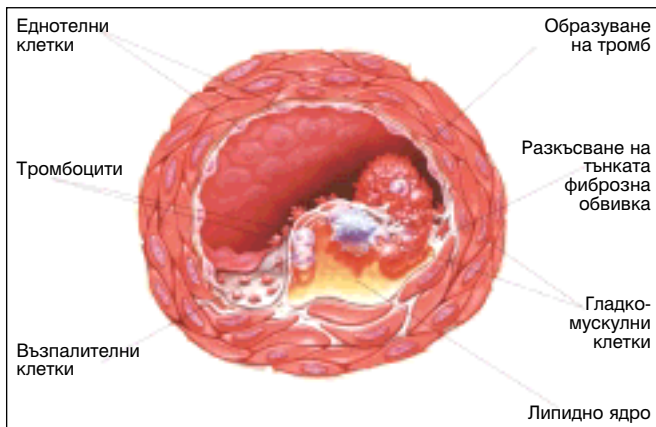


Теория за вулнерабилната атеросклеротична плака

доц. д-р Нина Гочева, ДМ

Ръководител на клиника по кардиология при Национален Център по сърдечно-съдови заболявания, Главен научен секретар на Дружество на кардиолозите в България.

Феноменът, познат днес като "руптура на плака", е формулиран вероятно за първи път като фатално усложнение от коронарна болест през 1844 година в един датски вестник. Известният скулптор Бертел Торвалдсен умира внезапно на 73 години в Кралския театър в Копенхаген. През 1912 година в статията, Herrick описва ситуацията като резултат от "коронарна обструкция". Три седмици след смъртта на скулптора, The Journal of the Danish Medical Association обявява, че при патологоанатомичното изследване са открити "няколко атероматозни лезии, една от които е улцерирала и атероматозна маса е запушвала лу-



мена на артериалния съг". Близко 100 години по-късно Leary пише, че "руптурата на атероматозна кухина е стандартен терминален процес". През 1965-1966 година, със сигурност е доказана връзката между руптура на плака и тромбозата на коронарните съдове, но тези наблюдения остават, обаче встрани от научните среди до 80-те години. Днес почти всички са съгласни, че внезапното разкъсване на повърхността на атероматозната плака, съпровождащо се обикновено от насложена тромбоза, е в основата на голяма част от случаите (90 %) с клинична изява на т.нар. остър коронарен синдром, с фатално или нефатално протичане. Необходимо е да се подчертае, че руптурата на плаката е дълбоко ин-

тимално увреждане и не трябва да се схваща само като "ендотелна улцерация". Известни са 3 основни морфологични варианта на руптуриралата атероматозна плака: интимална руптура, интимална хеморагия и интралуменна тромбоза. Интималната руптура се появява в граничните зони (64 %) на плаката, където фиброзната шапка е некротична, много тънка и плътно инфилтрирана от макрофаги. Интималната хеморагия вероятно е свързана с руптура на vasa vasorum и последващо нахлуване на кръв навътре в плаката. С разкъсването на плаката, силнотромбогенни субендотелни компоненти от артериалната стена са изложени на въздействия от различни агенти, съдържащи се в системното кръвообращение. В резултат се ускорява адхезията на тромбоцитите, активация и секреция на тромбоцитните гранули, съдържащи фактори на коагулацията, растежни и хемостатични фактори. Тези връзки водят до формиране на фибрин, който консолидира процеса на тромбообразуване.

През 1992 година, Fuster и сътрудници предлагат рационална класификационна система на съдовите увреждания за по-добро разбиране на патогенезата на острите коронарни синдроми и в частност на нестабилната стенокардия.

Те съставят номенклатура, според която артериалните увреждания се разделят на три типа:

1-ви тип увреждания - ранни функционални промени в ендотелните клетки, които се изявяват без нарушения в интегритета им;

2-ри тип увреждания - промени, включващи оголване на ендотела с интимално увреждане, но с интактна вътрешна ламина еластика, едновременно с тези процеси се наблюдава инфилтрация от моноцити и микроскопични адхезии на тромбоцити с освобождаване на цитокини;

3-ти тип увреждания - ендотелно оголване и увреждане както на интимата, така и на съдовата медия и формиране на тромб, което води до клиничната изява на остър коронарен синдром.

Класификацията на Fuster, публикациите на Stary (1989), изясняващи последователните ултраструктурни промени на атеросклеротичния процес, както и изследванията на други автори (Falk, Ross) създават основа за изграждане на концепция за еволюцията, прогресията и клиничната изява на усложнената разкъсана атеросклеротична плака.

Основният въпрос, който поставят всички изследователи, е защо всъщност атеросклеротичните плаки руптурират.

Клиничните и функционални данни показват, че най-често малките по площ, леко- и средностепенни хемодинамично незначими коронарни стенозични лезии, прогресират до формиране на тежки стенози или до тотална оклузия. Две трети от случаите с нестабилна стенокардия или остър миокарден инфаркт са именно такива.

Проучвания при болни с нестабилна стенокардия и серийни коронарографии, показват, че 72% от лезиите, които прогресират и се свързват с развитието на клинична изява на заболяването, са стенози по-малки от 50 % при първото изследване. Ambrose и сътрудници, изследвайки прогресията на коронарната болест чрез ангиографии при пациенти с миокарден инфаркт, доказват, че при половината от случаите, лезията, "виновна" за развитие на инфаркт, също е била по-малка от 50 %. Обсъждането на тези данни подсказва вероятност, при която една от основните причини за нестабилността на плаката, е да се крие в нейната микропатологична характеристика. По принцип, атеросклеротичните лезии се състоят от 2 основни компонента: фиброзна шапка и сърцевина. Фиброзната шапка съдържа пролиферирани гладкомускулни клетки, колаген, екстрацелуларен и интрацелуларни липиди, включително и мастни клетки. Сърцевината е композирана от клетъчни отломки, холестеролови кристали, холестеролни естери, калций. Фиброзните шапки на руптуриращите плаки показват намалена механична якост и повишена ригидност, свойства, които се определят от клетъчния брой и степента на калцираност. Хипоцелуларните и калцирани "шапки" на склонните към разкъсване плаки показват 4 до 5 пъти по-висока ригидност. Освен това, те съдържат по-малко колаген и сулфатни глюкозаминогликани, в сравнение със "стабилната" плака. Концентрацията на екстрацелуларен липид е значително по-висока във вулнерабилните плаки. Съдържанието на гладкомускулни клетки е намалено два пъти, а понякога те дори липсват в руптурирала плака. Количеството на макрофаги е увеличено двукратно, което сочи увеличена активност на заболяването. Дебелината на "шапката" е най-малка на мястото на връзката ѝ със съседната нормална интима, което маркира т.нар. "ра-

мена" на лезията, обикновено богато инфилтрирани с възпалителни клетки при руптурирала плаки. Съдържанието на липидното ядро при нестабилни плаки има също своите специфични особености. Най-често руптурират меки плаки, които са богати на окислен LDL-холестерол, етерифициран холестерол с голяма фракция на холестерил линолеат, както и на екстрацелуларни липиди. Над 80 % руптуриралите плаки имат ексцентрично разположение на ядрото, което има форма на полумесец.

Тригериращи механизми за руптура на плаката

VASA VASORUM

Тежките атеросклеротични промени се придружават често от гъста мрежа от микросъдове (неоваскуларизация), простираща се от адвентицията през медията до базата на плаката. Там могат да се наблюдават малки хеморагии, независимо от нивото на интегритета на повърхността ѝ. Тази хипотеза предполага, че кръвенето и трансудацията от тези "чупливи" съчета може да повиши налягането вътре в плаката, което да доведе до "избухването" ѝ. До този момент обаче, липсват сигурни доказателства в подкрепа на тази теория. Нещо повече, морфологичните черти на нестабилните плаки, особено наличието на аваскуларно ядро, дори са в противоречие с нея.

Старото твърдение, че силен вазоспазм би могъл да допринесе за разкъсване на атеросклеротичната плака, има все още свои поддръжници. Известно е, че съдовият спазъм е често явление при болни с коронарна болест и обикновено е насложен върху атеросклеротичните лезии, без обаче да води винаги до сериозни компликации. Не е изключено обаче, спазъмът да е допълнителен фактор, ускоряващ процесите на разпадане на фиброзната шапка, в условия на специфичната морфология и патохистология на нестабилната плака. Експерименти доказват, че мястото на атеросклеротичното стеснение на съда може да показва хиперконтрактилност, поради загуба на ендотел-зависимата артериална релаксация, резултат от структурни и функционални увреждания в клетките. Съобщава се за наличие на ендотелна десквамация и интимално увреждане след вазоспазм, провокиран от периартериална апликация на L-епинефрин и калциев хлорид. Коронарният спазъм действа, вероятно чрез промяна в локалните хемодинамичните параметри и неговото директно действие се изразява в механична компресия на плаката. Например, Lin и сътрудници са наблюдавали вулканоподобни ерупции от руптурирала плака под въздействието на вазоспазм.

Внезапно повишение на вътресъдовото налягане. Концепции, свързани с кръвната хемодинамика

Constandinidis съобщава, че интравенозна инжекция на различни вазопресорни амини, в комбинация със змийска отрова, води до формиране на тромб, фисура на плаката и хеморагия в артериите с напреднала атеросклероза. Резултатите от тези опити показват, че разкъсване на плаките може да се продуцира при болни с атеросклеротично изменени артерии чрез внезапно повишение на интра-луменалното налягане, успоредно с ендотелно увреждане. Разбира се, резултатите от подобни опити са дискутабилни, но биха могли да подсказват участието на някои патогенетични механизми, свързани с хемодинамичните сили, действащи върху плаката. Известно е, че кръвното налягане упражнява сила върху артериалната стена, разпространяваща се в радиална посока, резултираща в циркуферентно напрежение. За дадено интра-коронарно налягане, циркуферентното напрежение при 50% стеноза и 5 пъти по-голямо от напрежението върху 90% стеноза. Циркуферентният стрес в артерията е най-изразен в зоната на артериалната интима, неговите стойности намаляват в посока към външната стена на съда. Локални вариации в характеристиките на тъканите могат да доведат до граматични промени в разпределението на стреса. Наличието на натрупвания на екстрацелуларен липид в плака, която отнема повече от 45% от съдовата циркуференция, води до сериозно нарастване на стреса върху латералните краища на фиброзната шапка. Всъщност, това са местата, където руптурите се локализируют най-често. Тъй като липидното натрупване не участва в генерирането на циркуферентното напрежение, стресът, породен в тези зони, измества въздействието си върху подлежащата фиброзна шапка. Върховете стойности на стреса са критично свързани с дебелината на шапката.

Особена роля върху формирането на напречния стрес играят и ситуации, свързани с възникване на турбулентност. От гледна точка на хемодинамиката, турбулентност възниква тогава, когато ефектът на инерциалните сили надмине ефекта на стабилизиращите вискозни сили. До този момент обаче, се счита, че влиянието на хемодинамичните сили върху стабилитета на плаката е спекулативно и са необходими интензивни изследвания, за да се получат сигурни доказателства.

Емоционален стрес и физическа активност

Много автори считат, че емоционалният стрес и физическата активност могат да бъдат триге-

риращи механизми в руптурата на атеросклеротичната плака. Съобщава се за връзка между голямо физическо усилие, включително спортни игри и тестове с натоварване, и възникването на миокарден инфаркт или нестабилна стенокардия. При някои пациенти, данните от постинфарктна коронарография доказват наличието на руптурирала плака, дори и при ангиографски нормални съдове. Без съмнение, физическата активност може да доведе до повишаване на артериалното налягане в коронарния съдов лумен. Такова внезапно повишаване на налягането би могло да доведе до руптура на плака в условия на предварително ендотелно увреждане. Този факт е доказан със сигурност чрез експерименти върху животни. Съобщава се също така, че емоционалният стрес може да провокира разкъсване на плака. Честотата на болни с остри коронарни синдроми рязко нараства по време на войната в Персийския залив, вероятно във връзка с голям емоционален стрес. Разбира се емоционалният стрес може да не е пряка причина за развитие на остра коронарна атака, но свързаното с него рязко повишаване на артериалното налягане и евентуално участието на коронарен спазъм, биха могли да се обсъждат като тригериращи механизми за руптура.

Циркадно-тригерирана руптура

През 1985 година Muller въвежда концепцията за циркадния ритъм на поява на острите коронарни синдроми: плаката може да се дестабилизира поради вътрешни промени, след което, дори и минимални стресови ситуации в нормалния ежедневен живот, биха могли да тригерират руптура на атеросклеротична плака, най-често между 6 часа сутринта и обед. Два са основните механизми, които се обсъждат като обяснение на циркадния ритъм на усложненията, свързани с руптурата/тромбозата. Единият от тях е свързан с вариации в тромбогенните фактори, а другият - с активация на симпатиковата активност. Руптурите плаки преференциално тромбозират рано сутрин, когато фибринолитичната активност е ниска или след ставане, когато агрегационната склонност на тромбоцитите е висока. Нещо повече, плазмената концентрация на фибриноген и кръвния вискозитет са също високи в сутрешните часове на деня. Известно е, че аспирирът елиминира нарастването на тромбоцитната активност в подобни случаи. Същият ефект се наблюдава при приложение на бета-блокери.

Симпатиковата активност и катехоламините като тригери на руптура

Предполага се, че повишаването на сърдечната

честота, кръвното налягане, миокардният контрактилитет, коронарният кръвен ток и коронарният тонус директно увреждат плаката, която може да руптурира при подходяща морфологична структура. Клиничните наблюдения, подказващи, че бета-блокери подтискат симпатикосовата активност в сутрешните часове, се интерпретира като доказателство за съществуване на такива механизми.

Сърдечна контракция и пулсова честота

Коронарните артерии, разположени по повърхността на сърцето, постоянно са изложени на извиване и прегъване. Появата на руптурирани плаки, прогресиращи плаки и коронарни тромби, се маркира често на места, разположени върху коронарна ангулация. В този смисъл, ако механични фактори изграят роля за руптурата на плаката, контрактилитета и сърдечната честота може би са най-важните от тях. Високата сърдечна честота, сама по себе си, изглежда е атерогенен стимул. Може би е по-добре сърдечната честота да се счита за предиспозиращ или рисков фактор за руптура, отколкото за тригериращ фактор.

Руптура на плака и трагичните рискови фактори

Епидемиологични проучвания с аутопсия показват, че от главните хронични рискови фактори за исхемична болест на сърцето, само серумният холестерол и кръвното налягане са добри предиктори за коронарни атеросклеротични лезии.

ТЮТЮНОПУШЕНЕ

Тютюнопушенето е силен рисков фактор предимно за свързани с тромбоза, отколкото с развитието на стеноза коронарни синдроми. Повишеният риск, свързан с тютюнопушенето, намалява скоро след прекратяването му, което сочи подлежаща, бързо обратима коронарна лезия. Следователно, възможната връзка между тютюнопушенето и коронарните плаки е по-скоро качествена (вулнерабилност, руптура и/или тромбоза), отколкото количествена (брой и степен на стенозите).

ХОЛЕСТЕРОЛ

Няма явни разлики в композицията на плаките между пациенти с или без хиперхолестеролемия. Изненадващо е, че дори тежка хиперхолестеролемия (фамилни хомозиготи), може да е свързана предимно с твърди колагенови плаки, отколкото с меки богати на липиди лезии. До този момент не са известни повече морфологични данни за специфична връзка холестерол - руптура на плака.

ХИПЕРТОНИЯ

Хипертонията е атерогенен фактор, но интимните механизми, чрез които повишеното артериално налягане предиспозира или акцелерира развитието на атеросклерозата, остават неизвестни. Намира се асоциация между повишено сърдечно тегло, свързано с хипертония, и руптура на плаките, главно при мъже, починали с клиника на остри исхемични атаки.

ВЪЗРАСТ

Руптурата на плаката изглежда няма директна връзка с възрастта на пациентите. Последни проучвания обаче намират, че стенолитичните лезии при пациенти по-млади от 40 годишна възраст, съдържат повече мастни клетки, в сравнение с подобни лезии при по-възрастни индивиди.

ПОЛ

До този момент не е установена пряка зависимост между честотата на острите коронарни атаки и разпределението им, съобразно пола на болните. Изглежда връзката руптура/тромбоза е независима от пола.

ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Не се установява разлика в честотата на руптурите на плаки между болни с или без захарен диабет. Морфологията на атеросклеротичните плаки не показва съществена разлика между диабетци и недиабетци.

Големина и място на руптурите

Големината на руптурата варира значително при отделните болни. Някои са микроскопични, а други - обширни и могат лесно да се открият с просто око. Руптурите по-често са лонгитудинални, отколкото - трансверзални, те могат да бъдат мултиплени, а също така и единични. Разпадането на плаката започва над или под стенозата, но най-често - проксимално до точката на максималното стеснение. Обикновено 63% от руптурите на плаки с ексцентрично ядро се разполагат на мястото на връзката между шапката и съседната нормална интима, а 25 % - в центъра на лезията.

РУПТУРАТА СЕ ПОЯВЯВА НАЙ-ЧЕСТО В ОТДЕЛНИ СЕГМЕНТИ ОТ КОРОНАРНИЯ СЪД. ТЯ РЯДКО ОБХВАЩА ЦЯЛАТА МУ ДЪЛЖИНА. НАЙ-ЧЕСТО РУПТУРИРАЩИТЕ ПЛАКИ СА РАЗПОЛОЖЕНИ ПО СЛЕДНИЯ НАЧИН: ЛЯВАТА ПРЕДНА ДЕСЦЕНДЕНТА АРТЕРИЯ, ДЯСНАТА КОРОНАРНА АРТЕРИЯ В ЗОНАТА НА ИЗЛИЗАНЕ НА МАРГИНАЛНИЯ КЛОН И В АРТЕРИЯ ЦИРКУМФЛЕКСА ПРОКСИМАЛНО ДО ИЗХОДА НА КЛОНА, ЗАОБИКАЛЯЩ ТЪПИЯ РЪБ НА СЪРЦЕТО.

Профилактика на руптурата и стабилизация на плаката

Профилактиката и стабилизацията на руптурата изисква :

- 1.идентификация на нестабилната плака;
- 2.приложение на специфични фармакологични агенти и специално - хиполипидемично лечение;
- 3.модификация на фибринолитичните коагулационни системи;
- 4.приложение на методите на молекулярната биология;
5. използване на други фармакологични въздействия.

Методи за идентификация на нестабилната плака

СЕЛЕКТИВНА КОРОНАРОГРАФИЯ - Възможностите на ангиографското изследване позволяват да се оценява тежестта на коронарната болест и като резултат да предвижда риска от усложнения, свързани с високостепенна коронарна стеноза или оклузия, както и да визуализира неравности или улцерирани лезии с или без тромбоза при болни с остър коронарен синдром. Ангиографското изследване обаче не предвижда бъдещото място на коронарна оклузия. Така например, при много от пациентите, острите коронарни синдроми са усложнения, рядко свързани с тежки стенози, а по-скоро с лекостепенна до средностепенна лезия, богата на липиди, мека, без много калций. Освен това, ангиографското изследване може да подцени степента и тежестта на атеросклеротичните промени в коронарните съдове. Проучванията показват, че коронарографията не е достатъчно чувствителен метод за разграничаване на "виновната" лезия при нестабилна стенокардия от тази при миокарден инфаркт.

ВЪТРЕСЪДОВ УЛТРАЗВУК - Развитие на ултразвуковата техника, позволяваща визуализация на коронарните съдове, позволява да се направи коректна оценка на морфологията и структурата на плаките. Според предварителни данни, вътресъдовото ултразвуково изследване може да се използва за диференциране на руптурирани от стабилни плаки. Усъвършенствването на тази техника позволява идентифицирането на характеристиката на лезиите, което вероятно ще подпомогне откриването на плаки, склонни към руптура. Вътрекоронарният ултразвук и интракоронарният Доплер позволяват също така провеждане на измервания за оценка на механичните фактори, определящи степента на тромбообразуване след руптура на плака, както и на локалните параметри на хемодинамиката.

ПОЗИТРОН-ЕМИСИОННА ТОМОГРАФИЯ /ПЕТ/ и ЕХО-ПЛАНАР ЯДРЕНОМАГНИТЕН РЕЗОНАНС - Няма

съмнение, че коронарната артериография не може да служи за оценка на микроциркулацията, поради което тези нови две неинвазивни техники придобиха особено значение в изучаването на коронарната патология. Особено добри резултати са получени при тяхното приложение, както за измерване характеристиките на кръвотока, така и за индиректно изследване на хемодинамичния резерв.

Приложение на фармакологични агенти за профилактиката на руптурата

ХИПОЛИПИДЕМИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

Доказано е, че минимална регресия на атеросклерозата, води до значимо намаление на честотата на острите коронарни синдроми-миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия и внезапна смърт. Вероятно това се дължи на намаление на честотата на руптурите. Редуцирането на плазмените липиди /LDL/ понижава количеството на холестерола, навлизащо в плаката и вероятно улеснява клирънс му чрез увеличение на HDL-фракцията. Намалението на количеството липиди увеличава релативното съдържание на колаген в плаката, както и продукцията му, което води до повишение на стабилитета ѝ.

АСЕ-ИНХИБИТОРИ

Constatidinidis в своите проучвания изказва хипотезата, че ангиотензин II играе специална роля в генерирането на руптурата на плаката. Инфузията на ангиотензин II в коронарните съдове може да доведе до ендотелно увреждане и да индуцира руптура на плака. Генетични проучванията показват, че генотип DD, свързан с инхибитор на конвертиращия ензим и следователно с по-високи плазмени нива на ангиотензин-инхибиращия ензим, е по-чест при болни, преживели остър коронарен инцидент. На този етап не са известни механизмите, чрез които инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим намаляват честотата на руптурите. Положителният ефект вероятно се дължи главно на хемодинамични влияния : намаление на циркуферентния стрес върху съдовата стена поради намаление на артериалното налягане или понижено ниво на неврохуморална активация. Възможно е обаче, АСЕ-инхибиторите да влияят директно върху състава на плаката, упражнявайки ефект върху протеиновата синтеза.

БЕТА-БЛОКЕРИ

Има сигурни доказателства, че бета-блокери намаляват честотата на руптурите. Вероятно този ефект се дължи на намалението на циркуферентния стрес, чрез редуциране на стойностите на артериалното налягане, както и на спо-

способността им да увеличават способността на фиброзната шапка да се противопоставя на напречния "shear" стрес. Ригидността на плаката нараства с увеличението на сърдечната честота, следователно бета-блокери могат да повлияят върху разтягащото напрежение чрез намаляване на честотата.

АНТИОКСИДАНТИ

Антиоксидантите също могат да профилират руптури на плаки. Окисленият LDL-холестерол е инициатор на макрофагна акумулация в плаката. Ако се намали броя на макрофагите в плаката, съответно ще се редуцира и секрецията на протеазите, разрушаващи колагена. На животински модели е доказано, че антиоксидантите като напр. витамин Е, бета-каротен, витамин С и селениум, могат да променят хода на атеросклеротичния процес, блокирайки оксидацията на LDL холестерол.

Фармакологични въздействия за модификация на фибринолитичните/коагулационни системи, за повлияване последствията от руптурата

Счита се за доказан факт, че ако се модифицират фибринолитичните и коагулационни системи ще се промени хода и изявеността на последствията от руптура на плака. Аспиринът е медикамент, за който е известно, че инхибира формирането на нови коронарни лезии, както и продукцията на тромбоцитите на тромбоксан А₂. Следователно, вероятността е голяма чрез блокиране на тромбоцитната агрегация и чрез потискане на склонността на коронарните съдове към спазъм, косвено да се профилира развитието на руптура и следващо тромбообразуване с фатални клинични последствия.

Формирането на коронарен тромб се инхибира

също от моноклонални антители и компетитивни антагонисти на тромбоцитните IIb/IIIa мембранни гликопротеинни рецептори, които са крайната фаза на тромбоцитната агрегация.

Приложение на постиженията на молекулярната биология за стабилизация на плаката

Известно е, че локални фактори като секрецията на цитокини, клетъчното съдържание, кръвоснабдяването ѝ и действието на механични сили биха могли да повлияят върху количеството макрофаги и липиди в плаката. Откриването на цитокини, които медуират възстановяването на макрофагите, както и секрецията на колаген от гладкомускулните клетки, може да бъде повлияно от локално приложение на гамта-интерферон и по този начин да блокира тези процеси. Все още не е проведено количествено сравнение между стабилната и нестабилна плака, оценяващо съдържанието на протеази в атеросклеротичната плака. Необходими са по-нататъшни изследвания върху стимулите на макрофагната протеазна продукция и специално върху ролята на окисления LDL холестерол и липопротеин/а/. Експериментални работи предлагат локално приложение на олигонуклеотид за потискане на гладкомускулната пролиферация. В случай, че се открият разлики в генната изява между стабилните и нестабилни плаки, тогава приложението на олигонуклеотиди би могло да стабилизира лезията. Доказано е, че ядреният транскрибиращ фактор NF-κB играе роля на универсален стимулатор за ливкоцитна активация и следователно за моноцитно натрупване в плаката. Технологичните възможности за изработване на специални балони за коронарна дилатация и стентове би могло да позволи провеждане на генна терапия на нестабилната плака.

 НАУКА
Кардиология

*ЗАПОЧВА абонаментната кампания
за списание "Наука Кардиология" за 2001 година.*