

Руптура на атеросклеротичната плака

Доц. Нина Гочева, д-р Борислав Георгиев
Национална кардиологична болница

Нарастващият интерес към механизмите на руптура на плаката се основава на широко разпространеното схващане, че внезапната руптура на атеросклеротичната плака предоставя високо тромбогенна повърхност за циркулиращата кръв и това е непосредствена причина за острите коронарни синдроми (ОКС).

НЕПРЕДВИДИМО, СЛУЧАЙНО РАЗВИТИЕ НА ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ И ОТНОСИТЕЛНО ЧЕСТО НАСТЪПВАНЕ НА РУПТУРА НА ПЛАКАТА

В търсене на достоверно обяснение за комплексните и вероятно мултифакторни явления, учените предположиха, че руптурата на плаката е отключващият фактор, който превръща асимптомната коронарна артериална болест в ОКС. Внезапната тромботична коронарна обструкция, водеща до ОКС, обаче е изключително рядко явление и не може да бъде обяснена само с наличието на атером, имайки предвид високата честота на атеросклерозата на коронарните съдове при възрастни индивиди. Така например, при лица след настъпване на смърт по некоронарна причина се установява значително атеросклеротично засягане на коронарната интима. Rouling Project – мултинационално, постмортално проучване, установява, че тежката, екстензивна коронарна атеросклероза е често срещана във втората декада на петдесетте години и че обхватът на атерома е в линейна зависимост с наличието на стеноза на коронарните клонове, лимитираща кръвотока¹. Вътресъдовите ултразвукови проучвания (IVUS) също доказаха, че обширни плаки се установяват при 10% от донорите за трансплантация под 20-годишна възраст и при 80% от индивидите на възраст между 40 и 50 години.² И IVUS, и постморталните изследвания показват, че руптурата на плаката се наблюдава често не само при пациенти с ОКС, но и при пациенти, чиято смърт настъпва по друга, не-сърдечна причина.^{3, 4} Освен това, наличието на обширни атеросклеротични лезии е относително често срещано при пациенти с тежка, но неусложнена стабилна ангина, при които е проведена коронарна ангиография.⁵ Тези пациенти представляват интересен човешки модел на тежка, но стабилна коронарна атеросклероза. Не са установени разлики в обширността и тежестта на коронарното артериално заболяване между стабилните и нестабилните пациенти. Също така не е наблюдавана ангиографска прогресия на заболяването в асоциация с поява на

нестабилна ангина⁶, което говори в полза на схващането, че руптурата на плаката сама по себе си не представлява крайна точка от еволюцията на коронарната атеросклероза.

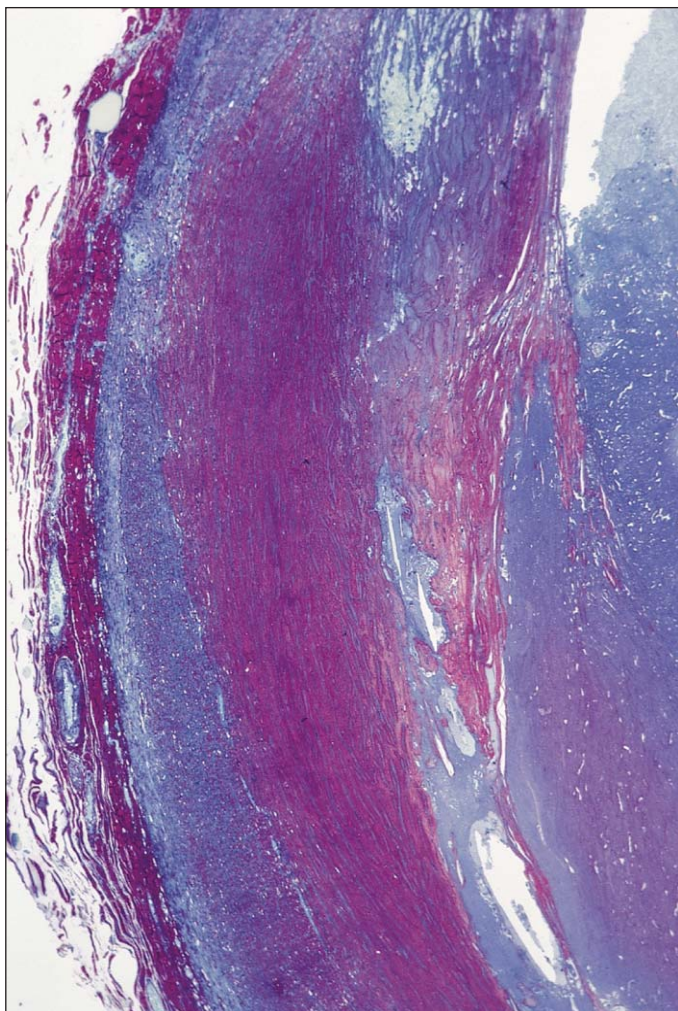
История на руптурата на плаката

Относително нова е идеята, че руптурата на плаката е ключов момент за развитието на ОКС. В миналото много автори са смятали тромботичната оклузия за вторичен феномен при острия миокарден инфаркт.^{7, 8} В продължение на десетилетия се счита, че повишените нужди на миокарда при наличие на коронарна недостатъчност, поради лимитираща кръвотока коронарна стеноза, са причина за настъпването на остра или хронична исхемия. Едва през 70-те и 80-те години е приета хипотезата за внезапна редукция на регионалния кръвоток в резултат на спазъм или тромб. Наличието на оклузивни тромби, наблюдавани чрез коронарна ангиография по време на остър миокарден инфаркт⁹, е стимулирало развитието на антитромботичната и тромболитичната терапия, но така също и интереса към разкриването на истинските причини за острата коронарна тромбоза, обичайна находка в постморталните проучвания.^{3, 4, 10}

Хистологичните данни за руптура на плаката със суперпониран тромб при пациенти с ОКС убедиха много учени, че това е единствената причина за развитието на синдрома. В началото се смяташе, че руптурата е резултат от случайно възникващ механичен стрес в областите на ниско съпротивление на тънката капсула на плаката, подобно на умората на метала при крилетите на самолетите.¹¹ Вероятността за настъпването на руптура е очевидно по-голяма при наличието на множество плаки с централно липидно ядро и тънка капсула. В съображение е взета и възможността за възпалителен процес в тънката фиброзна капсула, покриваща централното липидно ядро. Ще обсъдим ролята на тези два механизма – степента на развитие на плаката и наличието на възпаление, за настъпването на уни- и мултифокална нестабилност на плаките.

Руптура на плаката и клинични изяви на ОКС

Клиничните изяви на ОКС са вариабилни. В единия край на спектъра са пациентите с инфаркт на миокарда без предходна симптоматика на коронарно заболяване, последван от пълна стабилност в продължение на години и дори десетилетия. Тези



Фиг. 1. Две паралелни фисури по диагонал на коронарна артерия. Тромб върху лезионната повърхност.

случаи могат да се дължат на изолирана фисура на плака с тънка капсула, дължаща се на механичен стрес (фиг. 1). В другия край са пациентите с анамнеза за първична нестабилна ангина с продължителност от няколко седмици, последвана от инфаркт, персистиращата ангина и реинфаркт в следващите седмици и месеци.¹² При тези пациенти честа ангиографска находка е бързото развитие или прогресията на нови лезии в здрави до момента съдове,^{13, 14} модел на персистираща циклична нестабилност. При някои пациенти се наблюдава повишение на маркерите на възпалението.¹⁵ Предполага се, че причина за тази рекурентна нестабилност е възпалителен процес, който може да доведе до фисуриране на множество плаки и мултифокална нестабилност на плаките с или без руптура.

Отсъствие на руптурирала плака при наличие на ОКС

Постмортални проучвания доказаха, че отсъствието на руптурирала плака е честа находка при пациенти с ОКС. Често са наблюдавани свежи тромби в областта на ендотелни ерозии и понякога върху фиброзните плаки. Van der Wal et al. съобщават за честота 40% (при 20 аутопсионни

проби) на наличие на свежи тромби, суперпониращи върху фиброзни, ерозирала плаки.¹⁶ Освен това Virmani et al. наблюдават лезии върху фибромускулни плаки без централно липидно ядро,¹⁷ а Farb et al. съобщават за пресни тромби върху фиброзни плаки без централнолипидно ядро.¹⁸

Руптура на плаката при отсъствие на ОКС

Постмортални проучвания върху индивиди, чиято смърт е настъпила по не-сърдечно-съдови причини, показват наличието на фисура на коронарна атеросклеротична плака в 20 или повече процента от случаите^{20, 21}, с по-голяма честота при индивиди с повече рисков фактори.²²

Мултифокална нестабилност на плаката

И клиничните, и постморталните проучвания показват, че при много пациенти с ОКС не се открива повече от една нестабилна коронарна плака. Сред пациентите с остър миокарден инфаркт, лекувани чрез първична перкутанна коронарна интервенция, при 39.5% бе установена повече от една комплексна, потенциално нестабилна плака¹⁴, като броят на тези плаки е в позитивна корелация с нивото на високосензитивния С-реактивен протеин (hsCRP), маркер на възпалението.¹⁵ Освен това при тези пациенти с множествени комплексни плаки е по-голяма вероятността за развитие на рекурентен ОКС.¹⁴ С IVUS при пациенти с ОКС бе наблюдавано често наличие на множествени фисури върху плаките¹⁹, данни, съобщени и от предходните постмортални проучвания. Така например Davies и Thomas установяват 115 фисурирала плаки при 74 случая на внезапна сърдечна смърт.³

Едновременното наличие на мултифокални, нестабилни плаки представлява по-чест многоцентров триггер за възникване на руптура, отколкото локалния механичен стрес, който може да бъде възприеман по-скоро като моноцентров триггер. Съобщение за множествени възпалени коронарни плаки, установени пост мортем при пациенти с настъпила смърт поради ОКС²³ и коронарно възпаление при пациенти с тежка нестабилна ангина²⁴, подкрепят тезата, че възпалението има отношение към развитието на мултифокалната коронарна нестабилност с или без руптура на плаката.

Възможни механизми на руптура и нестабилност на плаката

Хистология на руптурата на плаката

Образуването на плака е бавен, прогресивен процес, инициран от инфилтрация на липиди и левкоцити и последван, след ранното формиране на мастно депо, от позитивно ремоделиране на артерията. В този период от нейното формиране се наблюдава тенденция към дилатация, като компенсаторен отговор за запазване на лумена на съда при растежа. Впоследствие плаката може да започне да нараства и да достигне критична маса, редуцирайки съдовия лумен и възпрепятствайки кръвотока.²⁵

Типичната атеросклеротична плака се състои от богата на липиди сърцевина в централната област на ексцентрично уплътнена зона от интимата, чиято луменна повърхност е покрита с фиброзна капсула. Централното, богато на липиди ядро на лезията съдържа голямо количество богати на липиди макрофази – пенести клетки, произхождащи от кръвните моноцити.²⁶ Наличието на тези клетки е от ключово значение за механизма, водещ до активация на плаката и руптурата ѝ. Тези клетки имат способността да разграждат екстрацелуларния матрикс чрез секрецията на протеолитични ензими като активатори на плазминогена и матриксни металопротеинази, които могат да отслабят фиброзната капсула и да освободят голямо количество тъканни фактори с мощно прокоагулантно действие, стимулиращи тромбоцитната активация при влизане в контакт с кръвта.²⁷ Други клетки, които имат отношение към руптурата на плаката, са лимфоцитите, мастоцитите и неутрофилите.²⁸⁻³¹ От особен интерес е наличието на активирани лимфоцити в плаката. Тези клетки се наблюдават по време на всички етапи на развитието ѝ, което свидетелства за ангажирането им в патологичния процес. Активационният статус при хронична стимулация се определя в 65% от клетките на паметта, което подкрепя тезата, че тези Т-клетки са резултат от преференциално натрупване и задържане на активирани периферни клетки или резултат от локална стимулация на Т-клетките в покой. Специфичната роля на Т-лимфоцитите и причините за наличието на специфични антигени, отговорни за тяхната активация, все още не са изяснени.

Ново откритие е наличието на С-реактивния протеин (CRP) в плаката. Наличието на CRP е асоциирано с гладкомускулните клетки и макрофагите, нестабилната ангина и активацията на комплемента.^{32, 33} Този факт повишава вероятността за директна роля на CRP в процеса на руптура на плаката чрез локална активация на системата на комплемента. Неоваскуларизацията на плаката, обикновено вторична в резултат на възпалителни стимули, е относително честа при пациенти с диабет и може да причини руптура на плаката, тъй като формирането на малки незрели кръвоносни съдове в плаката може да доведе до хеморагия.³⁴

Въпреки че богатият клетъчен състав на плаката може да има роля за нейното увреждане, трябва да се отбележи, че много от описаните механизми са просто механизми на физиологична адаптация на съдовата стена към растежа на плаката. Тук остава открит въпросът за факторите, отговорни за трансформацията на хроничната, нискостепенна възпалителна активност, поддържаща растежа на плаката, и нейното физиологично ремоделиране в остър възпалителен процес, съпроводен с ексцесивно освобождаване на цитокини, протеолитични ензими и прокоагулантни фактори, последвани от руптура на плаката.

Алтернативни случаи на руптура на плаката

Въпреки че днес се приема хипотезата за възпалението като важен механизъм в руптурата на плаката, изглежда това не е единствената причина, тъй като повишени нива на hsCRP се установяват при не повече от 70% от пациентите с ОКС.³⁵ Следователно е възможно руптурата на плаката да настъпи и при отсъствие на възпаление, ако са налице други фактори. В миналото голям интерес е проявен към хипотезата за възможността за руптуриране на плаката поради тъканна умора, подобно на механичните структури като крилетата на самолета или двигателя.¹¹ Плаките с високо липидно съдържание и тънки капсули са по-чувствителни към този тип руптура. Като се изключат разликите между механичните и биологичните структури, с механизма на тъканната умора вероятно могат да бъдат обяснени много малък брой случаи, като миокарден инфаркт, настъпващ по време на повишено физическо натоварване или хипертонична криза. Чиста механическа руптура може да се подозира и в случаите на миокарден инфаркт, който не е нито предшестван, нито последван от ангиозна симптоматика.

В близкото минало някои изследователи допуснаха, че инфекциозни причинители като *Chlamydia pneumoniae* и *Cytomegalovirus*^{36, 37}, установени в плаките, могат да индуцират руптурата на плаката чрез антигенна активация на лимфоцитите и по такъв начин – на възпаление.³⁸ Съвременни обширни рандомизирани проучвания за дългосрочните ефекти на антибиотиците върху риска от миокарден инфаркт³⁹ показаха, че директното въвличане на тези агенти е малко вероятно, освен ако не играят индиректна, вероятно аутоимунна роля.

Наличните данни доказват, че ОКС има мултиплена генеза. Не е възможно идентифицирането на единична специфична причина за руптурата на плаката. При повечето случаи на ОКС вероятно вземат участие повече от един механизъм. Класификацията на руптурата на плаката в две основни групи като: а) вторична след възпалителен процес и б) несвързана с възпаление, е твърде опростена.

Стабилна vs нестабилна плака

Дали руптурата на нестабилната плака настъпва поради структурни и хистологични различия в сравнение със стабилната плака? Ако това е така, идентификацията на тези нестабилни или вулнерабилни плаки (за да използваме съвременната терминология) може да спомогне за развитието на нови и по-агресивни методи за превенция на ОКС. Съвременните данни обаче не подкрепят изцяло тази хипотеза. Клетъчният състав и на стабилната, и на нестабилната плака е подобен. В проучване на атеректомични материали при стабилни и нестабилни пациенти Van der Wal et al. установяват, че характеристиката на коронарните артерии на пациентите със стабилна ангина са идентични с тези на пациентите с неста-

билна ангина.⁴⁰ Въпреки че зоната, ангажирана от възпалителни клетки, е по-голяма при артериите на пациентите с нестабилна ангина, между двете групи не се наблюдават значителни разлики, поради което може да се приеме, че много пациенти със стабилна ангина имат нестабилни плаки. Тези данни, потвърдени и от други²⁷, поставят под съмнение стойността на *in vivo* изследванията за определяне на нестабилността на плаката. Въпреки че характеристиките на нестабилната плака – тънка фиброзна капсула и меко, богато на липиди ядро, могат да бъдат установени, нито един от морфологичните типове плака не може да бъде дефиниран като високорисков за руптура или без риск за такава.

РОЛЯТА НА ВЪЗПАЛЕНИЕТО ЗА НЕСТАБИЛНОСТТА НА ПЛАКАТА И РУПТУРАТА И ВРЪЗКАТА Й С АТЕРОГЕНЕЗАТА И СИСТЕМНИТЕ МАРКЕРИ НА ВЪЗПАЛЕНИЕТО

Важна находка при ОКС, подкрепяща тезата, че руптурата на плаката може да бъде медирана чрез системното възпаление, е наличието на повишени нива на маркерите на възпалението в периферната кръв при тези пациенти. Neri-Serteri et al.⁴¹ установяват причинна връзка между имунитета и нестабилността на плаката, потвърдена по-късно и от Luizzo et al.³⁵ Изследователи анализират пациенти с нестабилна ангина без повишение на нивото на тропонин-Т и установяват повишение на нивото на hsCRP при пациентите, хоспитализирани по повод на коронарен инцидент. Освен тези, множество други проучвания потвърждават важността на възпалителните маркери при ОКС. Голяма част от тези анализи са фокусирани върху ролята на hsCRP, най-добре проученият възпалителен медиатор, чиято асоциация с повишения среден и дългосрочен риск за настъпване на остър коронарен инцидент е потвърдена.^{41, 42} В рамките на изследване с IVUS, Sano et al.⁴³ съобщават, че при пациенти с миокарден инфаркт повишените нива на hsCRP имат силна предиктивна стойност за наличието на по-голям брой активни плаки. Множество други маркери на възпалението са проучени във връзка с исхемичната болест на сърцето – интерлевкин-1, -6 и -10, тумор некротичен фактор-алфа, адхезионни молекули, матриксни металопроотеинази и, от съществен интерес, топлинношокови протеини.^{41, 44-47} Последните са протеини с високо имуногенен потенциал, които са открити в плаката и са асоциирани с нестабилността ѝ.³⁸⁻⁴⁷

Много автори привеждат доводи, че hsCRP не е високо специфичен маркер за коронарна артериална болест и съдовото възпаление. Нарастна интересът към откриването на маркери с по-висока коронарна специфичност. Свързаният с бременността плазмен протеин А е асоцииран с активността и морфологията на плаката при ОКС.⁴⁸ Съществуват съобщения, че плацентният растежен фактор-1 и специфичен маркер за съдово увреждане е и маркер за инцидент при пациентите с ОКС.⁴⁹ Поради честата мултифокалност на нестабилните плаки,

системният възпалителен процес и множествените пътища на взаимодействие на възпалителните механизми, търсенето на коронарно специфичен маркер може да се окаже безрезултатно. Интересен е фактът, че бъбречното засягане, което не е специфично за коронарния синдром, се оказва един от най-силните предиктори на сърдечната смърт след ОКС.⁵⁰ Асоциацията на руптурата на плаката с повишението на маркерите на възпалението и особено с hsCRP може да бъде обяснена с механизма, чрез който системното възпаление може да активира възпалителните клетки и молекули в съдовете и в плаката и да доведе до нейната руптура, или обратно – руптурата на плаката да доведе до освобождаване на цитокини и последващо повишение на нивото на hsCRP.

Проучване, проведено от Luizzo et al., може да изясни отчасти процеса на руптура на плаката.⁵¹ Използвайки перкутанна транслуменална коронарна ангиопластика като модел на руптура на плаката, авторите установяват, че нивото на hsCRP се повишава след процедурата само при пациентите с повишени предоперативни нива на hsCRP. Изненадващо повишение на нивото на hsCRP се наблюдава и след коронарография, но само при пациентите с високи нива на hsCRP преди ангиографията. Тези данни подкрепят становището, че hsCRP може да бъде маркер на хиперреактивност или хронична активация на възпалителните клетки, които, при наличие на предразполагащи фактори, могат да доведат до настъпване на инфаркт и/или смърт.

Кофактори, потенциално въввлечени в прехода на стабилната плака в нестабилна

Руптурата на плаката може и да не доведе до фатален инцидент, ако липсват допълнителни фактори. Сред тези възможни кофактори са тромбоцитите и факторите на кръвосъсирването. Хипотезата, че ОКС е състояние на хиперкоагулация, се потвърждава от данни на няколко автори, доказващи че кръвните нива на маркерите на активацията на коагулацията, вкл. протромбиновия фактор F1+2, тромбин-антитромбиновия комплекс, активатора на плазминогеновия инхибитор-1 и D-димер, са повишени при пациенти с ОКС и могат да персистират в продължение на месеци.⁵² Както бе споменато по-горе, вулнерабилната плака е относително богата на тъканни фактори и комбинацията на протромботичен материал от плаката с хиперкоагулабилна кръв може да доведе до внезапна коронарна оклузия. Ключова молекула във взаимодействието между възпалението и коагулацията е CD40 и нейният лиганд (CD40L). CD40 и CD40L се експресират от В-лимфоцитите, а така също от ендотелните клетки, макрофагите, моноцитите и тромбоцитите. CD40L е проинфламаторен фактор⁵³, който има отношение към активацията на матриксните металопроотеинази чрез свързването си с към ендотелните и гладкомускулните клетки, с което може да индуцира апоптоза на макрофагите от ядрото на плаката и експресия на тъканни фактори.⁵⁴

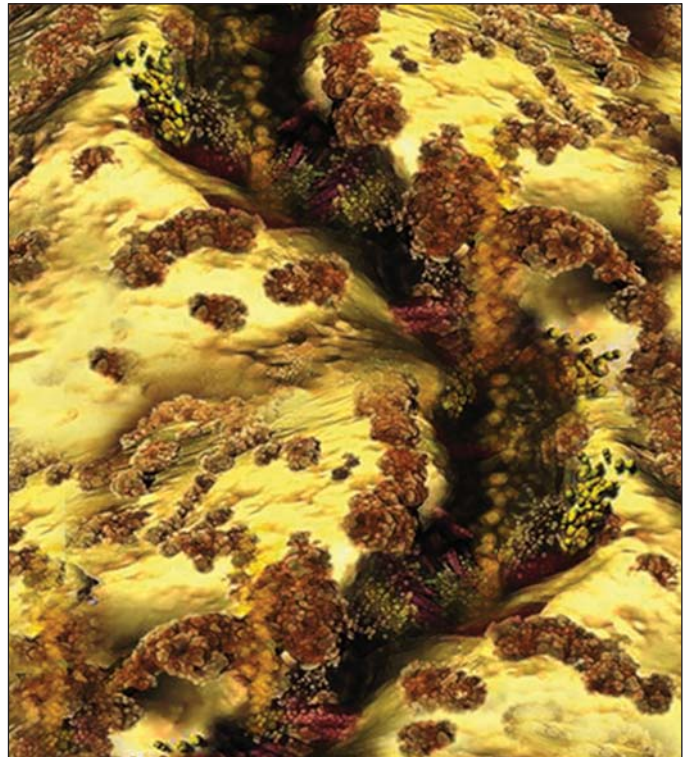
Еволюция към оздравяване на плаката

Както бе споменато по-рано, руптурата на плака не предполага задължителната поява на ОКС. Еволюцията на плаката може да бъде с посока към оздравяване, благодарение на регенеративни процеси, което води до нарастване на плаката, но без характеристики на вулнерабилност. Процесът се характеризира с типичното наличие на многослойни тромби, които бавно се организират и увеличават фиброзния компонент на плаката, което може да обясни по-скоро фазовата прогресия на болестта.⁵⁵ Изследвания с IVUS, след 2-годишно проследяване, показват, че само 50% от фисуриралите плаки имат признаци на оздравяване. Останалите 50% остават без промяна и без прогресия към оклузия, което потвърждава схващането, че руптурата или фисурата на плаката сами по себе си не водят задължително до коронарна тромбоза.⁵⁶

Диагноза и терапия

По-горе описаните белези на нестабилност на плаката повдигат въпроса дали вулнерабилността се отнася до плаката или до пациента: отговорът на този въпрос може да диференцира диагностиката и терапията на руптурата на плаката. Докато локалната терапия на руптурата на плаката е безспорна, силно се дискутира въпросът за системната ѝ превенция. Ако е вулнерабилна плаката, всички усилия за идентифицирането ѝ са оправдани и всички терапевтични техники, вкл. стент на несстенотични лезии, са приемливи. Усилията понастоящем са насочени към установяването на типичните белези на нестабилната плака *in vivo*. Комплексните технологии, включително ЯМР, термография, оптична кохерентна томография, близка инфрачервена спектроскопия, IVUS, ангиоскопия, ултрабърза томография и ядрена томография,⁵⁷ се използват за тази цел. От друга страна, ако става въпрос за вулнерабилна плака при вулнерабилен пациент, тези комплексни и скъпи техники не са от голяма помощ и търсенето на по-сензитивни системни маркери би било по-ефективно. Високо-дозовата терапия със статини е доказано ефективна при тези пациенти.^{58, 59} Дали специфичните противовъзпалителни медикаменти редуцират риска от руптура на плаката, остава да бъде изяснено.

Днес рискът от възникване на нов коронарен инцидент е намален, но не е елиминиран от агресивната медикаментозна и инвазивна терапия, от което следва заключението, че терапията на плаката не е терапия на нестабилността. В 4-годишния период на проследяване на проучването Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC, проучване, базирано на изразено консервативна стратегия), Lindhal et al. установяват честота на смъртността 20% при пациентите с нива на hsCRP >10 mg/dL в сравнение с честота 6% при пациентите с нива на hsCRP <2 mg/dL.⁶⁰ Наскоро Mueller et al. съобщиха подобни резултати от проучване с 5-годишно проследяване на пациенти с предходна инвазивна тера-



Фиг. 2. Фисура върху атеросклеротична плака с начално тромбообразуване.

пия; бе установен 20% риск за настъпване на смърт при пациенти с нива на hsCRP >10 mg/dL и 7% риск при пациентите с нива на hsCRP <3 mg/dL.⁶¹ Тези резултати съвпадат с данни, според които при около 40% от пациентите с ОКС се наблюдават повишени нива на hsCRP за едногодишен период на проследяване и честотата на рекурентност на инцидентите е по-висока при пациентите с по-високи нива на hsCRP.⁶²

Заклучение

Разбиранията за руптурата на плаката обясняват изчерпателно множество случаи на ОКС. Клинични и постмортални проучвания обаче доказват, че руптурата/фисурата на плаката не е единствената причина за ОКС, тъй като механизмите, които са причина за активацията или руптурата на плаката не са ограничени в самата нея. Следователно търсенето на причините за настъпване на руптура на плаката е търсене за мултифакторни явления. Пълното познаване на този процес може да настъпи след приемане на идеята, че понастоящем познаваме само част от него.

Книгопис

1. Solberg LA, Strong JP: Risk factors and atherosclerotic lesion. A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983; 3:187-98
2. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E et al: High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: Evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001; 103:2705-10
3. Davies MJ, Thomas A: Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310:1137-40

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.