανένα στάδιο της μελέτης. Προκύπτει λοιπόν το συμπέρασμα ότι πρόκειται για ουδέτερο παράγοντα στα φαινόμενα της οξείας φάσεως τα σχετιζόμενα με τα στεφανιαία σύνδρομα και την αγγειοπλαστική. Στα ίδια συμπεράσματα οδηγήθηκαν ερευνητές όπως οι Johansson και συν.¹⁵⁷ και Smith και συν.¹⁵⁸

Στο κλάσμα C_3 του συμπληρώματος δεν παρουσιάζονται σημαντικές μεταβολές ούτε στους νοσηλευόμενους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, ούτε στην μετεμφραγματική περίοδο, αλλά εντοπίζεται σημαντική αύξηση του τίτλου ως 58,8% την τρίτη ημέρα μετά την διενέργεια αγγειοπλαστικής. Είναι επομένως ευνόητο να θεωρήσουμε ότι η αύξηση της C_3 δεν σχετίζεται με την θρόμβωση ή την ενδογενή ρήξη της αθηρωματικής πλάκας αλλά προκύπτει από την μηχανική απόφραξη και τον συνεπαγόμενο τραυματισμό του ενδοθηλίου. Ενισχυτικό της απόψεως αυτής είναι το γεγονός ότι αυτή παρουσιάζει παρόμοια αυξητική τάση σε κακώσεις και φλεγμονές³⁰⁻³⁵, ενώ δεν ανευρίσκουμε μελέτες που να καταδεικνύουν σημαντική συσχέτιση με τις μορφές των στεφανιαίων συνδρόμων.

Η λευκωματίνη, η τρανσφερρίνη και η προλευκωματίνη εμφανίζονται ως αρνητικοί παράγοντες της οξείας φάσεως, τόσο μετά από την αγγειοπλαστική, όπου καταγράφουμε σημαντική πτώση των επιπέδων τους κατά την τρίτη ημέρα, όσο και κατά την μετεμφραγματική περίοδο, όπου η πτώση του τίτλου τους καθίσταται στατιστικώς σημαντική στην έκτη ημέρα νοσηλείας. Συγκεκριμένα, μετεμφραγματικά η προλευκωματίνη μειώνεται κατά 55,5%, η λευκωματίνη κατά 49,4% και η τρανσφερρίνη κατά 46,5%, ενώ οι αντίστοιχες μειώσεις της τρίτης ημέρας μετά την PTCA είναι 37,5%, 45,8% και 56%.



Τα ευρήματά μας βρίσκονται σε συμφωνία με τις παρατηρήσεις των Smith και συν.¹⁵⁸ Harrison¹⁶⁰ και Johansson συν.¹⁵⁷, οι οποίοι παρατήρησαν πτώση της συγκέντρωσης της λευκωματίνης από 10% ως 90% και της τρανσφερρίνης από 11% ως 80%, με επίταση της πτώσης από την τρίτη ως την έβδομη μετεμφραγματική ημέρα. Οι Smith και συν.¹⁵⁸ έδειξαν ότι το ναδίρ της συγκέντρωσης της τρανσφερρίνης τοποθετείται στην έβδομη μετεμφραγματική ημέρα, ενώ το αντίστοιχο της λευκωματίνης το προσδιόρισαν στην ένατη ημέρα. Οι Johansson και συν.¹⁵⁷ και ο Harrison¹⁶⁰ κατέγραψαν μέση πτώση του τίτλου της προλευκωματίνης κατά 50% από την πέμπτη ως την έβδομη μετεμφραγματική ημέρα.

Βέβαια δεν καταγράψαμε την συμπεριφορά των αρνητικών παραγόντων για πολλές ημέρες μετά την PTCA, αλλά από την ταχεία πτώση που διαπιστώσαμε σε αυτή την περίπτωση, σε συνδυασμό με τις βραδείες και παρατεταμένες πτώσεις που προκύπτουν από την εργασία μας και επιβεβαιώνονται και από τις προαναφερόμενες μελέτες, μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι υπάρχουσες διαφορές μεταξύ εμφράγματος και αγγειοπλαστικής δεν θα πρέπει να αποδοθούν στο κοινό φαινόμενο της μηχανικής στεφανιαίας απόφραξης, αλλά μάλλον οι προκύπτουσες ισχαιμικές και ενδεχομένως νεκρωτικές συνέπειες του εμφράγματος αποτελούν το αίτιο της βραδείας και παρατεταμένης πτώσης των αρνητικών παραγόντων οξείας φάσεως.

Από την σύγκριση των πινάκων 6 και 8 μπορούμε να συμπεράνουμε ότι τόσο στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου όσο και στην αγγειοπλαστική, τα φαινόμενα οξείας φάσεως παρουσιάζουν και ομοιότητες και διαφορές. Το γεγονός της στεφανιαίας απόφραξης και της συνεπαγόμενης ενδοθηλιακής ανατομικής βλάβης δεν μπορεί να αποτελέσει μοντέλο εξήγησης ούτε για τις ομοιότητες ούτε για τις διαφορές που παρατηρούνται στον χρόνο μετά την διάνοιξη των στεφανιαίων, με εξαίρεση τις πρωτεΐνες CRP, a-1 ox και SAA που παρουσιάζουν παράλληλη συμπεριφορά.

Στην αγγειοπλαστική, όταν αυτή διενεργείται σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, όπου η επιφάνεια του ενδοθηλίου είναι κατά κανόνα ομαλή και μη εξελκωμένη, η προκύπτουσα αντίδραση οξείας φάσεως είναι ταχεία, οι επερχόμενες πρωτεϊνικές μεταβολές είναι πολύ έντονες και όπως προκύπτει βιβλιογραφικά έχουν σχετικά μικρό βάθος χρόνου. Η αντίδραση ο-



Ξείας φάσεως φαίνεται ότι ομοιάζει περισσότερο με την προκύπτουσα από τραυματισμούς ή κακώσεις εν γένει.

Στην αγγειοπλαστική, οι πρωτεΐνες CRP, a-1 ox, a-1 A, a-1 X, SAA, Fi, Hp και Cr συμπεριφέρονται ως έντονα θετικοί παράγοντες, η α_2 M ως ουδέτερος παράγοντας και οι πρωτεΐνες TBPA, Alb και Tf ως αρνητικοί παράγοντες, με μεγάλη ομοιότητα με την κλασική περιγραφή της οξείας φάσεως. Στο έμφραγμα του μυοκαρδίου οι πρωτεΐνες Hp, Cr, TBPA, Alb και Tf παρουσιάζουν παρόμοια συμπεριφορά, αλλά με πιά όψιμη επίταση των μεταβολών, γεγονός που συνηγορεί στο ότι μάλλον τα ισχαιμικά και νεκρωτικά φαινόμενα ή το φαινόμενο ισχαιμίας - επαναιμάτωσης της μετεμφραγματικής περιόδου θα πρέπει να θεωρηθούν ως υπεύθυνα για την ενίσχυση και παράταση των εν λόγω μεταβολών.

Οι πρωτεΐνες a-1 X, α_2 M και C_3 καταγράφονται ως ουδέτεροι παράγοντες στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα και όπως προαναφέραμε στην μηχανική απόφραξη και την ανατομική τροποποίηση του ενδοθηλίου, μόνο την συμπεριφορά της CRP, της a-1 ox και του SAA μπορούμε να αποδόσουμε.

Παρόλο ότι η αντίδραση οξείας φάσεως μελετάται εντατικά σε πολλούς κλάδους της ιατρικής για περίπου δεκαετίες, και παρά το γεγονός ότι η ανακάλυψη των κυτοκινών στην εικοσαεκαετία που πέρασε αναζωπύρωσε το ερευνητικό ενδιαφέρον, δημιουργώντας την εντύπωση ότι θα βρεθεί ο αλγόριθμος της αλληλουχίας των φαινομένων που συνιστούν την οξεία φάση, σήμερα πιστεύουμε ότι αυτά που δεν γνωρίζουμε είναι πολύ περισσότερα από τις γνώσεις μας. Η σχολαστική μελέτη των λιπιδικών και λιποπρωτεϊνικών μεταβολών που συσχετίζονται με τα φαινόμενα της οξείας φάσεως, βοήθησε στον αξιόπιστο προσδιορισμό των τίτλων των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών, ενώ ταυτόχρονα οδήγησε σε χρήσιμες κλινικές εφαρμογές όσον αφορά στην χρήση αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων^{159,161-165}.

Πολλές εργασίες έδειξαν ότι μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η ολική χοληστερόλη παρουσιάζει σταδιακή πτώση των επιπέδων της από 24% ως 31%, η LDL χοληστερόλη ως 48%, η HDL χοληστερόλη ως 32%, η απολιποπρωτεΐνη Β ως 17% και η απολιποπρωτεΐνη ως 33%, ενώ τα τριγλυκερίδια παρουσιάζουν αύξηση ως 58%, με κορύφωση των μεταβολών κατά την έβδομη μετεμφραγματική ημέρα. Η ερευνητική προσπάθεια οδήγησε στο



συμπέρασμα ότι οι εν λόγω μεταβολές αποτελούν συνέπεια των φαινομένων οξειάς φάσεως, και στην ουσία αποτελούν αλληλένδετο τμήμα τους¹⁶³⁻¹⁶⁹.

Ειδικότερα στα στεφανιαία σύνδρομα, τα τελευταία χρόνια αναθερμάνθηκε το ενδιαφέρον γύρω από τις λιπιδικές και λιποπρωτεϊνικές μεταβολές, μετά από την δημοσιοποίηση ερευνητικών συμπερασμάτων που υποδεικνυαν στενή σχέση μεταξύ οξειδωσης λιποπρωτεϊνών, αυτοάνοσης διέγερσης, ενεργοποίησης της αντίδρασης οξειάς φάσεως και αθηρωμάτωσης¹⁷⁰⁻¹⁷². Σύμφωνα με αυτές τις εργασίες, ο οξειδωμένη μορφή της LDL (ox LDL) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης και της στεφανιαίας νόσου, διότι αυτή επάγει ανοσογονικούς επιτόπους στις λιποπρωτεΐνες, που δημιουργούνται από την αλληλεπίδραση των οξειδωμένων φωσφολιπιδίων της LDL με το πρωτεϊνικό περιεχόμενό της. Τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια υδρολύονται από την ακετυλοϋδρολάση του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), με αποτέλεσμα τον σχηματισμό λυσοφωσφατιδυλοχολίνης (lyso-PC), η οποία επίσης αλληλεπιδρά με τις πρωτεΐνες της LDL, δημιουργώντας ανοσογονικούς επιτόπους, οι οποίοι στην συνέχεια επάγουν τον σχηματισμό αυτοαντισωμάτων κατά της oxLDL¹⁷¹⁻¹⁷⁵.

Στη πρόσφατη πρωτότυπη εργασία τους οι Λουρίδα και συν¹⁷⁶, έδειξαν ότι όταν η ακετυλοϋδρολάση του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων είναι ενεργός πριν από την οξειδωση της LDL, οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο παρουσιάζουν σημαντικά πιά αυξημένο τίτλο αυτοαντισωμάτων κατά των μορφών της οξειδωμένης LDL, σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα, υποδεικνύοντας την λυσοφωσφατιδυλοχολίνη σαν στοιχείο που μπορεί να διαφοροδιαγνώσει τους στεφανιαίους ασθενείς από τα φυσιολογικά άτομα.

Οι προαναφερόμενες εργασίες αποδεικνύουν ότι αθηρογένεση, θρόμβωση, αντίδραση οξειάς φάσεως, λιποπρωτεϊνικές μεταβολές, αυτοάνοση και ενδοκυττάρια βιολογία θα πρέπει να μελετηθούν από κοινού, ως αλληλένδετοι κρίκοι ώστε κάποτε να μας αποκαλύψουν τον αλγόριθμο των γεγονότων που οδηγούν στην αθηροσκληρωτική νόσο και να ανοίξει ο δρόμος για καταλληλότερους κλινικούς και θεραπευτικούς χειρισμούς ή ευστοχότερες προγνώσεις.

Στην προσπάθειά μας να αξιολογήσουμε συγκριτικά όλους τους μελε-



τούμενους παράγοντες σε όλες τις ομάδες που μελετήσαμε, συγκροτήσαμε τον πίνακα 10, στον οποίο καταγράφονται αδρά και με συμβολικό τρόπο οι προαναφερόμενες μεταβολές.

κλινικό σύνδρομο	πρώτη φάση μελέτης				δεύτερη φάση μελέτης					
	σταθερή στηθάγχη		PTCA σε σταθερή στηθάγχη		ασταθής στηθάγχη προς σταθεροποίηση			ασταθής στηθάγχη προς έμφραγμα		
	1η μέρα	3η μέρα	προ PTCA	3η μέρα μετά	1η μέρα	3η μέρα	6η μέρα	1η μέρα	3η μέρα	6η μέρα
CRP	±	-	±	+++	±	++	-	+	+++	+++
a-1 ox	-	-	-	+++	-	+++	+	-	+++	++
a-1 A	-	-	-	+++	-	±	±	-	++	+++
a-1 X	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-
SAA	-	-	±	+++	-	+++	+	-	+++	++
Fi	-	-	-	+++	-	+	+	-	++	+++
Hp	-	-	-	+++	-	+	+	±	++	+++
Cp	-	-	-	+++	-	±	+	+	+	+++
α ₂ M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C ₃	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-
TBPA	-	-	-	--	-	-	-	-	-	---
Alb	-	-	-	--	-	-	-	-	-	---
Tf	-	-	-	---	-	-	-	-	-	---

Επεξηγήσεις συμβόλων

- ±: μικρός βαθμός διέγερσης
- +: αύξηση επιπέδων μικρής σημαντικότητας
- ++: σημαντική αύξηση των επιπέδων
- +++ : λίαν σημαντική αύξηση επιπέδων
- : επίπεδα χωρίς σημαντική απόκλιση από τα φυσιολογικά
- : σημαντική πτώση επιπέδων
- : λίαν σημαντική μείωση επιπέδων

Πίνακας 10

Συμβολική αναπαράσταση των μεταβολών των πρωτεϊνών οξείας φάσεως που καταγράψαμε στις μελετούμενες ομάδες.



Όπως φαίνεται από τον πίνακα 10 αλλά και όπως ήδη αναφέραμε, οι παράγοντες CRP, α-1 οκ και SAA παρουσιάζουν πολύ γρήγορη και σημαντική αύξηση των επιπέδων τους με παρεμφερή τρόπο, τόσο μετά από PTCA όσο και μετά την εκδήλωση εμφράγματος. Το γεγονός όμως ότι παρόμοια συμπεριφορά παρουσιάζουν και κατά την τρίτη ημέρα νοσηλείας σε ασταθή στηθάγχη που βαίνει προς σταθεροποίηση, μας επιτρέπει να υποθέσουμε ότι η ταχεία αύξηση του τίτλου τους είναι απότοκος στεφανιαίας απόφραξης.

Η ταχεία πτώση των επιπέδων που ακολουθεί μετά την άρση του αποφρακτικού φαινομένου στην περίπτωση της PTCA και της σταθεροποιούμενης στηθάγχης, σε αντίθεση με την εμμονή υψηλών τίτλων στην μετεμφραγματική περίοδο, μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι αυτές οι τρεις πρωτεΐνες σχετίζονται καλώς με το φαινόμενο της στεφανιαίας απόφραξης, ενώ η παρατεταμένη διέγερσή τους σε περίπτωση εγκατάστασης εμφράγματος αποδίδεται στα συνοδά ισχαιμικά ή νεκρωτικά μετεμφραγματικά φαινόμενα.

Η CRP παρουσιάζει σημαντική διέγερση μετά από την PTCA, στην εκδήλωση ασταθούς συνδρόμου και στο έμφραγμα, αλλά στην πορεία σταθεροποίησης της ασταθούς στηθάγχης και μετά την PTCA υποστρέφεται γρήγορα. Επίσης, αυτή παρουσιάζει ήδη βαθμό διέγερσης σε όλες τις κλινικές μορφές της στεφανιαίας νόσου, όπως φαίνεται από την εργασία μας η οποία συμφωνεί με πλήθος βιβλιογραφικών δεδομένων¹⁷⁷⁻¹⁷⁸. Η παραπέρα σημαντική αύξηση των τιμών της όμως τόσο στις περιπτώσεις της PTCA και της αναχαιτιζόμενης αστάθειας, σε συνδυασμό με την ταχεία μείωση αυτών, σε σχέση με την παραμονή παρατεταμένης διέγερσης μετεμφραγματικά, μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα της CRP υπόκεινται σε τρεις διακεκριμένους αιτιολογικούς μηχανισμούς.

Ο πρώτος έχει να κάνει με την φλεγμονώδη διεργασία της αθηροσκληρυντικής νόσου που προκαλεί διαρκή βαθμό διέγερσης, γεγονός που τεκμηριώνεται και από την πρόσφατη βιβλιογραφία¹⁷⁸⁻¹⁷⁹. Ο δεύτερος μηχανισμός σχετίζεται με το αποφρακτικό φαινόμενο αυτό καθ' εαυτό και αντιστοιχεί στην ραγδαία αύξηση των επιπέδων της, όπως δείχνεται από την μελέτη μας. Η άρση της απόφραξης σε λιγότερο από 30 λεπτά (PTCA, σταθεροποίηση στηθάγχης) οδηγεί σε ταχεία πτώση των τιμών της εντός ολίγων ημερών.

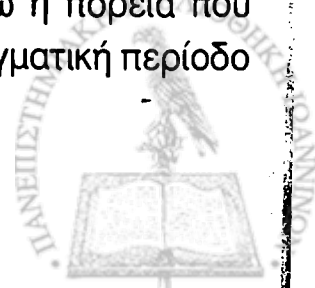


Σε περίπτωση όμως που η απόφραξη των στεφανιαίων διαρκέσει περισσότερο από 30 λεπτά (έμφραγμα μυοκαρδίου), δραστηριοποιείται ο τρίτος μηχανισμός, στον οποίον η διέγερση παραμένει σε υψηλά επίπεδα για πολλές ημέρες, οφειλόμενη στην ενεργοποιητική δράση των νεκρωτικών φαινομένων και των φαινομένων ισχαιμίας επαναιμάτωσης, που προαναφέραμε. Για την ύπαρξη των φαινομένων αυτών υπάρχει μεγάλη παλαιότερη και νεώτερη βιβλιογραφική συμφωνία^{77-78,180}.

Παρόλα ταύτα δεν θα μπορούσαμε να αποδώσουμε σε κανένα από αυτούς τους τρεις πρώιμους θετικούς παράγοντες διαγνωστική ή διαφοροδιαγνωστική αξία, αφού θα απαιτούνταν πολυήμερη παρακολούθησή τους για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Εξάλλου η προϋπαρξη διέγερσης της CRP στα στεφανιαία σύνδρομα δεν μας επιτρέπει να την αξιοποιήσουμε διαφοροδιαγνωστικά κατά την αρχική αντιμετώπιση ενός στεφανιαίου ασθενούς. Μπορούμε όμως να προσπελάσουμε με αρκετή ευστοχία την προγνωστική εξέλιξη νοσηλευόμενου στηθαγχικού ασθενούς, αν διενεργούμε συχνούς προσδιορισμούς των επιπέδων της, διότι η σταδιακή και σημαντική αύξηση αυτών, συνάδει με μη άρση της απόφραξης και με οργάνωση σταθερότερου εμφραγματογόνου θρόμβου.

Η a-1 ox και το SAA κατ' ανάλογο τρόπο θα μπορούσαν να προσλάβουν κλινική αξιοποίηση αν διενεργείται τακτικός προσδιορισμός των τιμών τους σε νοσηλευόμενους στηθαγχικούς ασθενείς, ιδίως σε αυτούς που η στηθάγχη επιμένει πέραν του τριημέρου, αλλά δεν πιστεύουμε ότι οι βιοχημικές αυτές παράμετροι υπερτερούν σε σχέση με τους κλασικούς όπως είναι η CPK, η GOT ή η ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα.

Η a-1 A διεγείρεται σημαντικά τόσο στην PTCA όσο και με cressendo συμπεριφορά όψιμα μετεμφραγματικά, ενώ ο βαθμός της υφιστάμενης διέγερσης στην πορεία σταθεροποίησης της ασταθούς στηθάγχης δεν παρουσιάζει συγκρίσιμη πορεία, γεγονός που μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδά της μάλλον δεν σχετίζονται με τον χρόνο της στεφανιαίας απόφραξης. Η ταχεία αυξομείωση των επιπέδων της στην PTCA προφανώς αποτελεί σημείο δραστηριότητας της οξείας φάσεως στα πλαίσια άσηπτης μηχανικής ενδοθηλιακής κάκωσης, ενώ η πορεία που καταγράφεται στην ασταθή στηθάγχη και στην μετεμφραγματική περίοδο



πιθανότατα έχει να κάνει με την βιολογική συμπεριφορά του θρόμβου που επενδύει την αθηρωματική πλάκα.

Η a-1 X δεν σχετίζεται με τον χρόνο στεφανιαίας απόφραξης, αφού διαπιστώσαμε αδιαφορία στα ασταθή στεφανιαία σύνδρομα. Αντίθετα, η ταχεία αυξομείωσή της στην αγγειοπλαστική αποδίδεται στην ταχεία ενεργοποίηση της αντίδρασης οξείας φάσεως στα πλαίσια ενδοθηλιακής κάκωσης κατά τρόπο παρεμφερή με τους τραυματισμούς^{2,7}.

Οι θετικές πρωτεΐνες Fi, Hp και Cr, τόσο μετά από PTCA όσο και μετεμφραγματικά παρουσιάζουν σημαντική αύξηση, με τη διαφορά ότι στην αγγειοπλαστική η ανταπόκριση είναι πολύ ταχεία, ενώ στο έμφραγμα βραδύτερη και πιό παρατεταμένη. Στην προς σταθεροποίηση αστάθεια, αν και υπάρχει βαθμός διέγερσης, αυτή είναι λιγότερο θεαματική σε ένταση και χωρίς ιδιαίτερη χρονική εξέλιξη. Φαίνεται λοιπόν, ότι οι παράγοντες αυτοί σχετίζονται καλώς με τις στεφανιαίες αποφράξεις, αλλά η παρατεταμένη-διέγερση και η όψιμη κορύφωση στην μετεμφραγματική περίοδο μας υποδεικνύει και πρόσθετο ενισχυτικό μηχανισμό από τα φαινόμενα ισχαιμίας επαναιμάτωσης ή τις επισυμβαίνουσες νεκρώσεις. Θα συμπεραίναμε ότι η χρονική διάρκεια της διέγερσης αυτών των πρωτεϊνών σχετίζεται με την διάρκεια της στεφανιαίας απόφραξης, αλλά όχι ο βαθμός διέγερσης, εκτιμώμενος από το ύψος των μέγιστων επιπέδων τους.

Οι αρνητικές πρωτεΐνες οξείας φάσεως TBPA, Alb και Tf, ενώ υποστρέφουν γρήγορα τα επίπεδά τους μετά από την PTCA, υποστρέφονται με ανάλογο τρόπο μετεμφραγματικά, αλλά με σημαντική καθυστέρηση, αφού τα επίπεδά τους προσλαμβάνουν σημαντική μείωση γύρω στην έκτη μετεμφραγματική ημέρα. Αντίθετα, στην ασταθή στηθάγχη που σταθεροποιείται δεν καταγράφονται αξιόλογες μεταβολές. Είναι ευνόητο λοιπόν να υποθέσουμε ότι η μείωση των τίτλων τους δεν σχετίζεται με τον χρόνο της απόφραξης, αλλά στην μεν PTCA ακολουθείται το πρότυπο της αντίδρασης οξείας φάσεως της πυροδοτούμενης από την μηχανική ενδοθηλιακή κάκωση, στην δε μετεμφραγματική περίοδο τα επίπεδά τους μειώνονται λόγω κατανάλωσης αυτών στα πλαίσια της οργάνωσης αναγεννητικών μηχανισμών που ακολουθούν την επαναιμάτωση.

Αλλωστε η καθήλωση αυτών των τριών πρωτεϊνών στην εμφραγματική,



ισχαιμική ή νεκρωτική περιοχή, πιστοποιείται από πολλές μελέτες με νεκροτομικά και βιοχημικά δεδομένα^{38-39,76-79,181-182}. Ενδεχομένως η ταχεία *decrecendo cressendo* πορεία μετά από την PTCA να έχει παρόμοια ιστοχημική βάση. Για τους τρεις προαναφερόμενους αρνητικούς παράγοντες οξείας φάσεως δεν μπορούμε να προτείνουμε ούτε διαγνωστική ούτε διαφοροδιαγνωστική ούτε προγνωστική αξιοποίηση αναφορικά με την διάρκεια της στεφανιαίας απόφραξης, αλλά η όψιμη και παρατεταμένη υποστροφή ενδεχομένως σχετίζεται με το μέγεθος της εμφραγματικής περιοχής, την έκταση των νεκρωτικών φαινομένων και την δραστηριοποίηση των βιοχημικών αναγεννητικών μηχανισμών.

Συμπερασματικά, θα λέγαμε ότι η στεφανιαία απόφραξη κινητοποιεί την αντίδραση οξείας φάσεως, ανεξάρτητα από την αιτιολογία της απόφραξης, με εξαίρεση την πρωτεΐνη α_2M , η οποία παρουσιάζει ουδετερότητα σε όλα τα στάδια της μελέτης. Οι παράγοντες CRP, α -1 ox και SAA παρουσιάζουν ταχεία και σημαντική άνοδο σε κάθε περίπτωση απόφραξης ασχέτως χρονικής διάρκειας, αλλά παρατεταμένοι παθολογικοί τίτλοι εμφανίζονται μόνο όταν η απόφραξη διαρκεί περισσότερο από 30 λεπτά, όπως στο έμφραγμα, αποδιδόμενη στην πρόσθετη δράση των ιστολογικών και χημικών μετεμφραγματικών φαινομένων.

Η πρωτεΐνη α -1 A παρουσιάζει διάρκεια διέγερσης ανάλογη με τον χρόνο της απόφραξης, χωρίς το μέγιστο επίπεδο του τίτλου της να έχει αναλογικότητα με την διάρκεια αυτής. Αντίθετα η α -1 X και η C_3 δεν σχετίζονται καθόλου με το γεγονός της στεφανιαίας απόφραξης αυτό καθ'εαυτό, αλλά πυροδοτούνται από μηχανισμό ενδοθηλιακής κάκωσης ανάλογο με τον παρατηρούμενο σε τραυματισμούς. Οι πρωτεΐνες Fi, Hp και Cp διεγείρονται μετά από στεφανιαία απόφραξη, με διάρκεια του διεγερτικού φαινομένου ανάλογη με τον χρόνο της απόφραξης, χωρίς ωστόσο τα μέγιστα επίπεδα να παρουσιάζουν παρόμοια αναλογικότητα.

Οι αρνητικοί παράγοντες TBPA, Alb και Tf δεν σχετίζονται με την διάρκεια της στεφανιαίας απόφραξης, αλλά η υποστροφή των επιπέδων τους αποδίδεται είτε σε μηχανική κάκωση του ενδοθηλίου, οπότε είναι ταχεία, είτε σε κατανάλωσή τους στο αναγεννησιακό φαινόμενο της μετεμφραγματικής περιόδου, οπότε είναι πλέον όψιμη.



Συμπεραίνουμε επίσης ότι ο συχνός εργαστηριακός προσδιορισμός των θετικών παραγόντων CRP, a-1 οx, a-1 A, SAA, Fi, Hp και Cr από κοινού, συνδράμει στην προγνωστική αξιολόγηση των νοσηλευόμενων στεφανιαίων συνδρόμων, χωρίς να φαίνεται επί του παρόντος ότι υπερτερεί από τις συνήθως χρησιμοποιούμενες εργαστηριακές παραμέτρους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η αντίδραση οξείας φάσεως με την αυξομείωση των τίτλων ομάδας πρωτεϊνών και κυτοκινών, υφίσταται σε πολλά νοσήματα, μεταξύ των οποίων καρδιολογικού ενδιαφέροντος όπως τα στεφανιαία σύνδρομα και η PTCA. Ερευνητικά δεδομένα πιστοποιούν την σε άλλοτε άλλο βαθμό διέγερση ή υποστροφή επιλεγμένων πρωτεϊνών οξείας φάσεως (ΠΟΦ).

Στη σταθερή στηθάγχη δεν υφίσταται απόφραξη των στεφανιαίων, στην ασταθή στηθάγχη υφίσταται απόφραξη διάρκειας μικρότερης των 30 λεπτών, στο έμφραγμα η απόφραξη διαρκεί περισσότερο από 30 λεπτά και στην αγγειοπλαστική συμβαίνει προεπιλεγμένη απόφραξη λίγων δευτερολέπτων. Στην εργασία μας μελετήσαμε την σημασία του χρόνου της στεφανιαίας απόφραξης στην διάρκεια και στο επίπεδο της διέγερσης των ΠΟΦ, προκειμένου να εξαγάγουμε τυχόν ερευνητικά ή κλινικά συμπεράσματα.

Υλικό - Μέθοδοι: Η μελέτη ήταν διττή.

Στην πρώτη φάση μελετήσαμε 40 ασθενείς με σταθερή στηθάγχη ως II/ου σταδίου, εκ των οποίων 20 που υποβλήθηκαν σε PTCA απετέλεσαν την ομάδα Α, ενώ οι λοιποί απετέλεσαν την ομάδα Β. Οι 7 ασθενείς της ομάδας Α που κατά την PTCA παρουσίασαν επιπλοκή συγκρότησαν την υποομάδα Α₁, ενώ 13 ανεπίπλεκτοι την υποομάδα Α₂.

Στη δεύτερη φάση μελετήθηκαν 30 διαδοχικώς εισαχθέντες λόγω ασταθούς συνδρόμου ή προσφάτου ενάρξεως, εκ των οποίων οι 10 που εξελίχθηκαν σε έμφραγμα απετέλεσαν την ομάδα Δ ενώ οι 20 που σταθεροποιήθηκαν συντηρητικά την ομάδα Γ. Οι 4 ασθενείς που θρομβολύθηκαν



απετέλεσαν την υποομάδα Δ₁ και οι υπόλοιποι 6 την υποομάδα Δ₂.

Σε όλους προσδιορίσαμε τα επίπεδα των εξής 13 ΠΟΦ: CRP, a-1 ox, a-1 A, a-1 X, SAA, Fi, Hp, Cr, a₂ M, C₃, TBPA, Alb, Tf. Στις ομάδες Α και Β προσδιορίσαμε τις μέσες τιμές των ΠΟΦ κατά την εισαγωγή καθώς και την τρίτη ημέρα νοσηλείας, ενώ στις ομάδες Γ και Δ κατά την εισαγωγή καθώς και την τρίτη και έκτη ημέρα νοσηλείας. Στη συνέχεια εκτιμήσαμε με t-test και paired t-test τις διαφορές των μέσων τιμών των επαναληπτικών προσδιορισμών ως προς τις μέσες τιμές αφετηρίας κατά την εισαγωγή, τόσο στις ομάδες όσο και στις υποομάδες και αξιολογήσαμε συγκριτικά τα ευρήματά μας.

Αποτελέσματα: Στην ομάδα Β (σταθερή στηθάγχη) δεν καταγράφηκε διέγερση των ΠΟΦ, σε αντίθεση με την ομάδα Α (διενέργεια ΡΤCΑ), όπου η α₂ Μ εμφανίστηκε ουδέτερη, ενώ οι ΠΟΦ CRP, a-1 ox, a-1 A, a-1 X, SAA, Fi, Hp, Cr και C₃ παρουσίασαν σημαντική διέγερση (θετικοί) και οι ΠΟΦ TBPA, Alb και Tf σημαντική υποστροφή (αρνητικοί). Οι επιπλοκές της ΡΤCΑ δεν ενισχύουν σημαντικά την διέγερση των ΠΟΦ. Η CRP εισαγωγής εμφάνισε βαθμό διέγερσης σε όλα τα στεφανιαία σύνδρομα, αλλά σημαντική ήταν μόνο στους εξελίξιμους σε έμφραγμα.

Οι ΠΟΦ CRP, a-1 ox και SAA εμφανίστηκαν σημαντικά διεγερμένοι την τρίτη ημέρα σε ασταθές σύνδρομο, στους σταθεροποιούμενους παρουσίασαν σταδιακή υποστροφή ενώ στους εμφραγματίες παράταση ισχυρής διέγερσης ως την έκτη ημέρα. Οι ΠΟΦ a-1 X, a₂ Μ και C₃ είναι ουδέτεροι στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Η a-1 A εμφανίζει σημαντική διέγερση στο έμφραγμα με όψιμη επίταση ενώ στην σταθεροποιούμενη αστάθεια μικρό βαθμό διέγερσης χωρίς χρονική επίδραση.

Οι θετικοί ΠΟΦ Fi, Hp και Cr στην ασταθή στηθάγχη παρουσιάζουν βαθμό διέγερσης ενώ σε απόφραξη >30 λεπτά σημαντική με όψιμη επίταση, σε αντίθεση με την σημαντική και σύντομη της ΡΤCΑ. Οι αρνητικοί ΠΟΦ TBPA, Alb και Tf εμφάνισαν σημαντική και όψιμη υποστροφή μετεμφραγματικά, αδιάφορη στάση στην σταθεροποιούμενη αστάθεια και σημαντική σύντομης διάρκειας υποστροφή στην ΡΤCΑ.

Συμπεράσματα: Η στεφανιαία απόφραξη διεγείρει τους ΠΟΦ, με εξαί-



ρεση τις α_2 M, C₃, TBPA, Alb και Tf, εκ των οποίων η πρώτη εμφανίζει ουδετερότητα, ενώ οι άλλες παρουσιάζουν αυξομειώσεις μη σχετιζόμενες με την απόφραξη αλλά με μηχανισμούς ενδοθηλιακής κάκωσης ή ιστικής ανάπλασης.

Οι ΠΟΦ CRP, a-1 οκ, και SAA παρουσιάζουν ταχεία σημαντική αύξηση σε στεφανιαία απόφραξη, αλλά σε διάρκεια αυτής >30 λεπτών η διέγερση εμφανίζεται πλέον σημαντική και παρατεταμένη, λόγω πρόσθετων ιστοχημικών μηχανισμών. Η a-1 A παρουσιάζει διάρκεια διέγερσης σχετιζόμενη με τον χρόνο απόφραξης, χωρίς τα επίπεδά της να ακολουθούν την ίδια αναλογικότητα. Η a-1 X δεν σχετίζεται με στεφανιαία απόφραξη.

Η διάρκεια διέγερσης των θετικών ΠΟΦ Fi, Hp και Cr έχει αναλογικότητα με τον χρόνο της απόφραξης, όχι όμως και ο βαθμός διέγερσης.

Τέλος, φαίνεται ότι σε νοσηλευόμενους στεφανιαίους ο συχνός προσδιορισμός επιπέδων των ΠΟΦ CRP, a-1 οκ, a-1 A, SAA, Fi, Hp Cr παρουσιάζει κλινικό και προγνωστικό ενδιαφέρον, αλλά η προοπτική χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

ABSTRACT

The acute phase reaction in coronary artery disease

Introduction: Acute phase reaction with its characteristic fluctuation of specific protein and cytokine titers is a pathophysiologic mechanism common in many diseases. Among them diseases of cardiologic interest are included as coronary syndroms and PTCA. Research data provide evidens that establish the different degree of induction or inhibition of specific acute phase proteins (APP). In stable angina no occlusion of coronary vessel lumen is present. In unstable angina an occlusion of less than 30 minutes time is observed and In myocardial infraction the duration of vessel occlusion is longer than 30 min. In angioplasty a preselected occlusion of a few seconds duration is taking place. In this paper we have studied the influ-



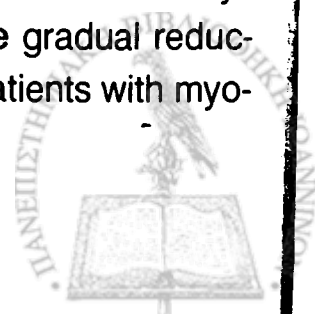
ence of coronary artery occlusion duration on APP induction in order to draw laboratory or clinical conclusions.

Material - Methods: The study design was double. Initially, we studied 40 patients suffering from stable angina up to second grade. 20 of them who underwent RTCA entered group A, while the rest entered group B. 7 patients of group A who had complications during PTCA were classified as subgroup A₁ and the rest of them with no complication were classified as subgroup A₂.

Afterwards, 30 successively admitted patients due to acute onset unstable coronary syndrome were studied. 10 of these patients developed infraction and entered group D, while the other 20 were stabilized with conservative therapy and entered group C. In the infraction group D 4 patients who underwent thrombolytic therapy were classified as subgroup D₁ and the remaining 6 patients composed subgroup D₂.

For every patient included in the study, we determined the titers of each of the following APP: CRP, a-1 ox, a-1 A, a-1 X, SAA, Fi, Hp, Cp, a₂ M, C₃, TBPA, Alb and Tf. For groups A and B we determined the mean values of APP on admittance and 3 days afterwards. For groups C and D we determined the mean values on admittance and during the third and sixth day of hospitalization. For all patient groups and subgroups we performed t-test and paired t-test in order to assess the differences of mean values on admittance compared to repetitive evaluations.

Results: In group B (stable angina) no activation of APP was recorded, contrary to group A where APP CRP, a-1 ox, a-1 A, a-1 X, SAA, Fi, Hp, Cp and C₃ were significantly activated (positive), APP TBPA, Alb and Tf were significantly inhibited (negative), and a₂ M was neutral. PTCA complications do not significantly amplify the activation of APP. CRP on admittance showed some degree of activation in all coronary syndroms but was significant only in those patients who developed myocardial infraction. The APPs CRP, a-1 ox and SAA were significantly activated on the 3rd days of hospitalization in patients with unstable syndrom, while gradual reduction of these agents was shown in stabilized patients. In patients with myo-



cardial infraction prolongation of strong activation was shown till the sixth day of hospitalization.

APPs a-1 X, a₂ M and C₃ are neutrals in acute coronary syndromes. a-1 A, shows significant activation in myocardial infraction with late deterioration while in stabilizing syndrome these agents showed a low grade activation with no temporal influence. The positive APPs Fi, Hp and Cp show some degree of activation in unstable angina while this activation is significant and prolonged in patients with more than 30 minutes coronary occlusion. On the contrary, in patients who underwent PTCA the above-mentioned positive APPs showed a significant but temporary activation. The negative APPs TBPA, Alb and Tf showed significant late reduction post-infractional, while in patients with stabilizing syndrome they were neutral. The above-mentioned negative APPs showed a significant but brief reduction in patients who underwent PTCA.

Conclusions: Coronary occlusion activates APPs with the exception of a₂ M, C₃, TBPA, Alb and Tf, the first of which shows neutrality, while the others show fluctuation not related to vessel occlusion but to endothelial damage or tissue regeneration mechanisms. APPs CRP, a-1 ox and SAA show rapid significant increase in coronary occlusion, and especially if this lasts more than 30 mins, the activation appears more severe and prolonged due to additional tissue-chemical mechanisms.

a-1 A duration of activation is proportional to vessel occlusion duration, but the elevation of its titer do not show the same proportionality. a-1 x is unrelated to coronary occlusion. The duration of activation of positive APPs Fi, Hp and Cp shows proportionality to the duration of vessel occlusion; however, this proportionality does not exist regarding the levels of their activation.

Finally, it can be concluded that in hospitalized coronary patients, frequent evaluation of APPs CRP, a-1 ox, a-1 A, SAA, Fi, Hp, Cp levels is clinically and prognostically important but this prospect requires further investigation.



BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fahraeus R. The suspension stability of the blood. Acta Med. Scand. 1921, 55: 1-2.
2. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. Ann. NY Acad. Sci 1982, 389: 39-48.
3. Gordon J, Rosenthal M: A multidot immunobinding assay for autoimmune testing : evaluation for the diagnosis and management of connective tissue diseases. J. Rheumatol. 1985 ; 12(2) : 257-64.
4. Gewurz H, Mold C, Siegel J, Fiedel B. C-reactive protein and the acute phase response. Adv. Intern. Med. 1982, 27: 345-72.
5. Hattori M, Abraham LJ, Northemann W, Fey GH: Acute - phase reaction induces a specific complex between hepatic nuclear proteins and the interleukin 6 response element of the rat alpha 2 - macroglobulin gene. Proc. Natl. Acad. Sci USA 1990, 87 (6): 2364 - 8.
6. Gelin JL, Moldawer LL, Iresjo BM, Lundholm KG. The role of the adrenals in the acute phase response to interleukin-1 and tumor necrosis factor - alpha. J. Surg. Resp. 1993, 54: 70-8.
7. Perlmutter DH, Colten HR : Molecular immunobiology of complement biosynthesis: a model of single - cell control of effector - inhibitor balance. Annu Rev. Immunol. 1986 ; 4: 231 - 51.
8. Geiger T, Andus T, Klapproth J, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC. Induction of rat acute - phase proteins by interleukin-6 in vivo. Eur. J. Immunol. 1988, 18 (5): 717 - 21.
9. Hijmans W, Sipe JD : Levels of the serum amyloid A protein (SSA) in normal persons of different age groups. Clin. Exp. Immunol. 1979 ; 35(1) : 96 - 100.
10. Kampschmidt RF, Upchurch HF, Eddington CL, Pullian LA. Multiple biological activities of a partially purified leukocytic endogenous mediator. Am. J. Physiol. 1973, 224 : 530 - 3.
11. Baumann H, Prowse KR, Marinkovic S, Won KA, Jahreis GP: Stimulation of hepatic acute phase response by cytokines and glucocorticoids. Ann. NY Acad. Sci 1989, 557 : 280 - 95.



12. Marinkovic S, Jahreis GP, Wong GG, Baumann H. IL-6 modulates the synthesis of a specific set of acute phase plasma proteins in vivo. *J. Immunol.* 1989, 142 (3): 808 - 12.
13. Emery P, Salmon M. The immune response 2. Systemic mediators of inflammation. *B. J. Hosp. Med.* 1991, 45 (3) : 164 - 8.
14. Gómez - Lechón MJ, López P, Donato T, Montoya A, Larrauri A, Gimenez P, et al: Culture of human hepatocytes from small surgical liver biopsies. Biochemical characterization and comparison with in vivo. *In Vitro Cell. Dev. Biol.* 1990; 26(1): 67 - 74.
15. Castell JV, Gómez - Lechón MJ, David M, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC: Recombinant human interleukin-6 (IL-6 / BSF-2 / HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. *FEBS Lett.* 1988, 232 (2) : 347 - 50.
16. Van Gool J, Van Vugt H, De Bont E: Alpha 2 - macroglobulin and fibrinogen modulate inflammatory edema in man. *Inflammation* 1990 ; 14 (3) : 275-83.
17. Snyers L, Fontaine V, Content J. Modulation of interleukin-6 receptors in human cells. *Ann. NY Acad. Sci* 1989, 557 : 388 - 93.
18. Matsuda T, Hirano T, Nagasawa S, Kishimoto T. Identification of alpha 2 - macroglobulin as a carrier protein for IL-6. *J. Immunol.* 1989, 142 (1): 148 - 52.
19. Oldenburg HS, Rogy MA, Lazarus DD, Van Zee KL, Keeler BP, Chizzonite RA, et al. Cachexia and the acute - phase protein response in inflammation are regulated by interleukin-6. *Eur. J. Immunol.* 1993, 23(8) : 1889 - 94.
20. Dinarello CA, Wolff SM. Molecular basis of fever in humans. *Am. J. Med.* 1982, 72 (5): 799 - 819.
21. Hanson DF, Murphy PA, Silicano R, Shin HS. The effect of temperature on the activation of thymocytes by interleukins I and II. *J. Immunol.* 1983, 130(1) : 216 - 21.
22. Jampel HD, Duff GW, Gershon RK, Atkins E, Durum SK: Fever and immunoregulation III. Hyperthermia augments the primary in vitro humoral immune response. *J. Exp. Med.* 1983, 157(4) : 1229 - 38.



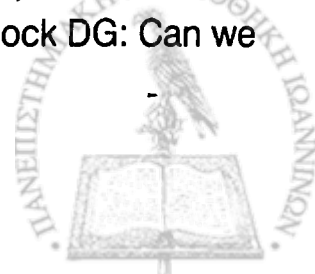
23. Baracos V, Rodemaan HP, Dinarello CA, Goldberg AL. Stimulation of muscle protein degradation and prostaglandin E2 release by leukocytic pyrogen (interleukin-1) : A mechanism for the increased degradation of muscle proteins during fever. *N. Engl. J. Med.* 1983, 308 (10) : 553 - 8.
24. Andus T, Geiger T, Hirano T, Northoff H, Ganter U, Bauer J, Kishimoto T, Heinrich PC : Recombinant human B-cell stimulatory factor 2 (BSF-2 / IFN β 2) regulates beta-fibrinogen and albumin mRNA levels in Fao-9 cells. *FEBS Lett.* 1987, 221(1) : 18 - 22.
25. Geisterfer M, Richarde C, Baumman M: Regulation of IL-6 and the hepatitis IL-6 receptor in acute inflammation in vivo. *Cytokine* 1993, 5 : 1 - 7.
26. Darlington GJ, Wilson DR, Lachman LB. Monocyte-conditioned medium, interleukin-1, and tumor necrosis factor stimulate the acute phase response in human hepatoma cells in vitro. *J. Cell. Biol.* 1986, 103 (3) : 787 - 93.
27. Oliviero S, Cortese R. The human haptoglobin gene promoter : interleukin- 6- responsive elements interact with a DNA-binding protein induced by interleukin - 6. *EMBO J.* 1989, 8 (4) : 1145 - 51.
28. Pepys MB : C - reactive protein. A review of its structure and function. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* 1982 ; 5 (4): 386 - 97.
29. Ganter U, Strauss S, Jonas U, Weidemann A, Beyrenther K, Volk B, Berger M, Bauer J: Alpha 2 - macroglobulin synthesis in interleukin - 6 - stimulated human neuronal (SH-SY5Y neuroblastoma) cells. Potential significance for the processing of Alzheimer beta-amyloid precursor protein. *FEBS Lett.* 1991, 282(1) : 127 - 31.
30. Atassi MZ, Smith JA: A proposal for the nomenclature of antigenic sites in peptides and proteins. *Immunochemistry* 1978, 15 (8): 609-10.
31. Jackson CM, Nemerson Y. Blood Coagulation, *Annu Rev. Biochem.* 1980, 49 : 765 - 811.
32. Schreiber RD, Pangburn MK, Medicus BG, Muller - Eberhard HJ: Raji cell injury and subsequent lysis by the purified cytolytic alternative



- pathway of human complement. Clin. Immunol. Immunopathol. 1980, 15(3): 384-96.
33. Parker CW. Radioimmunoassay. Annu Rev. Pharmacol. Toxicol. 1981, 21 : 113 - 32.
 34. Bing DH, Andrews JM, Morris KM, Cole E, Irish V: Purification of sub-components C1q, C1(-)r and C1(-)s of the first component of complement from Cohn Fraction. I by affinity chromatography. Prep. Biochem. 1980, 10(3): 269-96.
 35. Reid KB, Porter RR. The proteolytic activation systems of complement. Annu Rev. Biochem. 1981, 50 : 433 - 64.
 36. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and acute phase response. Biochem. J. 1990, 265(3) : 621-36.
 37. Bullen JJ, Ward CG, Rogers HJ: Iron, infection, and the role of bicarbonate. FEMS Microbiol. Lett. 1990, 59(1-2): 27-9.
 38. Warth DC, Leon MB, O' Neill W, Zacca N, Polissar N, Buchbinder M : Rotational atherectomy multicenter registry : acute results, complications and 6-month angiographic follow-up in 709 patients. J. Am. Coll. Cardiol. 1994, 24(3) : 641 - 8.
 39. Χατζημυλιτιάδης ΣΜ, Γκουράσας ΙΘ, Μεδίσκου Σ, Νενοπούλου Ε, Λουρίδας ΓΕ, Τσιφοδήμος ΔΚ. Η θρομβωτική εξεργασία στην ασταθή στηθάγχη. Διερεύνηση με αθηρεκτομή. Ελλ. Καρδ. Επιθ., Τόμος 36 συμπλήρωμα Β/1995, 16ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, σελίδα Β4, περίληψη 15.
 40. Βαγενά Δ, Σιώνης Δ, Σάσσαλος Κ, Χατζάραν Σ, Καβαλλιέρου Λ, Ζωγράφου Ε, Τριάντης Γ, Παπανικολάου Κ, Ρενιέρη Ν. Επίπεδα β-θρομβοσφαιρίνης, 4ου αιμοπεταλιακού παράγοντα και αντιθρομβίνης ΙΙΙ σε ασθενείς με σταθερή και ασταθή στηθάγχη. Ελλ. Καρδ. Επιθ., Τόμος 36 συμπλήρωμα Β/1995, 16ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, σελίδα Β1, περίληψη 2.
 41. Τουσουλής Δ, Τεντολούρης Κ, Αποστολόπουλος Θ, Μποσινάκου Ε, Κόψαρη Κ, Ζαμπούκα Δ, Ξανθάκη Α, Τούτουζας Π. Διαφορές του παράγοντα Von Willenbrand μεταξύ ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου και με ασταθή στηθάγχη. Ελλ. Καρδ. Επιθ., Τόμος 36



- συμπλήρωμα Β/1995, 16ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, σελίδα Β3, περίληψη 9.
42. Ραλλίδης Λ, Μεγάλου Α, Παπαγεωργάκης Ν, Συμεωνίδης Δ, Πύρρος Ι, Φλέσσας Λ, Τσιτούρης Γ. Η ινωδολυτική ικανότητα σε παιδιά με ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου. Ελλ. Καρδ. Επιθ., Τόμος 36 συμπλήρωμα Β/1995, 16ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, σελίδα Β19, περίληψη 84.
43. Μιχελακάκης ΝΑ, Αποστόλου ΘΣ, Περπινιά ΑΣ, Λύρας ΘΓ, Βούλγαρης ΔΙ, Σαριδάκης ΣΕ, Καυκάς ΝΒ. Μεταβολές των πρωτεϊνών οξείας φάσης κατά την αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών. Ελλ. Καρδ. Επιθ., Τόμος 36 συμπλήρωμα Β/1995, Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, σελίδα Β23, περίληψη 105.
44. Μιχελακάκης ΝΑ, Αποστόλου ΘΣ, Περπινιά ΑΣ, Λύρας ΘΓ, Βούλγαρης ΔΙ, Κατσαρός ΠΚ, Βούρος ΛΕ. Μεταβολές της C - αντιδρώσας πρωτεΐνης και των ιντερλευκινών μετά αγγειοπλαστική σε ασθενείς με στηθάγχη προσπαθείας και ασταθή στηθάγχη. Ελλ. Καρδ. Επιθ., Τόμος 36, συμπλήρωμα Β/1995, σελίδα Β26, περίληψη 118.
45. Hanson SR, Harker LA, Bjornsson TD. Effects of platelet - modifying drugs on arterial thromboembolism in baboons. Aspirin potentiates the antithrombotic actions of dipyridamole and sulfinpyrazone by mechanism(s) independent of platelet cyclooxygenase inhibition. J. Clin. Invest. 1985, 75(5) : 1591 - 9.
46. Marcus AJ, Broekman MJ, Weksler BB, Jaffe EA, Safier LB, Ullman HL, et al: Arachidonic acid metabolism in endothelial cells and platelets. Ann. NY Acad. Sci. 1982, 401: 195 - 202.
47. Οικονομίδης Ι, Λοϊζου Σ, Τσούκας Α, Κασσιμάτης Α, Νιχογιαννόπουλος Π. Η ασπιρίνη μειώνει τα επίπεδα του αυξητικού παράγοντα των μονοκυττάρων/μακροφάγων (MCSF) σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Ενας νέος θεραπευτικός ρόλος της ασπιρίνης. Ελλ. Καρδ. Επιθ. Τόμος 36, συμπλήρωμα Β/1995, σελίδα Β37, περίληψη 171.
48. Edwards CR, Padfield PL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: past, present, and bright future. Lancet 1985, 1(8419) : 30 - 4.
49. Whicher JT, Chambers RE, Ward AM, White PA, Bullock DG: Can we



measure C-reactive proteins? *Annu Clin. Biochem.* 1990; 27(Pt 1): 89-90.

50. Tillet Y, Thibault J: Morphological relationships between tyrosine hydroxylase-immunoreactive neurons and dopamine-beta-hydroxylase-immunoreactive fibres in dopamine cell group A15 of the sheep. *J. Chem. Neuroanat.* 1993; 6 (2): 69-78.
51. Tillet Y, Batailler M, Thibault J: Neuronal projections to the medial preoptic area of the sheep, with special reference to monoaminergic afferents: immunohistochemical and retrograde tract tracing studies. *J. Comp. Neurol.* 1993, 8; 330 (2): 195-220.
52. Ignarro LJ: Physiological significance of endogenous nitric oxide. *Seminars in Perinatology.* 1991; 15 (1) :20-26.
53. Masaki T: Reduced sensitivity of vascular response to endothelin. *Circulation*, 1993; 87 (suppl V): V 33 - V 35.
54. Luscher TF, Boulanger CM, Yang Z, Noll G, Dohi Y : Interactions between endothelium-derived relaxing and contracting factors in health and cardiovascular disease. *Circulation* 1993, 87 (suppl V); V 36 - V 44.
55. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S: The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br. J. Pharm.* 1987, 92 : 639-646.
56. Wu KK, Folsom AR, Heiss G, Davis CE, Conlan MG, Barnes R: Association of coagulation factors and inhibitors with carotid artery atherosclerosis: Early results of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann. Epidemiol.* 1992, 2: 471-480.
57. Juhan - Vague I, Collen D: On the role of coagulation and fibrinolysis in atherosclerosis. *Ann Epidemiol.* 1992, 2: 427-438.
58. Dawson S, Henney A: The status of PAI-1 as a risk factor for arterial and thrombotic disease: A review. *Atherosclerosis* 1992, 95: 105-117.
59. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis : a perspective for the 1990s. *Nature* 1993, 362: 801-809.
60. Silveira AMV, Elgue G, Hamsten A, Blomback M: Von Willebrand fac-



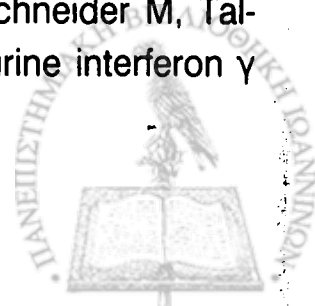
- tor in plasma and urine of men with premature coronary artery disease. *Thromb. Haemostasis* 1992, 67: 161-165.
61. Miller VM, Vanhoutte PM: Endothelium-dependent contractions to arachidonic acid are mediated by products of cyclooxygenase in canine veins. *Am. J. Physiol.* 1985, 248: H 432- H 437.
 62. Drau VJ, Gibbons GH: Vascular remodeling: mechanisms and implications. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993, 21 (suppl 1): S-1 - S-5.
 63. Lindqvist KJ, Osterland CK: Human antibodies to vascular endothelium. *Clin. Exp. Immunol.* 1971, 9: 753-760.
 64. Brasile L, Kremer JM, Clarke JL, Cerilli J: Identification of an autoantibody to vascular endothelial cell-specific antigens in patients with systemic vasculitis. *Am. J. Med.* 1989, 87: 74-78.
 65. Dejana E: Endothelial cell adhesive receptors. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1993, 21 (suppl. 1): S-18 - S-21.
 66. Stehouver CD, Donker AJ: Clinical usefulness of measurement of urinary albumin excretion in diabetes mellitus. *Neth. J. Med.* 1993; 42: 175-186.
 67. Leurs PB, Van Oerle R, Hamulyak K, Wolffenbuttel BH: Tissue factor pathway inhibitor activity in patients with IDDM. *Diabetes* 1995, 44: 80-84.
 68. Skrha J, Vackova I, Kvasnicka J, Stibor V, Stolva P, Richter H, Hormann H: Plasma free N-terminal fibronectin 30 Kda domain as a marker of endothelial dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *Eur. J. Clin. Invest.* 1990, 20 : 171-176.
 69. Lane JR, Neumann DA, Lafond-Walker A, Herskowitz A, Rose NR. Interleukin-1 or tumor necrosis factor can promote coxsackie B3-induced myocarditis in resistant B10. A mice. *J. Exp. Med.* 1992; 175: 1123-9.
 70. Henke A, Mohr C, Sprenger H, Graebner C, Stelzner A, Nain M, et al. Coxsackievirus B3-induced production of tumor necrosis factor- α , IL-1 β and IL-6 in human monocytes. *J. Immunol* 1992; 148: 2270-7.
 71. Kawakami M, Tsutsumi H, Kumakawa T, Abe H, Hirai M, Kurosava S, et al. Levels of serum granulocyte colony stimulating factor in patient-



- ts with infections. *Blood* 1990; 76: 1962-4.
72. Koeffker HP, Gasson J, Ranyard L, Sousa L, Shephard M, Munker R. Recombinant human TNF- α stimulates production of granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1987; 70: 55-9.
 73. Luster AD: Chemokines - chemostatic cytokines that mediate inflammation. *N. Eng. J. Med.* 1998; 338: 436-445.
 74. Rosenson RS. Myocardial Injury: The Acute Phase Response and Lipoprotein Metabolism. *J. Am. Col. of Cardiol.* 1993; 22 (3): 933-40.
 75. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis - an update. *N. Eng. J. Med.* 1986, 314: 496.
 76. Steinberg D: Antioxidants and atherosclerosis: a current assessment. *Circulation* 1991, 84: 1420-5.
 77. Matsumori A, Yamada T, Susuki H, Matoba Y, Sasayama S. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br. Heart J.* 1994 ; 72 : 561-566.
 78. Hansson K: Immune mechanisms in atherogenesis. *Arteriosclerosis* 1989, 9: 567-578.
 79. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Parker M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N. Eng. J. Med.* 1990; 323: 236-41.
 80. Yamada T, Matsumori A, Sasayama S. Therapeutic effect of anti-tumor necrosis factor- α antibody on the murine model of viral myocarditis induced by encephalomyocarditis virus. *Circulation* 1994; 89: 846-51.
 81. Kawai C, Matsumori A, Fujiwara H. Myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Annu Rev. Med.* 1987; 38: 221-39.
 82. Abelmann WH, Lorell BH. The challenge of cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Card.* 1989; 13: 1219-39.
 83. Smith SC, Allen PM. Neutralization of endogenous tumor necrosis factor ameliorates the severity of myosin-induced myocarditis. *Circ. Res.* 1992; 70: 856-63.
 84. Feussner G, Schuster M, Ziegler R, Serum amyloid A protein in very low density and high density lipoproteins during the course of acute



- myocardial infarction. *Electrophoresis* 1991; 12: 283-6.
85. Koeffker HP, Gasson J, Ranyard L, Souza L, Shephard M, Munker R. Recombinant human TNF- α stimulates production of granulocyte colony - stimulating factor. *Blood* 1987; 70 : 55 - 9.
 86. Arya SK, Wong-Staal F, Gallo RC. T - cell growth factor gene : Lack of expression in human T - cell leukemia - lymphoma virus-infected cells. *Science* 1984 ; 223 : 1086 - 7.
 87. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992 ; 257 : 387 - 9.
 88. Balligand J-L, Kelly RA, Marsden PA, Smith TW, Michel T. Control of cardiac muscle cell function by an endogenous nitric oxide signalling system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993 ; 90 : 347 -51.
 89. Balligand J-L, Ungureanu D, Kelly RA, Kobzik L, Pimental D, Michel T, et al. Abnormal contractile function due to induction of nitric oxide synthesis in rat cardiac myocyte follows exposure to activated macrophage - conditioned medium. *J. Clin. Invest.* 1993 ; 91 : 2314 - 9.
 90. Matsumori A, Hirose K, Wakabayashi A, Kawai C, Nabeya N, Sakurami T, et al. HL- A and hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1979; 97: 428 -31.
 91. Matsumori A, Kawai C, Wakabayashi A, Terasaki PI, Park MS, Sakurami T, et al. HLA - DRW4 antigen linkage in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 1981; 101 : 14 - 6.
 92. Geisterfer-Lowrance AAT, Kass S, Tanigawa G, Vosverg H-P, McKenna W, Seidman CE, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy : A β cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell.* 1990 ; 62 : 999 - 1006.
 93. Maisch B. Retrospective and perspectives in the immunology of cardiac diseases. *Springer Seminar Immunopathol.* 1998 ; 11 : 479 - 82.
 94. Black PL, Phillips H, Tribble HR, Pennington R, Schneider M, Talmadge JE. Antitumor response to recombinant murine interferon γ

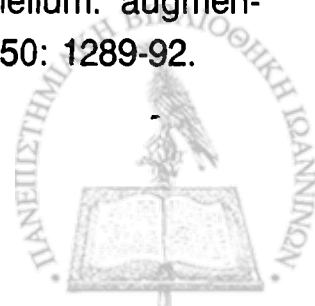


correlates with enhanced immune function of organ - associated, but not recirculating cytolytic T lymphocytes and macrophages. *Cancer Immunol Immunother* 1993; 37: 299-306.

95. Aulitzky W, Gastl G, Aulitzky WE, Herold M, Kemmler J, Mull B, et al. Successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with a biologically active dose of recombinant interferon gamma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1875-1884.
96. Ellerhorst JA, Kilbourn RG, Amato RJ, Zukiwski AA, Jones E, Logothetis CJ. Phase II trial of low dose γ - interferon in metastatic renal cell carcinoma. *J. Urology* 1994; 152: 841-5.
97. Gohji K, Fidler IJ, Tsan R, Radins KR, von Eschenbach AC, Tsuruo T, Nakajima M. Human recombinant interferons beta and gamma decrease gelatinase production and invasion by human KG-2 renal carcinoma cells. *Int J Cancer* 1994; 58: 380-4.
98. Yanagihara K, Seyama T, Watanabe Y. Antitumor potential of interferon - γ cDNA in two of highly metastatic mouse tumor lines reduces their tumorigenicity. *Nat Immun* 1994; 13: 102-112.
99. Reali E, Guilliani AL, Spisani S, Moretti S, Gavioli R, Masucci G, et al. Interferon - γ enhances monoclonal antibody 17-1A dependent neutrophil cytotoxicity toward colorectal carcinoma cell line SW 11-16. *Clinical Immunol Immunopath.* 1994; 71(1) : 105-12.
100. Trubiani O, Bosco D, DiPrimio R. Interferon - γ (IFN- γ) induced programmed cell death in differentiated human leukemic b cell lines. *Experimental Cell Research* 1994; 215: 23-27.
101. Schuurman B, Heuff G, Beelen RHJ, Meyer S. Enhanced killing capacity of human Kupffer cells after activation with human granulocyte / macrophage colony stimulating factor and interferon - γ . *Cancer Immunol. and Immunother.* 1994; 39: 179-184.
102. Weiner LM, Li W, Holmes M, Catalano RB, Dohnarsky M, Padavic K, Alpaugh RK. Phase I trial of recombinant macrophage colony stimulating factor and recombinant γ - interferon: toxicity, monocytosis, and clinical effects. *Cancer Research* 1994; 54: 4084-90.
103. Clark S, McGuckin MA, Hurst T, Ward BG. Effect of interferon - γ and



- tumor necrosis factor α on sensitivity to cisplatin in ovarian carcinoma cell lines. *Cancer Immunol. and Immunother.* 1994; 39: 100-104.
104. Nehme A, Julia AM, Jozan S, Chevreau C, Bugat R, Canal P. Modulation of cisplatin cytotoxicity by human recombinant interferon - γ in human ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer.* 1994; 30A (4): 520-525.
 105. Tosi P, Visani G, Ottaviani E, Gamberi B, Cenacchi A, Tura S. Synergistic cytotoxicity of AZT plus α and γ interferon in chronic myeloid leukemia cell line K526. *Eur J Haematol.* 1993; 51: 209-213.
 106. Pujade-Laurain E, Guastalla JP, Colombo N. Intraperitoneal recombinant interferon gamma in ovarian cancer patients with residual disease at second look laparotomy. In : Sharp, Mason, Blackett and Berek, *Ovarian Cancer 3*, 1995, Chapman et Hall Medical, pp: 34-41.
 107. Boutin C, Nussbaum E, Monnet I, Bignon J, Vanderschueren R, Guerin JE, et al. Intrapleural treatment with recombinant γ - interferon in early stage malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1994; 74: 2460-7.
 108. Monti G, Jaurand MC, Monnet I, Chretien P, Saint-Etienne L, Zeng L, et al. Intrapleural production of interleukin 6 during mesothelioma and its modulation by γ - interferon treatment. *Cancer Research.* 1994, 54; 4419 - 4423.
 109. Kennedy MJ, Vogelsang GB, Jones RJ, Farmer ER, Hess AD, Altomonte V, et al. Phase I trial of interferone gamma to potentiate cyclosporine - induced graft - versus - host disease in women undergoing autologous bone marrow transplantation for breast cancer. *J Clinical Oncol.* 1994; 12: 249-257.
 110. Baumgarten E, Schmid H, Pohl U, Brzoska J, Linderkamp C, Siegert W, Henze G. Low dose natural interleukin - 2 and recombinant interferon - γ following autologous bone marrow grafts in pediatric patients with high risk acute leukemia. *Leukemia*, 1994; 8(5): 850-5.
 111. Blumenfeld W, Ye J-Q, Dahiya R, Griffiss JM, Narayan P. HLA expression by benign and malignant prostatic epithelium: augmentation by interferon - gamma. *The J of Urol*, 1993; 150: 1289-92.



112. Klein J. Evolution and function of the major histocompatibility system: Facts and speculations. In Gortze D: The Major Histocompatibility System in man and animals. Spinger - Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1977: 339-378.
113. Ross R: The pathogenesis of Atherosclerosis - an update. N. England J. Med. 1986, 314: 496.
114. Steinberg D: Antioxidants and atherosclerosis: a current assessment. Circulation 1991, 84: 1420-1425.
115. Tedgui A, Mallat Z: Atherosclerotic plaque formation. Rev Prat. 1999 Dec. 1, 49(19): 2081 - 2086.
116. Gewurz H, Mold C, Siegel J, Fiedel B. C- reactive protein and the acute phase response. Adv. Intern. Med. 1982, 27: 345-72.
117. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. Ann. NY Acad. Sci. 1982; 389: 39-48.
118. Hattori M, Abraham LJ, Northemann W, Fey GH: Acute - phase reaction induces a specific complex between hepatic nuclear proteins and the interleukin- 6 response element of the rat alpha - 2 macroglobulin gene. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1990; 87(6): 2364-8.
119. Baumann H, Prowse KR, Marinkovic S, Won KA, Jahreis GP. Stimulation of hepatic acute phase response by cytokines and glucocorticoids. Ann. NY Acad. Sci. 1989; 557: 280 - 95.
120. Gelin JL, Moldawer LL, Iresjo BM, Lundholm KG. The role of the adrenals in the acute phase response to interleukin - 1 and tumor necrosis factor - alpha. J. Surg. Resp. 1993; 54: 70-8.
121. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin - 6 and acute phase response. Biochem. J. 1990; 265(3) : 621-36.
122. Χατζηαντωνίου ΓΠ, Φακιολάς ΚΝ, Φούσας ΣΓ. Η αντίδραση οξείας φάσεως και η σημασία της στην Καρδιολογία. Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, 1996; 37: 143-159.
123. Geisterfer M, Richarde C, Baumman M. Regulation of IL-6 and the hepatitis IL-6 receptor in acute inflammation in vivo. Cytokine 1993; 5: 1-7.
124. Yamada T, Matsumori A, Sasayama S. Therapeutic effect of anti-tu-



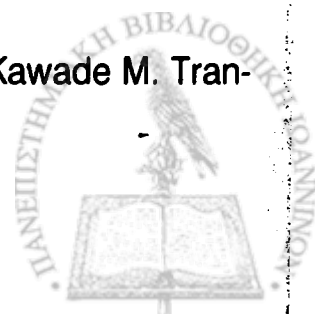
- mor necrosis factor - a antibody on the murine model of viral myocarditis induced by encephalomyocarditis virus. *Circulation* 1994; 89: 846-51.
125. Henke A, Mohr C, Sprenger H, Graebner C, Stelzner A, Nain M, et al. Coxsackievirus B3-induced production of tumor necrosis factor- α , IL-1 β and IL-6 in human monocytes. *J. Immunol.* 1992; 148: 2270-7.
126. Φούσας ΣΓ. Αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών. Παρούσα κατάσταση. *Ελλην. Καρδιολ. Επιθ.* 1993; 34: 247-249.
127. Μιχελακάκης ΝΑ, Αποστόλου ΘΣ, Περπινιά ΑΣ, Λύρας ΘΓ, Βούλγαρης ΔΙ, Σαριδάκης ΣΕ, Καυκάς ΝΒ. Μεταβολές των πρωτεϊνών οξειδίας φάσης κατά την αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών. *Ελλην. Καρδ. Επιθ.*, τόμος 36, συμπλ. Β/1995, Παν. Καρδ. Συν. σελ. Β23, περ. 105.
128. Μιχελακάκης ΝΑ, Αποστόλου ΘΣ, Περπινιά ΑΣ, Λύρας ΘΓ, Βούλγαρης ΔΙ, Κατσαρός ΠΚ, Βούρος ΛΕ. Μεταβολές της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης και των ιντερλευκινών μετά αγγειοπλαστική σε ασθενείς με στηθάγχη προσπαθείας και ασταθή στηθάγχη. *Ελλην. Καρδ. Επιθ.* τόμος 36, συμπλ. Β/1995, Παν. Καρδ. Συν. σελ. Β26, περ. 118.
129. Jackson R, Scragg R, Marshall R, White H, O' Brien K, Small C. Changes in serum lipid concentration during first 24 hours after myocardial infarction. *Br. Med. J.* 1987; 294: 1588-9.
130. Eriksen N, Benditt EP. Trauma, high density lipoproteins, and serum amyloid protein A. *Clin. Chim. Acta* 1984; 140: 139-49.
131. Sammalkorpi KT, Valtonen VV, Maury CPJ. Lipoproteins and acute phase response during acute infection. Interrelationships between C-reactive protein and serum amyloid-A protein and lipoproteins. *Ann. Med.* 1990; 22: 397-401.
132. Rosenson RS. Myocardial injury: The acute phase response and lipoprotein metabolism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 933-40.
133. Fey GH, Gauldie J. The acute phase response of the liver in inflammation. In: Popper H, Schaufman F, eds. *Progress in Liver Disease*. Vol 9. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 89-116.
134. Tilg H, Mair J, Herold M, Aulitzky WE, Lechleitner P, Dienstl F, Huber



- C. Acute phase response after myocardial infarction: correlation between serum levels of cytokines and C-reactive protein. *Klin. Wochenschr* 1990; 68: 1083-6.
135. Baumann H, Gauldie J. Regulation of hepatic acute phase plasma protein genes by hepatocyte stimulating factors and other mediators of inflammation. *Mol. Biol. Med.* 1990; 7: 147-59.
136. Kanda T, Hirano Y, Oshima S, Yuasa K, Taniguchi K, Nagai R, Kobayashi I. Interleukin-8 as a sensitive marker of unstable coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 304-7.
137. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Parker M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 236-41.
138. Smith SC, Allen PM. Neutralization of endogenous tumor necrosis factor ameliorates the severity of myosin-induced myocarditis. *Circ. Res.* 1992; 70: 856-63.
139. Matsumori A, Yamada T, Susuki H, Matoba Y, Sasayama S. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br. Heart J.* 1994; 72: 561-6.
140. Schuurman B, Heuff G, Beelen RHJ, Meyer S. Enhanced killing capacity of human Kupffer cells after activation with human granulocyte / macrophage colony stimulating factor and interferon - γ . *Cancer Immunol. Immunother.* 1994; 39: 179-184.
141. Παπαδόπουλος ΚΛ. Ηπαρίνη και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα ως συμπλήρωμα της θρομβολύσεως στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. *Ελλ. Καρδιολ. Επιθ.* 1994, 35: 124-131.
142. Plow EF. The role of platelets in thrombolysis, and thrombolytic therapy, in Sobel BE, Collen D (eds): *Coronary Thrombolysis in Perspective*. MDI New York, 1993, pp101-211.
143. Πίτσαβος Χ. Ασταθής στηθάγχη και θρόμβωση. Εξέλιξη της αρτηριακής βλάβης. Στα : *Καρδιολογικά θέματα*. Εκδοση Καρδιολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, 1993: σελίδες 237-41.
144. Juhan - Vague I: Atheroma and antithrombotics. *Arch. Mal. Coeur* 1992; 85 (Spec): ISS. II: 171-173.



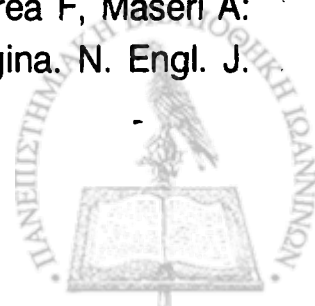
145. Juhan - Vague I, Collen D. On the role of coagulation and fibrinolysis in atherosclerosis. *Ann. Epidemiol.* 1992; 2: 427-438.
146. Thompson WD, McGuigan CJ, Snyder C, Kean GA, Smith EB. Mitogenic activity in human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 1987; 66: 85-93.
147. Μωυσάκης Ι, Παναγιωτοπούλου Α, Βοττέας Β, Μακρής Θ, Οικονόμου Γ, Γεωργακόπουλος Κ, Μανδαλάκη Τ, Μπακούλας Γ. Συμπεριφορά της αντιθρομβίνης ΙΙΙ, της πρωτεΐνης C, ως και των παραγόντων πήξης V, VII και VIII κατά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. 19ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 1993, σελ. 15, περίληψη 51.
148. Μανδαλάκη - Γιαννιτσιώτη Τ. Σχέσεις αθηροσκλήρυνσης και αιμόστασης. *Ελλ. Καρδιολ. Επιθ.* 1994: 35: 17-25.
149. Barragan P, Silvestri M, Sainsous J, Simoeni JB, Bayet G, Bouvier JL, Comet B: Prevention of subacute occlusion after coronary stenting with Ticlopidine regimen without intravascular ultrasound guided stenting. *J Am Coll Cardiol*, 1995; 25: 182-A, 44th Annual Scientific Session, abstract 741-3.
150. Mazoyer E, Ripoll L, Boisseau MR, Drouet L: How does ticlopidine treatment lower plasma fibrinogen? *Thrombosis research* 1994; 75(3): 361-70.
151. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv. Immunol.* 1983; 34: 141-212.
152. Kushner I. The acute phase reactants and the erythrocyte sedimentation rate. In: Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders, 1981: 669-76.
153. Kushner I, Gewurz H, Benson MD. C-reactive protein and the acute phase response. *J. Lab. Clin. Med.* 1981; 97: 739-49.
154. Ballantyne FC, Melville DA, McKenna JP, Morrison BA, Ballantyne D. Response of plasma lipoproteins and acute phase proteins to myocardial infarction. *Chim. Acta* 1979; 99: 85-92.
155. Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M. Tran-



- sient changes of serum lipoprotein (a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis* 1989; 78: 145-50.
156. Fahie-Wilson M, Mills R, Wilson K. HDL cholesterol and the acute phase reaction following myocardial infarction and acute pancreatitis. *Clin. Chim. Acta* 1987; 167: 197-209.
 157. Johansson BG, Kindmark CO, Trell EY, Wollheim FA. Sequential changes of plasma proteins after myocardial infarction. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1972; 29: 117-26.
 158. Smith SJ, Bos G, Esseveld MR, Van Eijk HD, Gerbrandy J. Acute - phase proteins from the liver and enzymes from myocardial infarction; a quantitative relationship. *Clin. Chim. Acta* 1977; 81: 75-85.
 159. Ronnemma T, Viikari J, Irjala K, Petrola O. Marked decrease in serum HDL cholesterol level during acute myocardial infarction. *Acta Med. Scand.* 1980; 207: 161-6.
 160. Harrison SP. Pre-albumin and C-reactive protein after acute myocardial infarction. *Med. Lab. Sci.* 1987; 44: 15-9.
 161. Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT: The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000, 35:1-10.
 162. Walter DH, Schachinger V, Elsner M, Mach S, Auch - Schwelk W, Zeiher AM: Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation. *Am. J. Cardiol.* 2000, 85: 962-968.
 163. Rogers MJ: Statins: lower lipids and better bones; *Nat. Med.* 2000, 6(1): 21-23.
 164. Musial J, Undas A, Galewski P, et al: Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia. *Int. J. Cardiol.* 2001, 77(2-3): 247-253.
 165. LaRosa JC, Cleeman Jr. Cholesterol lowering as a treatment for established coronary heart disease. *Circulation* 1992; 85:1229-35.
 166. Rosenson RS. Low HDL cholesterol (hypoalphalipoproteinemia): an approach to management. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 1528-38.
 167. Rosenson RS. Myocardial injury: The acute phase response and lipoprotein metabolism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 933-40.
 168. Kanda T, Hirano Y, Oshima S, Yuasa K, Taniguchi K, Nagai R,



- Kobayashi I. Interleukin-8 as a sensitive marker of unstable coronary artery disease. *The Am. J. of Cardiol.* 1996; 77: 304-7.
169. Shephard MDS, Hester J, Walmsley RN, White GH. Variation in plasma apolipoprotein A-1 and B concentrations following myocardial infarction. *Ann. Clin. Biochem.* 1990; 27: 9-14.
170. Lehtimäki T, Lehtinen S, Solakivi T, Nikkila M, Jaakola O, Jokela H, et al: Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein in patients with angiographically verified coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 23-27.
171. Chisolm GM, Steinderg D: The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: an overview. *Free Radical Biology & Medicine* 2000; 28(12): 1815-1826.
172. Tjoelker LW, Stafforini DM: Platelet-activating factor acetylhydrolase in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 2000; 1488: 102-123.
173. Horkko S, Binder CJ, Shaw PX, Chang MK, Silverman G, Palinski W, et al: Immunological responses to oxidized LDL. *Free Radical Biology & Medicine* 2000; 28(12), 1771-1779.
174. Vaarala O: Antibodies to oxidized LDL. *Lupus* 2000; 9: 202-205.
175. Erkillä AT, Narvanen O, Lehto S, Uusitupa MJ, Ylä-Herttuala S: Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein and cardiolipin in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 204-209.
176. Λουρίδα ΕΣ, Παπαθανασίου ΑΙ, Γουδέβενος Ι, Ελισάφ ΜΣ, Μιχάλης ΑΚ, Σιδεράς Δ, Τσελέπης ΑΔ: Αυξημένος τίτλος αυτοαντισωμάτων έναντι οξειδωμένων μορφών LDL σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση* 2002, 43: 351-359.
177. Spagnoli LG, Bonano E, Mauriello A, Palmieri G, Partenzi A, Sangiorgi G, Crea F: Multicentric inflammation in epicardial coronary arteries of patients dying of acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1579-1588.
178. Buffon A, Biassucci LM, Liuzzo G, D' Onofrio G, Crea F, Maseri A: Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N. Engl. J.*



Med. 2002; 347: 5-12.

179. Takano M, Mizuno K, Okamatsu K, et al: Mechanical and structural characteristics of vulnerable plaques: Analysis by coronary angiography and intravascular ultrasound. J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 38: 99-104.
180. Libby P: Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation 1995; 91: 2844-2850.
181. Komiyama N, Berry GJ, Kolz ML, et al: Tissue characterization of atherosclerotic plaques by intravascular ultrasound radiofrequency signal analysis: An in vitro study of human coronary arteries. Am. Heart J. 2000; 140: 565-574.
182. Van der Wall AC, Becker AE, Van der Loos CM, Das PK: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. Circulation 1994; 89: 36-44.

