

Received: 2010.02.02  
Accepted: 2010.04.27  
Published: 2010.06.15

## **Wideokapilaroskopia łożyska okołopaznokciowego – użyteczne narzędzie w diagnostyce pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów zagrożonych rozwojem przedwczesnych zmian miażdżycowych**

Nailfold videocapillaroscopy – a useful tool for screening patients with juvenile idiopathic arthritis at the risk of development of premature atherosclerosis

**Anna Górska<sup>1</sup>, Lidia Rutkowska-Sak<sup>2</sup>, Elżbieta Musiej-Nowakowska<sup>2</sup>, Sławomir Chlabicz<sup>1</sup>, Stanisław Górski<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Zakład Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
<sup>2</sup> Instytut Reumatologii, Klinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, Warszawa

### **Streszczenie**

Stan zapalny ściany naczyniowej z dysfunkcją śródbłonna i dalszą aktywacją odpowiedzi zapalno-immunologicznej odgrywa główną rolę w rozwoju przedwczesnych zmian miażdżycowych nie tylko u dorosłych pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, ale także u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS). Potwierdzeniem tego są obserwacje Musiej-Nowakowskiej i wsp., wykazujące w badaniach autopsyjnych zmiany miażdżycowe w naczyniach u prawie 30% badanych dzieci z MIZS. Uznanymi metodami oceniającymi przedkliniczną fazę miażdżycy są biochemiczne markery uszkodzenia śródbłonna oraz badania ultrasonograficzne (FMD, IMT). W artykule autorzy sugerują, iż stwierdzenie morfologicznych i czynnościowych zaburzeń mikronaczyń obwodowych za pomocą wideokapilaroskopii statycznej i dynamicznej daje klinicytom szansę zidentyfikowania nawet młodych pacjentów z MIZS/RZS zagrożonych rozwojem miażdżycy.

**Słowa kluczowe:**

**wideokapilaroskopia • młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów • miażdżycy**

### **Summary**

Inflammation of the vascular wall with endothelial dysfunction and subsequent activation of inflammatory immune response play pivotal roles in the early development of the atherosclerotic process not only in adults with rheumatoid arthritis (RA), but also in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA).

This hypothesis was supported by our findings from autopsy examination, revealing atherosclerosis lesions in about 30% children with JIA. The established methods of assessing pre-clinical atherosclerosis include measurement of biochemical markers of endothelium impairment and ultrasonographic examination of vessels (FMD, IMT).

The authors suggest that revealing structural and functional impairment of peripheral microvessels by means of static and dynamic videocapillaroscopy can give clinicians a chance to identify even younger patients with JIA/RA at high risk of atherosclerosis.

**Key words:** nailfold video capillaroscopy • juvenile idiopathic arthritis • atherosclerosis

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=912243>

**Word count:** 1134

**Tables:** –

**Figures:** 9

**References:** 36

**Adres autorki:** dr hab. n.med. Anna Górska, Zakład Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego Uniwersytetu Medycznego, ul. Mieszka I 4B, 15-054 Białystok; e-mail: agorska50@wp.pl

Miażdżycza jest chorobą o wieloczynnikowej etiopatogenezie, a lista nowych czynników sprzyjających jej rozwojowi, czyli tzw. czynników ryzyka miażdżycy z roku na rok się wydłuża. Główne kliniczne objawy choroby miażdżycowej, takie jak zawał czy wylew występują w wieku średnim i później, jednak proces miażdżycowy w rzeczywistości zaczyna się w dzieciństwie i wieku młodzieńczym. Faza przedkliniczna choroby trwa nawet kilkadziesiąt lat. Taki przebieg stwarza możliwość wykrywania choroby w fazie bezobjawowej, identyfikacji osób wysokiego ryzyka i zastosowania odpowiednich strategii prewencyjnych. Duże znaczenie przypisuje się zapalnej indukcji zmian miażdżycowych. Autorzy tej teorii sugerują, że immunologiczno-zapalna dysfunkcja śródbłonna naczyniowego na tle toczącego się lokalnego lub ogólnoustrojowego stanu zapalnego jest najważniejszym i najwcześniejszym wydarzeniem w rozwoju miażdżycy. Tezę tę potwierdzają wyniki oceny biomarkerów dysfunkcji śródbłonna u pacjentów z czynnikami ryzyka miażdżycy, u których w badaniu angiograficznym nie wykazano jeszcze żadnych strukturalnych zmian w naczyniach [3,8,32].

Według niektórych badaczy zapalne podłoże miażdżycy jest uznawane nawet za podstawowy mechanizm indukcji zmian naczyniowych i progresji chorób sercowo-naczyniowych [21,31].

Badania ostatniej dekady dostarczają coraz więcej dowodów, że istnieje związek między przewlekłym procesem zapalnym w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej, zwłaszcza reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) i toczniem rumieniowatym układowym (TRU) a rozwojem wczesnych zmian miażdżycowych [5,7,27]. Za główne ogniwo łączące te choroby uważa się stan zapalny ściany naczyniowej z dysfunkcją śródbłonna i dalszą aktywacją odpowiedzi zapalno-immunologicznej, nasileniem procesów fibroproliferacyjnych i trombozy [11,34]. Podkreśla się w szczególności to, że wiele immunologicznych mediatorów zapalnych, w tym cząstek adhezyjnych i markerów zapalnej dysfunkcji śródbłonna uczestniczy w immunopatogenezie zarówno chorób z autoimmunizacji jak i miażdżycy [8,13,36].

Dane z piśmiennictwa dowodzą, iż u dorosłych chorych z RZS powikłania sercowo-naczyniowe występują wcześniej

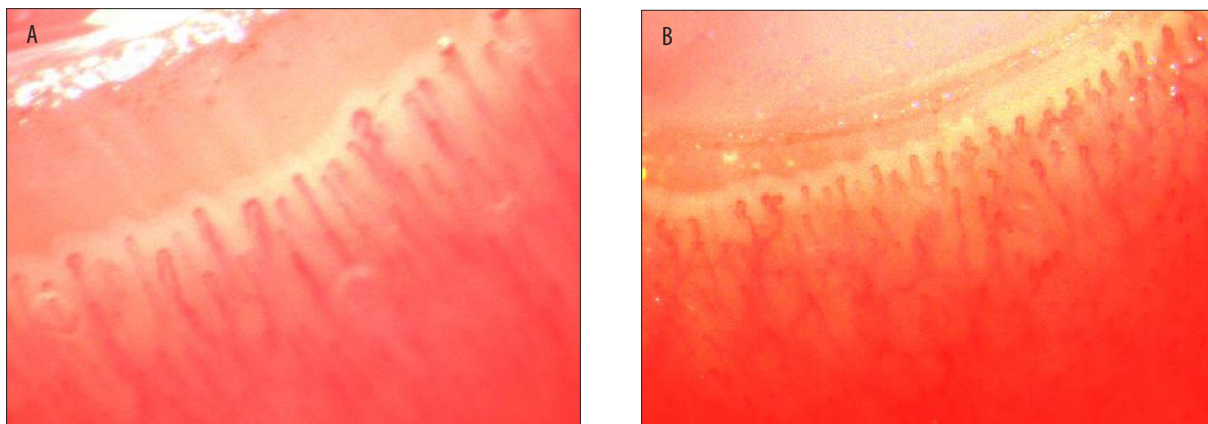
niż w populacji ogólnej i mogą skracać spodziewaną długość ich życia nawet o 5–10 lat [16]. Na podkreślenie zasługują badania Musiej-Nowakowskiej i wsp. analizujące obrazy morfologiczne tkanek 32 zmarłych chorych na MIZS, w których wykazano miażdżycę naczyń u prawie 1/3 badanych, niezależnie od czasu trwania leczenia immunosupresyjnego [25].

Wydają się więc przekonujące hipotezy, że utrzymujące się, nawet subkliniczny proces zapalny na poziomie naczyń mikro- i makrokrążenia także u młodych pacjentów z przewlekłym idiopatycznym zapaleniem stawów, może odpowiadać za rozwój wczesnych, często „niemych” klinicznie zmian miażdżycowych [30,35].

Dotychczasowe nieliczne badania oceny przedklinicznej fazy miażdżycy w populacji wieku rozwojowego dotyczyły dzieci i młodzieży z klasycznymi czynnikami ryzyka miażdżycy, głównie z nadciśnieniem, hipercholesterolemią, otyłością, czy cukrzycą [4,13]. Obejmowały one ultrasonograficzną ocenę funkcji naczyniowo-rozkurczowej śródbłonna za pomocą badania rozszerzalności tętnicy ramiennej i udowej, zależnej od wydzielania tlenu azotu – wskaźnik FMD (flow mediated dilatation), a także pomiaru grubości ściany tętnicy szyjnej wspólnej – wskaźnik IMT (intimal plus medial thickness) [12,33]. Pietrewicz i wsp. wykazali u młodych pacjentów z MIZS upośledzenie FMD, wzrost wskaźnika IMT, dyslipidemię i podwyższenie stężenia homocysteiny już we wczesnej fazie choroby. Zdaniem badaczy wyniki te są niezaprzeczalnymi dowodami na początek miażdżycy w wieku rozwojowym [30,35].

U dorosłych chorych z czynnikami ryzyka miażdżycy, w tym w chorobach z autoimmunizacji (RZS), pomiary wskaźników FMD i IMT są nie tylko uznanymi metodami diagnostycznymi wykrywania miażdżycy w jej przedklinicznym stadium, ale także korelują ze stopniem nasilenia zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych [19,24,26].

Większość dotychczasowych badań opisujących koincydencje zdarzeń sercowo-naczyniowych w następstwie miażdżycy z procesem autoimmunizacji dotyczy pacjentów z TRU. Stwierdzono u nich ścisłą zależność między wynikami badań ultrasonograficznych (IMT, FMD) a stężeniem

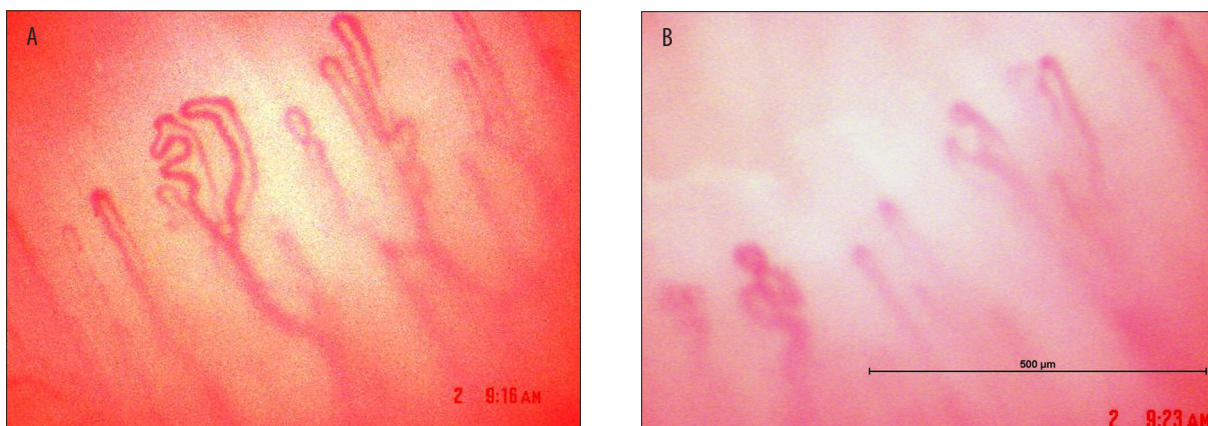


Ryc. 1. Wideokapilaroskopowe fotografie mikrokrążenia obwodowego (łożyska okołopaznokciowego) u chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), obrazujące zaburzenia morfologiczne i reologiczne (zaburzenia przepływu) mikrokrążenia skórznego.

Badania mikrokrążenia przeprowadziła Anna Górska z użyciem kapilaroskopu STEMI 2000 firmy ZEISS. Fotografie kapilar wykonano aparatem fotograficznym firmy ZEISS i opracowano za pomocą programu komputerowego NIS-ELEMENTS D2.30 NIKON Corp. JAPAN.

P.W., lat 18. MIZS od 3 lat, postać nielicznostawowa.

Obraz kapilaroskopowy: układ pętli prawidłowy, pojedyncze pętle o krętym przebiegu, nieznacznie poszerzone szczyty kapilar



Ryc. 2. Wideokapilaroskopowe obrazy mikrokrążenia obwodowego (wyjaśnienia jak w podpisie ryc. 1).

M.B., lat 5. MIZS od 2 lat, postać wielostawowa.

Obraz kapilaroskopowy: pętle kapilarne rozgałęzione, o falistym, krętym przebiegu typu „korkociągu”, zastój w szczytach kapilar

w surowicy cytokin prozapalnych (w tym  $TNF-\alpha$ ) [11,18]. Badania zaś u dorosłych chorych na RZS wykazały znaczącą poprawę czynności śródbłonna w badaniu FMD po terapii antycytokinowej (Infliximab) już w początkowym okresie leczenia. Wprawdzie nie do końca poznany jest mechanizm „ochrony sercowo-naczyniowej” u pacjentów chorych na RZS, stosujących blokery  $TNF-\alpha$ , jest jednak bardzo prawdopodobne, że może on wynikać z hamowania zapalnej aktywacji śródbłonna naczyniowego [10,20].

Niewątpliwie badania wskaźników FMD i IMT za pomocą ultrasonografii o wysokiej rozdzielczości są uznawanymi metodami diagnostycznymi. Podkreślić jednak należy, że służą one do oceny zmian w obrębie naczyń średniego i dużego kalibru. Natomiast w MIZS/RZS proces immunologiczno-zapalny obejmuje przede wszystkim naczynia mikrokrążenia, których ocenę morfologiczną i czynnościową umożliwia kapilaroskopia statyczna i dynamiczna [2,15,22].

Kliniczne znaczenie kapilaroskopii zdecydowanie wzrosło w ostatnich latach. Obecnie, dzięki rozwojowi nowych

technik komputerowych, obrazy z mikroskopu mogą być rejestrowane przez kamerę wideo i/lub aparat cyfrowy i przenoszone wprost na monitor komputera. Odpowiedni program komputerowy umożliwia zapisanie obrazu i dokładną, obiektywną, powtarzalną analizę parametrów jakościowych i ilościowych danego wycinka mikrokrążenia [1,29].

Metoda kapilaroskopowa dotychczas była praktycznie stosowana do oceny mikroangiopatii w chorobach z objawem Raynouda (scleroderma spectrum disorders) [23]. Jednakże opierając się na najnowszych osiągnięciach wiedzy medycznej o roli zaburzeń czynności śródbłonna w innych chorobach z autoimmunizacji, m.in. cukrzycy, można przez analogię wysunąć hipotezę, że stwierdzana w badaniu kapilaroskopowym mikroangiopatia w przebiegu MIZS/RZS może być związana także z dysfunkcją śródbłonna – najwcześniejszą zmianą przedklinicznej fazy procesu miażdżycowego [6,21].

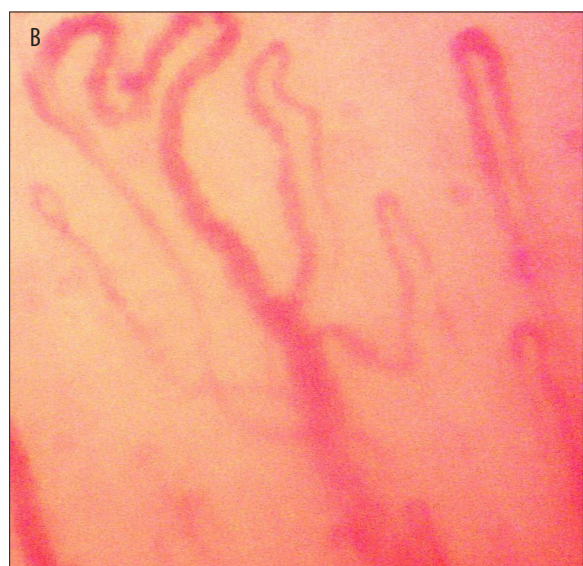
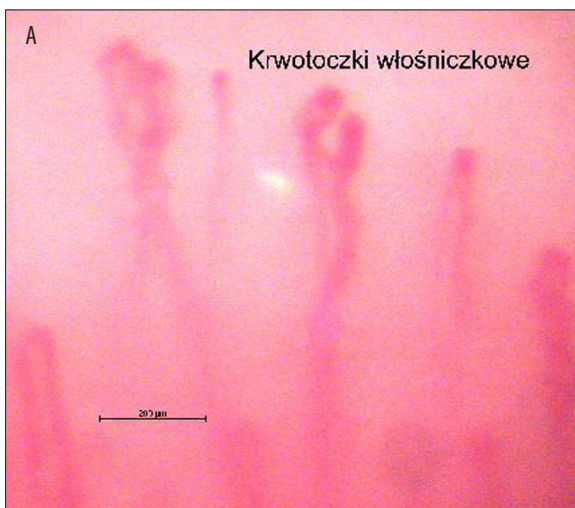
Obecność czynnościowych i strukturalnych zaburzeń w mikrokrążeniu potwierdzają wyniki badań własnych u dzieci



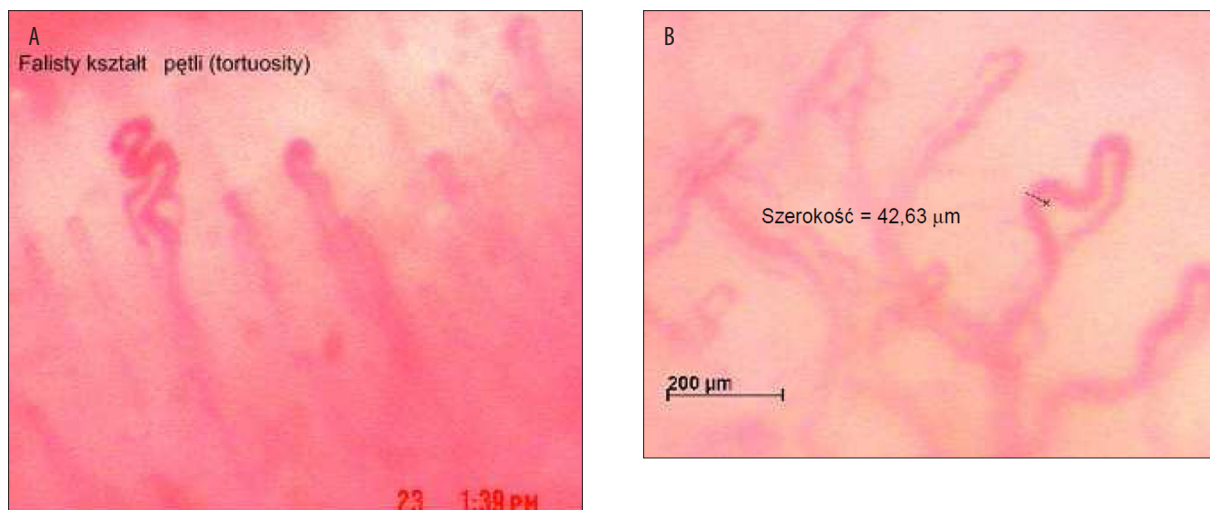
Ryc. 3. Wideokapilaroskopowe obrazy mikrokrążenia obwodowego (wyjaśnienia jak w podpisie ryc. 1).  
P.K., lat 14. MIZS od 6 lat – postać wielostawowa.  
Obraz kapilaroskopowy: przepływ granularny (*plasma skimming*), świadczący o agregacji erytrocytów, objaw „halo” wokół kapilar (cechy obrzęku śródnaczyniowego), poszerzone ramię odprowadzające



Ryc. 4. Wideokapilaroskopowe obrazy mikrokrążenia obwodowego (wyjaśnienia jak w podpisie ryc. 1).  
Ł.D., lat 12, MIZS od ½ roku, początek układowy.  
Obraz kapilaroskopowy: nieregularny układ pętli, kręty przebieg kapilar, poszerzone ramię żyłne i splot żylny podbrodawkowy



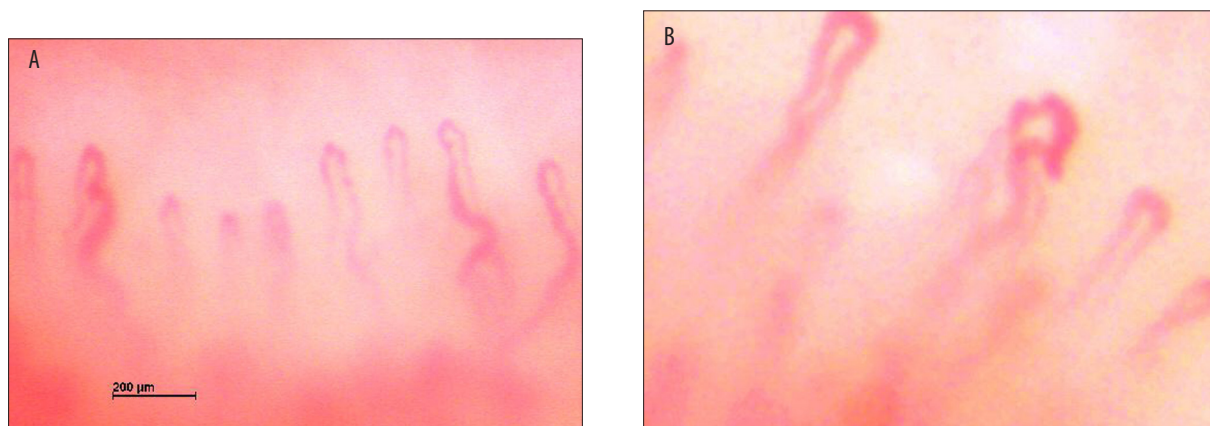
Ryc. 5. Wideokapilaroskopowe obrazy mikrokrążenia obwodowego (wyjaśnienia jak w podpisie ryc. 1).  
E.K., lat 16. MIZS+Zespół Raynauda od 6 lat, postać wielostawowa, z cechami *erythema palmare*.  
Obraz kapilaroskopowy: neowaskulogeneza, pętle meandrowate, wydłużone, wynaczynienia – cechy *vasculitis*



Ryc. 6. Wideokapilaroskopowe obrazy mikrokrążenia obwodowego (wyjaśnienia jak w podpisie ryc. 1).

A.Z., lat 11. MIZS od 2 lat, postać nielicznostawowa.

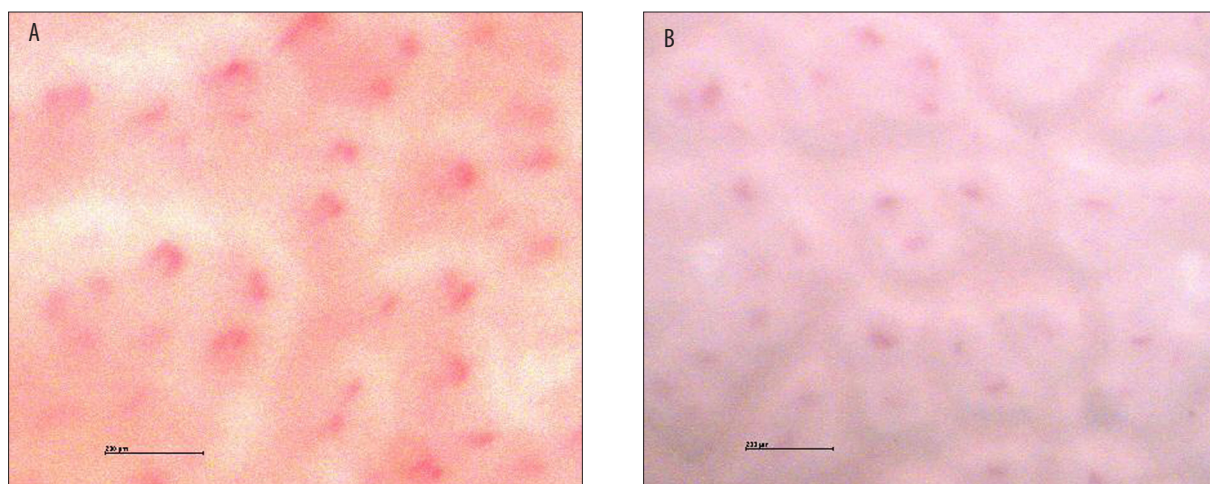
Obraz kapilaroskopowy: prawidłowa ilość pętli, obecne pętle o falistym przebiegu oraz z poszerzonym ramieniem odprowadzającym żylnym (układ „kandelabrow”)



Ryc. 7. Wideokapilaroskopowe obrazy mikrokrążenia obwodowego (wyjaśnienia jak w podpisie ryc. 1).

M.C., lat 15. MIZS od 5 lat, postać wielostawowa.

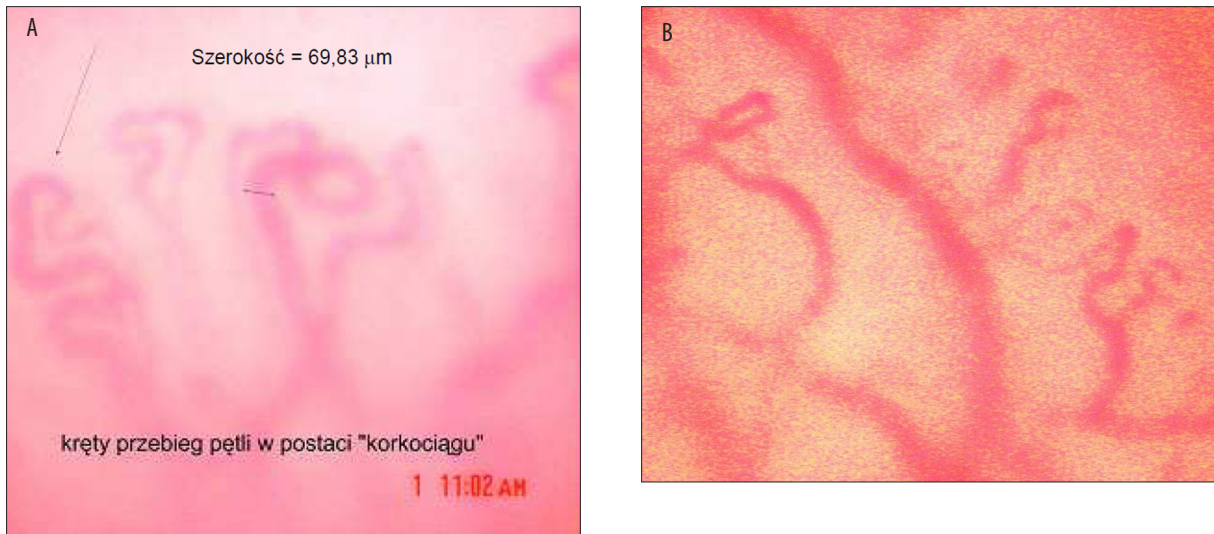
Obraz kapilaroskopowy: regularny układ pętli, poszerzone ramie zstępujące, pojedyncze kapilary z krwotoczkami w części szczytowej, przepływ granularny. Objaw „halo” wokół szczytów kapilar – cechy niedokrwienia tkanki (obrzęku śródnaczyniowego)



Ryc. 8. Wideokapilaroskopowe obrazy mikrokrążenia obwodowego (wyjaśnienia jak w podpisie ryc. 1).

W.J., lat 5. MIZS od 2lat, postać nielicznostawowa.

Obraz kapilaroskopowy: poszerzone szczyty kapilar w dobrze widocznych brodawkach skórnych – cechy nieznacznego zastoj w kapilarach skórnych



Ryc. 9. Wideokapilaroskopowe obrazy mikrokrążenia obwodowego (wyjaśnienia jak w podpisie ryc. 1).

K.M., lat 17. MIZS od 6 lat, postać wielostawowa.

Obraz kapilaroskopowy: liczne pętle (ramię doprowadzające i odprowadzające) o falistym krętym przebiegu (*tortuosity*). Pojedyncze pętle meandrowane (*meandering capillaries*)

i młodzieży chorych na MIZS. Za pomocą wideokapilaroskopii łożyska okołopaznokciowego wykazaliśmy znaczące jakościowe i ilościowe zmiany w obrębie mikrokrążenia obwodowego. W badaniach tych zwracała także uwagę obecność pętli nieregularnych oraz poszerzonego spłotu podbrodawkowego żylnego u ponad połowy dzieci chorych na MIZS, niezależnie od aktywności procesu chorobowego [14]. Wydaje się, iż obserwowane zaburzenia mikrokrążenia skórno mogą być wynikiem m.in. zaburzeń równowagi pomiędzy śródbłonkowymi czynnikami rozszerzającymi naczynia, takimi jak prostacyklina ( $\text{PGI}_2$ ) czy tlenek azotu (NO), a śródbłonkowymi czynnikami zwężającymi np. endoteliną 1 i angiotensyną II, co skutkuje skurczem tętniczek przedwłosowatych i zaburzeniami przepływu w naczyniach mikrokrążenia [13].

Interesująca wydaje się hipoteza, według której występujące zmiany w kapilarach skórnych w chorobach z autoimmunizacji są odbiciem zaburzeń w mikrokrążeniu systemowym, także w mikrokrążeniu wieńcowym. Niektórzy badacze uważają, że możliwe jest porównanie dysfunkcji mikrokrążenia wieńcowego stwierdzonego w cardiac syndrome X do dysfunkcji mikrokrążenia systemowego w chorobach z autoimmunizacji. Co więcej, obserwacje dorosłych pacjentów sugerują, że microvascular angina stanowi wczesny etap miażdżycy naczyń wieńcowych [28]. Wydaje się więc, że stwierdzenie morfologicznych i czynnościowych zaburzeń mikronaczyń obwodowych za pomocą wideokapilaroskopii statycznej i dynamicznej może stworzyć klinicytom szansę zidentyfikowania nawet młodych pacjentów z MIZS/RZS ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych.

Metoda wideokapilaroskopowa ma wiele zalet. Jest łatwa do wykonania (nawet przez wyszkolonego technika medycznego), bezpieczna, tania, akceptowana przez pacjentów. Wideokapilaroskopową ocenę naczyń można prowadzić w wielu punktach ciała ludzkiego. Najbardziej rozpowszechnione są badania kapilaroskopowe naczyń mikrokrążenia skóry wałów paznokciowych (naifold videocapillaroscopy) [1,2,14].

Jednak do definitywnego określenia przydatności tej metody, niezbędne są szerokie badania epidemiologiczne w celu określenia jej swoistości i czułości. Pozwoliłyby one wówczas na wyselekcjonowanie grupy pacjentów z MIZS/RZS zagrożonych rozwojem wczesnych zmian miażdżycowych, co miałoby istotne znaczenie dla prewencji chorób sercowo-naczyniowych.

Podsumowując, badania innych autorów, jak i wieloletnie obserwacje własne pozwalają na zaproponowanie tezy, że metoda wideokapilaroskopowa może się okazać przydatnym narzędziem do wykrywania zapalnej mikroangiopatii u pacjentów z układowymi chorobami z autoimmunizacji (w tym RZS i MIZS), zagrożonych przedwczesnym rozwojem miażdżycy [6].

Przedstawione fotografie mikrokrążenia łożyska okołopaznokciowego wykonane przez pierwszego autora pracy u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów wydają się potwierdzać uznanie wideokapilaroskopii za proste narzędzie badawcze także do przewidywania rozwoju miażdżycy u tych pacjentów w ich dalszym życiu.

## PIŚMIENNICTWO

[1] Anderson M.E., Allen P.D., Moore T., Hillier V., Taylor C.J., Herrick A.L.: Computerized nailfold video capillaroscopy – a new tool for assessment of Raynaud's phenomenon. *J. Rheumatol.*, 2005; 32: 841–848

[2] Bacon P.A., Stevens R.J., Carruthers D.M., Young S.P., Kitas G.D.: Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun. Rev.*, 2002; 1: 338–347

- [3] Blockmans D., Vermeylen J., Bobbaers H.: Nailfold capillaroscopy in connective tissue disorders and in Raynaud's phenomenon. *Acta Clin. Belg.*, 1993; 48: 30–41
- [4] Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A.: Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003; 23: 168–175
- [5] Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M.: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adolescents at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–1115
- [6] Chung C.P., Oeser A., Raggi P., Gebretsadik T., Shintani A.K., Sokka T., Pincus T., Avalos I., Stein C.M.: Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 3045–3053
- [7] Cutolo M., Sulli A., Secchi M.E., Paolino S., Pizzorni C.: Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology (Oxford)*, 2006; 45(Suppl.4): iv43–iv46
- [8] de Leeuw K., Freire B., Smit A.J., Bootsma H., Kallenberg C.G., Bijl M.: Traditional and non-traditional risk factors contribute to the development of accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2006; 15: 675–682
- [9] Dessein P.H., Joffe B.I., Singh S.: Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2005; 7: R634–R643
- [10] Dessein P.H., Joffe B.I., Veller M.G., Stevens B.A., Tobias M., Reddi K., Stanwix A.E.: Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2005; 32: 435–442
- [11] Fichtlscherer S., Rossig L., Breuer S., Vasa M., Dimmeler S., Zeiher A.M.: Tumor necrosis factor antagonism with etanercept improves systemic endothelial vasoreactivity in patients with advanced heart failure. *Circulation*, 2001; 104: 3023–3025
- [12] Fischer K., Brzoso M., Walecka A., Ostanek L., Sawicki M.: Antiendothelial cell antibodies as a risk factor of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Ann. Acad. Med. Stetin.*, 2006; 52(Suppl.2): 95–99
- [13] Głowińska-Olszewska B., Tolwińska J., Urban M.: Interrelationship between endothelial dysfunction, IMT of the carotid arteries and adhesion molecules in obese hypertensive children and adolescents. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes. Metab.*, 2007; 13: 7–14
- [14] Głowińska-Olszewska B., Urban M., Tolwińska J., Peczyńska J., Florys B.: Correlation analysis between biochemical and biophysical markers of endothelium damage in children with diabetes type 1. *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.*, 2005; 11: 221–227
- [15] Górska A., Kowal-Bielecka O., Urban M., Chlabicz S., Sienkiewicz J., Górski S.: Impairment of microcirculation in juvenile idiopathic arthritis – studies by nailfold video capillaroscopy and correlation with serum levels of sICAM and VEGF. *Folia Histochem. Cytobiol.*, 2008; 4: 443–447
- [16] Grover S., Sinha R.P., Singh U., Tewari S., Aggarwal A., Misra R.: Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis in India. *J. Rheumatol.*, 2006; 33: 244–247
- [17] Hansel S., Lassig G., Pistrosch F., Passauer J.: Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity. *Atherosclerosis*, 2003; 170: 177–180
- [18] Heshmat N.M., El-Kerdany T.H.: Serum levels of vascular endothelial growth factor in children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2007; 18: 346–353
- [19] Hulthe J., Wikstrand J., Emanuelsson E.J., Wiklund O., de Feyter P.J., Wendelhag I.: Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associations with an extent of coronary atherosclerosis. *Stroke*, 1997; 28: 1189–1194
- [20] Hurlimann D., Forster A., Noll G., Enseleit F., Chenevard R., Distler O., Bechir M., Spieker L.E., Neidhart M., Michel B.A., Gay R.E., Lüscher T.F., Gay S., Ruschitzka F.: Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2002; 106: 2184–2187
- [21] Libby P.: Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006; 83: 456S–460S
- [22] Maricq H.R., LeRoy E.C.: Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by „wide-field” microscopy. *Arthritis Rheum.*, 1973; 16: 619–628
- [23] Maricq H.R., Valter I.: A working classification of scleroderma spectrum disorders: a proposal and the results of testing on a sample of patients. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2004; 22: S5–S13
- [24] Mayer O.: Atherosclerosis and connective tissue diseases. *Joint Bone Spine*, 2001; 68: 564–575
- [25] Musiej-Nowakowska E., Rostropowicz-Denisiewicz K., Wagner T.: Analiza ubocznego działania cytotatyków w grupie dzieci chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w świetle odległych obserwacji. *Ped. Pol.*, 1992; 27: 637–645
- [26] Park Y.B., Ahn C.W., Choi H.K., Lee S.H., In B.H., Lee H.C., Nam C.M., Lee S.K.: Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morfologiczne dowody uzyskane przez ultrasonografię szyjnych tętn. *Arthritis Rheum.*, 2002; 46: 1714–1719
- [27] Pasceri V., Yeh E.T.: A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation*, 1999; 100: 2124–2126
- [28] Pasqui A.L., Puccetti L., Di Renzo M., Bruni F., Camarri A., Palazzuoli A., Biagi F., Servi M., Bischeri D., Auteri A., Pastorelli M.: Structural and functional abnormality of systemic microvessels in cardiac syndrome X. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2005; 15: 56–64
- [29] Pavlov-Dolijanovic S., Damjanov N., Ostojic P., Susic G., Stojanovic R., Gacic D., Grdinic A.: The prognostic value of nailfold capillary changes for the development of connective tissue disease in children and adolescents with primary raynaud phenomenon: a follow-up study of 250 patients. *Pediatr. Dermatol.*, 2006; 23: 437–442
- [30] Pietrewicz E., Urban M.: Early atherosclerosis changes in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pol. Merkur. Lek.*, 2007; 22: 211–214
- [31] Raitakari O.T., Juonala M., Kahonen M., Taittonen L., Laitinen T., Maki-Torkko N., Jarvisalo M.J., Uhari M., Jokinen E., Ronnemaa T., Akerblom H.K., Viikari J.S.: Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*, 2003; 290: 2277–2283
- [32] Ross R.: Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 340: 115–126
- [33] Tolwińska J., Głowińska-Olszewska B., Urban M., Florys B., Peczyńska J.: Ultrasonographic evaluation of selected parameters of the endothelial function in brachial arteries and IMT measurements in carotid arteries in children with diabetes type 1 using personal insulin pumps – preliminary report. *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.*, 2006; 12: 200–204
- [34] Urban M., Pietrewicz E., Górska A., Głowińska B.: Ocena wybranych parametrów gospodarki lipidowej i homocysteiny w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów u dzieci. *Pol. Merkur. Lek.*, 2004; 17: 235–238
- [35] Wallberg-Jonsson S., Cvetkovic J.T., Sundqvist K.G., Lefvert A.K., Rantapaa-Dahlqvist S.: Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2002; 29: 875–882
- [36] Wang L., Feng G.: Rheumatoid arthritis increases the risk of coronary heart disease via vascular endothelial injuries. *Med. Hypotheses*, 2004; 63: 442–445

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.