

# Rozwój i regresja miażdżycy

Tomasz Pasierski, Zbigniew Gaciong

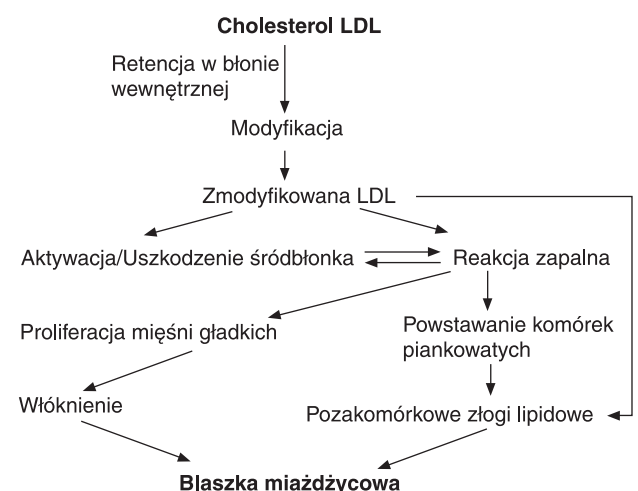
Miażdżycza jest chorobą tętnic elastycznych oraz dużych tętnic mięśniowych. Zaawansowane formy miażdżycy charakteryzują się znacznym pogrubieniem błony wewnętrznej w wyniku odkładania się cholesterolu oraz zmian włóknisto-rozplemowych, a jej powikłania wynikają zarówno z upośledzenia przepływu krwi w narządach, jak też zatorów w tętnicach i naczyniach mikrokrążenia, wywołanych skrzepinami tworzącymi się na blaszce miażdżycowej.

## 6.1 Rola cholesterolu w patogenezie miażdżycy

Lipoproteiny o małej gęstości (LDL) stanowią główną formę, w jakiej cholesterol transportowany jest do tkanek (rozdział 4). W prawidłowych warunkach LDL przenikają w obie strony między komórkami śródbłonna, a ich stężenie w przestrzeni podśródbłonkowej jedynie nieznacznie przekracza stężenie w surowicy. Wraz ze starzeniem się organizmu w obszarach narażonych na rozwój miażdżycy dochodzi do gromadzenia LDL w błonie wewnętrznej. Kluczową rolę w tym procesie odgrywa wiązanie się białkowego składnika LDL – apolipoproteiny B z usiarczonymi proteoglikanami błony wewnętrznej [1].

Po opuszczeniu światła naczynia w cząsteczce LDL dochodzi do modyfikacji składników białkowych i lipidowych, polegającej najczęściej na utlenianiu, lecz również na trawieniu ich przez enzymy

proteolityczne oraz glikolizacji [2] (ryc. 6.1). W pierwszym etapie modyfikacji ulegają głównie fosfolipidowe składniki lipoproteiny LDL, a w wyniku tego procesu powstają minimalnie zmodyfikowane LDL (mm LDL), które rozpoznawane są przez komórkowy receptor apo B/E i nadal uczestniczą w fizjologicznym obiegu cholesterolu. Minimalna modyfikacja LDL nasila jednak jej wiązanie z proteoglikanami błony wewnętrznej. Powstałe w wyniku oksydacji lipidy, takie jak fosfatydylocholina, mogą aktywować receptory błonowe komórek śródbłonna, do których należy lektynopodobny receptor dla utlenianych LDL – LOX-1 (lectin-like oxidized low-



Ryc. 6.1. Rola cholesterolu LDL w rozwoju miażdżycy.

-density lipoprotein). Gęstość śródbłonkowego receptora LOX-1 wzrasta zarówno pod wpływem samych LDL, jak i na skutek działania zapalnych cytokin, toksycznych rodników tlenowych czy sił hemodynamicznych. Aktywacja LOX-1 pobudza czynnik jądrowy kappa B będący przekaźnikiem wielu reakcji wewnątrzkomórkowych, do których należy między innymi zwiększenie aktywności enzymu konwertującego angiotensynę oraz zwiększenie ekspresji receptora AT1 angiotensyny II. Angiotensyna II, działając przez wspomniany receptor, aktywuje oksydazę NADP/NADPH – główne źródło anionorodnika ponadtlenkowego w ścianie naczynia. Anionorodnik ponadtlenkowy wchodzi w reakcję z tlenkiem azotu, w wyniku czego powstaje nadtlenek azotynu (ONOO<sup>-</sup>), który działa uszkadzająco na ścianę naczynia. Dalszy etap modyfikacji LDL obejmuje również ich składnik białkowy – apolipoproteinę B, a powstałe w jej wyniku modyfikowane LDL (m LDL) przestają być rozpoznawane przez receptor apo B/E. Na tym etapie modyfikacji ważną rolę odgrywiają enzymy proteolityczne, takie jak sfingomielinaza i fosfolipaza. Przekształcone w wyniku modyfikacji LDL tworzą agregaty lipoprotein.

Modyfikowane LDL zwiększają dostępność wolnych rodników tlenowych, które zużywają tlenek azotu, a ponadto hamują aktywność śródbłonkowego enzymu syntetyzującego tlenek azotu (NOS-3) [3]. Odpowiedzialne są za to różne zjawiska, do których należy między innymi zwiększenie wiązania między NOS-3 a kaweoliną oraz zwiększenie stężenia asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA) – endogennego inhibitora NOS-3. Modyfikowane LDL zwiększają ponadto wytwarzanie endoteliny 1 oraz wrażliwość skurczową ściany naczynia na jej działanie. Zarówno angiotensyna, jak i endotelina stymulują powstawanie nacieku zapalnego, proliferację miocytów i fibroblastów oraz syntezę białek macierzy pozakomórkowej.

## 6.2 Miażdżycy jako proces zapalny

Rusell Ross jako pierwszy zaproponował hipotezę, że miażdżycy jest procesem zapalnym stanowiącym odpowiedź ściany naczynia na uszkodzenie [4]. Bezpośredni wpływ modyfikowanych LDL na komórki śródbłonka, a także ich duże stężenie w przestrzeni podśródbłonkowej inicjuje reakcję zapalną (rozdział 1). We wczesnym etapie rozwoju blaszki miażdżycowej wykrywa się w błonie wewnętrznej naczynia przede wszystkim makrofagi oraz limfocyty T CD4+. Rola limfocytów w rozwoju blaszki miażdżycowej wiąże się z aktywacją obecnego na komórkach śródbłonka receptora CD40 przez znajdujący się między

innymi na limfocytach ligand CD40 L. Aktywacja CD40 nasila ekspresję E selektyny, VCAM, ICAM, czynnika tkankowego (TF) oraz metaloproteinaz. Limfocyty wydzielają również cytokiny, takie jak interferon gamma oraz czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ) [2].

Kluczową rolę w dalszym rozwoju zmiany miażdżycowej odgrywają makrofagi, które znacznie wzmacniają sygnały międzykomórkowe wysyłane przez komórki śródbłonka i limfocyty T. Uwalniane przez nie chemokiny (MCP-1, IL-8) przyciągają do ściany naczynia kolejne komórki krwi, natomiast cytokiny (IL-1, IL-3, TNF- $\alpha$ ) nasilają zainicjowaną wcześniej ekspresję cząsteczek adhezyjnych (ICAM, VCAM), co umożliwia nowym komórkom krwi przechodzenie z krążenia do ściany naczynia.

Czynniki wzrostowe, takie jak czynnik stymulujący wzrost kolonii makrofagów (M-CSF, GM-CSF), przyspieszają różnicowanie monocytów do makrofagów, co wiąże się z pojawieniem się na ich błonie komórkowej całej klasy receptorów zmiatających (SR) (rozdział 4). Wiązanie modyfikowanych LDL z receptorami zmiatającymi jest w początkowym okresie zjawiskiem korzystnym, gdyż ogranicza szkodliwy wpływ modyfikowanych LDL na komórki śródbłonka i mięśni gładkich. Jednakże w odróżnieniu od fizjologicznego receptora apo B/E, którego aktywność maleje wraz ze wzrostem stężenia cholesterolu w komórce, ekspresja receptora zmiatającego nie podlega temu procesowi, przez co wchłanianie modyfikowanych LDL nieuchronnie postępuje. Po wchłonięciu przez makrofag modyfikowany LDL uwalnia wolny cholesterol, który przy współudziale enzymu ACAT ulega estryfikacji.

Skupiska estrów cholesterolu nadają makrofagowi postać komórki piankowej. Komórki piankowe mogą powstawać również z miocytów i fibroblastów. Mają one własny system pozbywania się wolnego cholesterolu w wyniku wiązania go z syntetyzowaną przez makrofagi lipoproteiną E. Zjawisko te może odgrywać istotną rolę w ograniczeniu rozwoju miażdżycy, gdyż u myszy pozbawionych tego receptora wcześniej rozwijają się masywne zmiany miażdżycowe [2]. Proces ten może jednak nie być w stanie zrównoważyć nieprzerwanej absorpcji modyfikowanych LDL przez makrofag. Wraz z wyczerpaniem możliwości powstawania estrów cholesterolu dochodzi do wytrącania się kryształów wolnego cholesterolu w komórkach piankowatych, co jest przyczyną ich rozpadu i tworzenia się pozakomórkowych złogów cholesterolu.

Inne syntetyzowane przez makrofagi czynniki wzrostowe, takie jak płytkopochodny czynnik wzrostowy (PDGF) czy insulinopodobny czynnik wzrostowy (IGF-1), pobudzają komórki mięśni gładkich, które z błony środkowej migrują do błony wewnętrznej.

Tu komórki mięśni gładkich dzielą się, a część z nich przekształca się w sposób umożliwiający syntezę kolagenu oraz proteoglikanów (fenotyp sekrecyjny) (rozdział 1). Proliferację mięśni gładkich stymuluje również bezpośrednio modyfikowane LDL. W wyniku proliferacji komórek mięśni gładkich i syntezy zrębu pozakomórkowego objętość blaszki miażdżycowej zwiększa się.

Reakcja zapalna w ścianie naczynia może być rozpoczęta lub nasilona przez specyficzne zakażenia. Analiza sekwencji DNA genów kodujących receptor limfocytów T izolowanych ze ściany naczynia wskazuje na to, że są one swoiste w stosunku do ograniczonej liczby antygenów. Wynika stąd, że komórki tworzące blaszkę miażdżycową rozpoznają określony antygen, jednak nadal nie jest znana ich istota. We fragmentach blaszek miażdżycowych uzyskanych od chorych udaje się wykryć zarówno antygeny, jak i swoiste DNA bakterii *Chlamydia pneumoniae*. Poza bezpośrednim działaniem na układ naczyniowy drobnoustroje te mogą wpływać na rozwój miażdżycy za pośrednictwem makrofagów. Chlamydie mogą przetrwać w cytoplazmie makrofagów, a ich obecność prowadzi do pobudzenia tych komórek, syntezy czynników wzrostowych, prozapalnych i aktywacji układu krzepnięcia. W blaszce miażdżycowej u ludzi odnaleziono aktywowane makrofagi z ekspresją antygenów swoistych dla *Chlamydia pneumoniae*. Niektóre antygeny tych drobnoustrojów (np. białka szoku termicznego) mają strukturę zbliżoną do odpowiednich antygenów ludzkich, dlatego zakażenie *Chlamydia pneumoniae* może powodować krzyżową odpowiedź immunologiczną skierowaną na własne tkanki. Mniej przekonujące dane wiążą patogenезę miażdżycy z zakażeniem wirusem cytomegalii oraz *Helicobacter pylori*.

Modyfikowane LDL są rozpoznawane jako obce antygeny i indukują powstawanie swoistych przeciwciał. Ich miano wykazuje zależność z obecnością i zaawansowaniem zmian miażdżycowych, co wskazuje na ich możliwy udział w rozwoju miażdżycy. Inne dane sugerują jednak, że przeciwciała anti-LDL mogą mieć działanie ochronne, neutralizując patogene cząsteczki lipoprotein. Obecność przeciwciał anti-LDL może hamować progresję zmian miażdżycowych, co w przyszłości będzie mogło znaleźć zastosowanie w tworzeniu szczepionek przeciw miażdżycy.

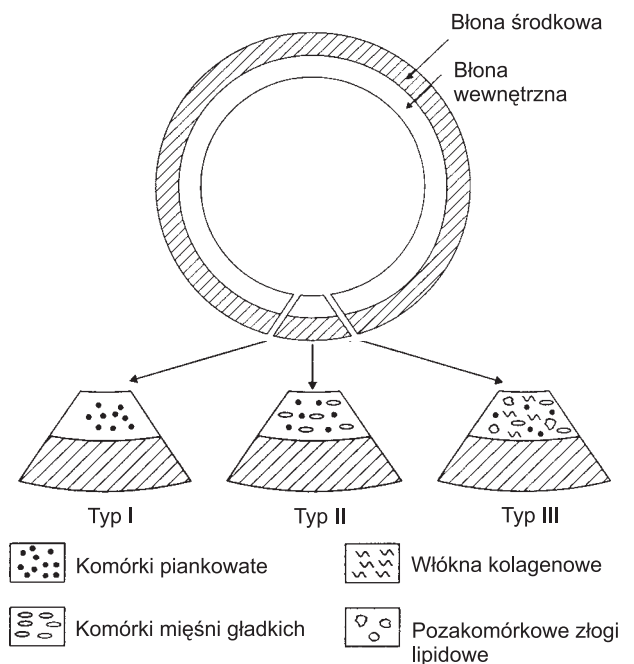
Proces zapalny prowadzi również do apoptozy komórek śródbłonna, które ginąc, odsłaniają znajdujące się w błonie podstawnej włókna kolagenowe oraz czynnik von Willebranda. Substancje te wiążą przepływające płytki krwi. Do aktywacji płytek nie jest jednak konieczne zniszczenie komórek śródbłonna. Nietknięte komórki śródbłonna mogą pod wpływem cytokin i chemokin syntetyzować zarówno selektyny

łączące się z przepływającymi płytkami, jak również czynnik tkankowy inicjujący osoczyowy układ krzepnięcia. Przylegające do ściany naczynia płytki krwi agregują ze sobą. Są również źródłem czynników wzrostowych, takich jak PDGF, zwiększający proliferację mięśni gładkich, oraz transformujący czynnik wzrostowy beta (TGF- $\beta$ ), stymulujący rozrost macierzy. W miejscach, w których do błony wewnętrznej przylegają agregaty płytek, dochodzi do szczególnie szybkiego wzrostu blaszki miażdżycowej.

### 6.3 Patomorfologia miażdżycy

Zaawansowane zmiany miażdżycowe są znacznie lepiej scharakteryzowane niż początkowe etapy ich rozwoju [6, 7]. Już od okresu życia płodowego obserwuje się miejscowe pogrubienia błony wewnętrznej, stanowiące odpowiedź adaptacyjną na ograniczone zmniejszenie naprężenia ścinającego. Pogrubienie błony wewnętrznej występuje głównie w miejscach podziału naczyń. Obszary pogrubionej błony wewnętrznej charakteryzują się zwiększoną skłonnością do retencji cholesterolu. W miejscach tych najczęściej dochodzi następnie do rozwoju miażdżycy.

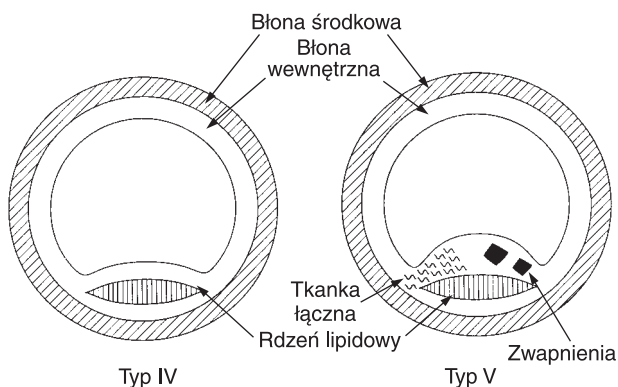
W zaproponowanej przez American Heart Association klasyfikacji zmian miażdżycowych najwcześniejszy typ I nie jest widoczny makroskopowo, nato-



**Ryc. 6.2.** Wczesne fazy procesu miażdżycowego. (Reprodukowane za zgodą z: Bednarska-Makaruk M., Pasiński T. Statyny. Medycyna Praktyczna, Kraków 2000).

miast charakteryzuje się obecnością zawierających cholesterol komórek piankowatych (ryc. 6.2). Charakterystyczne dla II typu jest zwiększenie się liczby komórek piankowatych, które układają się w warstwy, oraz pojawienie się w błonie wewnętrznej komórek mięśni gładkich. Typ II widoczny jest makroskopowo jako tzw. nacieczenie tłuszczowe. Badania autopsyjne wskazują na to, że typ II miażdżycy pojawia się najpierw w aorcie i to jeszcze w okresie dojrzewania, w trzeciej dekadzie życia obejmuje tętnice wieńcowe, a w czwartej tętnice mózgowe. Losy nacieczeń tłuszczowych są zróżnicowane. Te, które pojawiają się najwcześniej, w aorcie, zazwyczaj ulegają regresji. Nacieczenia tłuszczowe pojawiające się później, w tętnicach wieńcowych, mają skłonność do progresji, która nasiloną jest przez obecność czynników ryzyka miażdżycy. Typ III zmian miażdżycowych cechuje się pozakomórkowym gromadzeniem się lipidów oraz rozpoczynającym się włóknieniem i rzadko samoistnie ustępuje.

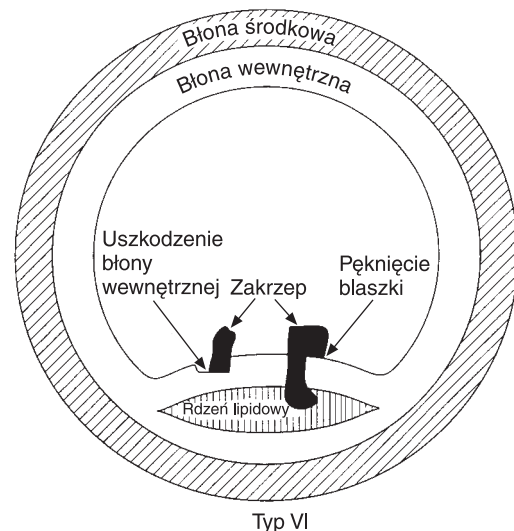
Rozwój miażdżycy objawia się początkowo jako rozlane pogrubienie błony wewnętrznej i dopiero w dalszym etapie dochodzi do formowania się widocznych makroskopowo blaszek miażdżycowych. Charakterystyczne dla nich jest zlewanie się pozakomórkowych złogów cholesterolu, które tworzą tak zwany rdzeń lipidowy blaszki miażdżycowej (ryc. 6.3). Otaczająca rdzeń otoczka może składać się jedynie z błony wewnętrznej (typ IV) lub z warstwy tkanki łącznej o różnej grubości, głównie kolagenu i komórek mięśni gładkich (typ V). Rdzeń lipidowy może stanowić do 60% objętości blaszki i można wyróżnić w nim kolejne warstwy. Począwszy od światła naczynia, są to warstwa komórek piankowatych, następnie warstwa komórek martwiczych i wreszcie kolejne warstwy cholesterolu skryzalizowanego, który może ulegać zwapnieniu. Skład lipidów w jądrze lipidowym blaszki miażdżycowej wskazuje na to, że



**Ryc. 6.3.** Zaawansowane fazy procesu miażdżycowego. (Reprodukowane za zgodą z: *Bednarska-Makaruk M., Pasiński T. Statyny. Medycyna Praktyczna, Kraków 2000*).

poza rozpadłymi komórkami piankowatymi ich źródłem mogą być pochodzące z surowicy LDL, które uwięzione przez proteoglikany ściany naczynia uległy miejscowej hydrolizie. Dla zaawansowanych blaszek miażdżycowych charakterystyczne jest również nowotworzenie naczyń.

Główne zagrożenie związane z blaszką miażdżycową wynika z powstawania na niej skrzeplin, które mogą ograniczyć lub nawet przerwać dopływ krwi do narządów. Istnieją dwie drogi prowadzące do powstania skrzeplin na blaszce: częstsza – pęknięcie blaszki i rzadsza – erozja komórek śródbłonna z odsłonięciem błony podstawnej (ryc. 6.4) [8]. Blaszkę miażdżycową pękniętą, o nierównej powierzchni lub z obecnymi na niej skrzeplinami klasyfikowane są jako typ VI. Obecnie prowadzi się wiele badań mających na celu identyfikację *in vivo* blaszek zagrożonych wystąpieniem na nich zakrzepów (niestabilnych). Otoczka blaszki jest podatna na pęknięcie wywołane działaniem naprężeń ścinających wynikających z pulsacyjnego przepływu krwi. Ryzyko pęknięcia jest większe w blaszkach mających duży rdzeń lipidowy. Blaszkę taką charakteryzują się w badaniu ultradźwiękowym słabą echogenicznością. W badaniach wykazano powiązanie między słabą echogenicznością blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych a ryzykiem wystąpienia niedokrwiennych zdarzeń mózgowych [9]. W jednym z badań prospektywnych stwierdzono, że ryzyko udaru mózgu w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata jest u osoby z blaszkami o słabej echogeniczności 4,6 raza większe niż ma to miejsce w blaszkach hiper-



**Ryc. 6.4.** Procesy prowadzące do powstawania skrzeplin na blaszkach miażdżycowych. (Reprodukowane za zgodą z: *Bednarska-Makaruk M., Pasiński T. Statyny. Medycyna Praktyczna, Kraków 2000*).

echogennych, a zależność ta jest niezależna od stopnia zwężenia tętnicy szyjnej [10].

Na pęknięcie blaszki ma również wpływ naciek komórek zapalnych. Jego obecność wykazuje duże zróżnicowanie w blaszkach miażdżycowych stwierdzanych u jednej osoby. Naciekające blaszkę makrofagi uwalniają enzymy proteolityczne należące do grupy metaloproteinaz (stromielizyna i kolagenaza), które trawią zrąb łącznotkankowy otoczki [2]. Z drugiej strony wytwarzany przez limfocyty T interferon gamma hamuje syntezę kolagenu przez komórki mięśni gładkich oraz może wywoływać ich apoptozę. Duża aktywność zapalna w obrębie blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej, oceniana za pomocą pozytywnej tomografii emisyjnej (PET) z fluorodeoksyglukozą, wiązała się z obrazem klinicznym wskazującym na jej niestabilność [11].

Krew, która przez pękniętą blaszkę wdiera się do jej rdzenia, wchodzi w kontakt z czynnikiem tkankowym – głównym czynnikiem aktywującym zewnątrz-pochodny układ krzepnięcia krwi. W normalnych warunkach czynnik tkankowy znajduje się jedynie w błonie zewnętrznej tętnicy, co umożliwia jego aktywację jedynie w razie uszkodzenia naczynia od zewnątrz. W blaszce miażdżycowej nacieczonej makrofagami dochodzi do ekspresji czynnika tkankowego w błonie wewnętrznej tętnicy. Znaczne stężenie osiąga on w lipidowym rdzeniu blaszki miażdżycowej. W pobranych śródoperacyjnie blaszkach miażdżycowych tętnicy szyjnej wykazano związek między klinicznymi objawami niestabilności blaszki a zwiększoną ekspresją czynnika tkankowego, a także innych wskaźników zapalenia, takich jak ICAM i metaloproteinaza [12].

Drugim, rzadszym podłożem powstawania skrzeplin na blaszkach miażdżycowych jest erozja błony wewnętrznej. Obraz morfologiczny wskazuje na miejscowy brak komórek śródbłonna odslaniający błonę podstawną. Sytuacja ta nie wymaga obecności rdzenia lipidowego w blaszce, dotyczy więc blaszek mniejszych. Tu również znaczenie przyczynowe może mieć często naciek zapalny, który może być przyczyną apoptozy komórek śródbłonna, lecz często nie jest on stwierdzany [8].

Powstały zakrzep może zarówno ograniczać się do samej blaszki, jak też rozprzestrzeniać do światła naczynia. Pęknięcie blaszek miażdżycowych odgrywa szczególną rolę w powstawaniu ostrych zespołów wieńcowych, ale może być również przyczyną zakrzepów innych tętnic, na przykład tętnic szyjnych czy biodrowych. Agregaty płytek krwi obserwowane są na powierzchni blaszki miażdżycowej bardzo często i mogą być przyczyną zatorów tętniczko-tętnicznych, co ma szczególne znaczenie w obrębie tętnic mózgu. Włóknienie przylegających do blaszki skrzeplin zmniejsza wprawdzie związane z ich obecnością

ryzyko zatoru, lecz jest najczęstszą przyczyną zwiększenia objętości zaawansowanych blaszek miażdżycowych.

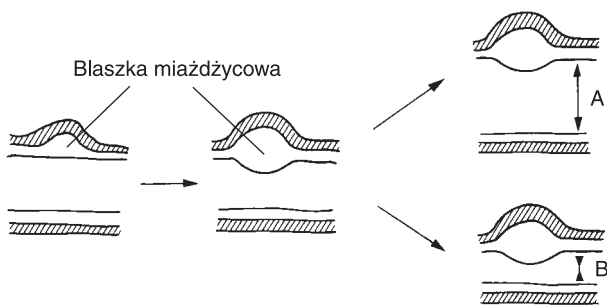
W takich blaszkach można obserwować wiele warstw wynikających z wielokrotnego powtarzania się sekwencji zdarzeń – wytworzenia rdzenia, powstania skrzepliny, jej włóknienia [6].

Charakterystyczne dla złożonych blaszek miażdżycowych są dwa procesy: formowanie zwapnień i postępujące włóknienie. Zwapnienia pojawiają się już w blaszkach typu III, wewnątrz komórek mięśni gładkich oraz w zbiornikach lipidowych. W blaszkach typu IV i V zwapnienia widoczne są w obrębie rdzenia lipidowego w głębokich warstwach zawierających krystaliczny cholesterol. Na zwapnienie blaszki miażdżycowej mają również wpływ komórki podobne do perycytów, które syntetyzują zrąb, w którym odkładany jest fosforan wapnia. Blaszki miażdżycowe, w których dominują zwapnienia, klasyfikowane są jako typ VII.

Inną postacią ewolucji złożonej blaszki miażdżycowej jest nasilone włóknienie (typ VIII). U jego podstaw spoczywa często organizacja skrzepliny. Proces włóknienia może na tyle dominować, że w blaszkach takich nie jest widoczny rdzeń lipidowy.

## 6.4 Przebudowa tętnicy

Wzrost blaszki miażdżycowej ma wpływ na przylegającą ścianę naczynia, a zjawiska te określa się mianem przebudowy tętnicy [13]. Erozja znajdującej się pod blaszką błony środkowej sprawia, że blaszka miażdżycowa początkowo rośnie na zewnątrz do światła tętnicy. Jednocześnie w odpowiedzi na wynikające ze zwężenia zwiększenie naprężenia ścinającego i mechanizm adaptacyjny, w którym występuje zwiększone wydzielanie tlenu azotu, dochodzi do poszerzenia światła tętnicy. Oba te procesy są przyczyną zjawiska określanego mianem **bardziej przebudowy tętnicy** (ryc. 6.5). W ich wyniku wzrost blaszki do grubości wynoszącej około 40% wyjściowej średnicy światła może mieć znikomą wpływ na światło tętnicy. W wyniku dalszego zwiększania się objętości blaszka, której dalsza ekspansja na zewnątrz zostaje ograniczona, wpukla się do światła tętnicy. Ponadto zaczyna ona obejmować coraz większy obwód tętnicy, co sprawia, że możliwości adaptacyjnego rozszerzenia zdrowej ściany znacznie maleją. Proces zapalny w ścianie naczyniowej w wyniku działania enzymów proteolitycznych może powodować rozszerzenie ściany tętnicy, lecz może również prowadzić do pęknięcia blaszki. Wyjaśnia to obserwacje, które wskazują na to, że niestabilnym blasz-



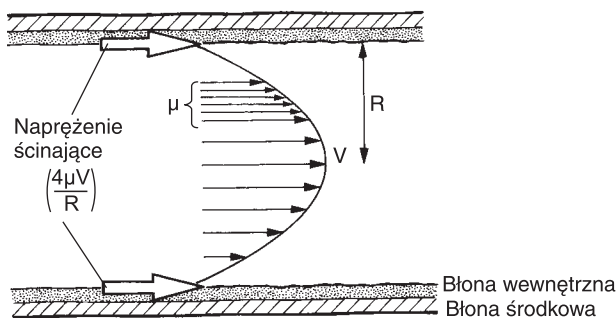
Ryc. 6.5. Przebudowa ściany tętnicy dodatnia (A) i ujemna (B).

kom miażdżycowym częściej towarzyszy dodatnia przebudowa ściany naczynia.

W objętych miażdżycą tętnicach można obserwować również odwrotne zjawisko – zmniejszania światła tętnicy (**ujemnej przebudowy**) (ryc. 6.5). Sytuacja taka dotyczy zazwyczaj tętnic z zaawansowanymi blaszkami, a odpowiedzialny za nią może być proces włóknienia przechodzący z blaszki na sąsiadującą ścianę naczyniową. U jednej osoby zazwyczaj stwierdza się znaczną różnorodność zarówno typów zmian miażdżycowych, jak i typów przebudowy, co wskazuje na znaczny wpływ, jaki mają na nie czynniki miejscowe.

## 6.5 Umiejscowienie zmian miażdżycowych

Zmiany miażdżycowe cechują się specyficznym umiejscowieniem. U podstaw tego zjawiska leżą mogą miejscowe różnice wartości naprężenia ścinającego. Przepływ krwi przez naczynie jest źródłem działającej na ścianę naczynia siły ścinającej, która jest wprost proporcjonalna do prędkości przepływu krwi i jej lepkości, a odwrotnie proporcjonalna do promienia naczynia (ryc. 6.6). Wskaźnikiem siły ści-



Ryc. 6.6. Siła ścinająca:  $\mu$  – lepkość krwi,  $V$  – prędkość strumienia krwi,  $R$  – promień naczynia.

nającej działającej na określoną powierzchnię jest naprężenie ścinające. W warunkach prawidłowych wynosi ono w żyłach 1–6 dyn/cm<sup>2</sup>, a w tętnicach 15–20 dyn/cm<sup>2</sup>. Do zmniejszenia naprężenia ścinającego do wartości poniżej 4 dyn/cm<sup>2</sup> w układzie tętniczym dochodzi w miejscach charakteryzujących się burzliwym przepływem krwi [14]. Dotyczy to głównie rozwidleń tętnic i miejsca odejścia tętnic mniejszego kalibru, a także poszerzeń i miejsc zakrzywienia tętnic. W warunkach prawidłowych komórki śródbłonna mają kształt wrzecionowaty o osi skierowanej w kierunku przepływu, natomiast w miejscach charakteryzujących się małym naprężeniem ścinającym przyjmują one kształt wielokątny. Komórki te charakteryzują się ponadto zwiększoną proliferacją oraz zwiększoną apoptozą, a także zwiększonym nasileniem wewnątrzkomórkowych procesów prowadzących do skurczu naczynia, aktywacji czynników wzrostowych, prozapalnych i prozakrzepowych. W obszarach tętnic, w których stwierdza się małe (poniżej 4 dyn/cm<sup>2</sup>) wartości naprężenia ścinającego, dochodzi również najwcześniej i najczęściej do rozwoju miażdżycy.

Zmiany miażdżycowe najczęściej obserwuje się w aorcie brzusznej i odchodzących od niej tętnicach, tętnicach biodrowych, proksymalnych i środkowych odcinkach nasierdziowych tętnic wieńcowych, a także w tętnicach odchodzących od łuku aorty. Aorta piersiowa jest w mniejszym stopniu objęta miażdżycą niż aorta brzuszna. Zmiany miażdżycowe częściej stwierdza się w łuku aorty i w aorcie zstępującej niż w aorcie wstępującej. W obrębie tętnic szyjnych zmiany miażdżycowe najczęściej umiejscawiają się w opuszcze oraz w początkowym odcinku tętnic szyjnych: wewnętrznej i zewnętrznej. Charakterystyczne dla zmian miażdżycowych w tętnicach kończyn dolnych jest duże zaawansowanie zmian w tętnicy powierzchownej uda. Zgodnie z doświadczeniem ośrodka chirurgii naczyniowej najczęstszym miejscem występowania zmian miażdżycowych jest końcowy odcinek aorty brzusznej i jej rozwidlenie (42,4%). W dalszej kolejności miażdżycowe zwężenie stwierdzano w tętnicach wieńcowych (32,1%), tętnicach odchodzących od łuku aorty (17,2%) oraz tętnicach odchodzących od aorty brzusznej (2,6%) [15].

## 6.6 Regresja miażdżycy

Badania eksperymentalne wskazują na to, że wraz ze zmniejszeniem stężenia cholesterolu, co osiąga się zarówno dzięki modyfikacji diety, jak też przy postępowaniu farmakologicznym, obserwuje się hamowanie, a nawet odwracanie procesów toczących się w blaszce

miażdżycowej [6, 16]. Komórki mogą pozbywać się wolnego cholesterolu, który odbierany jest z błony komórkowej przez lipoproteinę HDL (rozdział 4). Proces ten prowadzi do zmniejszenia liczby komórek piankowatych i nacieku komórek zapalnych. Obserwuje się również, choć w mniejszym stopniu, zmniejszenie ilości kolagenu i komórek mięśni gładkich [17]. Natomiast proces zmniejszania się ilości pozakomórkowych złogów lipidowych zajmuje wiele lat, gdyż resorpcja dotyczy głównie cholesterolu znajdującego się w zewnętrznych warstwach blaszki, rozpuszczonego w estrach [18]. W głębszych warstwach znajduje się cholesterol skryzalizowany, który jest wyjątkowo niepodatny na resorpcję. Nie ulegają regresji obecne w blaszce miażdżycowej złogi wapnia. Regresja blaszek typu I–III jest zazwyczaj całkowita. Znacznie bardziej skomplikowana jest ewolucja złożonych blaszek miażdżycowych. W wyniku zmniejszenia objętości rdzenia blaszki typu IV i V mogą ulec przekształceniu w blaszki typu VII i VIII. Nie wiąże się to ze zmniejszeniem ich objętości, lecz istotnie redukuje zagrożenie destabilizacją blaszki.

Obserwacje u osób, u których osiągnięto znaczące zmniejszenie stężenia cholesterolu, wskazują na to, że regresja miażdżycy dotyczy przede wszystkim wczesnych faz procesu miażdżycowego, a jej widocznym wyrazem jest zmniejszenie się grubości ściany tętnic [19]. Rzadko obserwuje się zmniejszenie objętości już uformowanych blaszek miażdżycowych. Krótkotrwałe (3 miesiące) stosowanie statyn zmienia jednak zasadniczo strukturę blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych, co przejawia się zmniejszeniem nacieku zapalnego, zwiększeniem zawartości kolagenu oraz inhibitorów metaloproteinaz [20]. U osób, które poddane były przez 10 lat intensywnemu leczeniu hipolipemizującym, stwierdzano znacznie mniejszy rdzeń lipidowy oraz mniejszą zawartość lipidów w blaszkach miażdżycowych w tętnicy szyjnej w porównaniu do osób nigdy nieleczonych [21]. Proces taki może prowadzić do stabilizacji blaszki. Nie wykazano, żeby regresja miażdżycy prowadziła do zwiększenia światła aorty i tętnic szyjnych, natomiast obserwowano niewielkie zwiększenie światła tętnicy wieńcowej w wyniku leczenia hipolipemizującego [19, 22]. Wynikało to w większym stopniu z dodatniej przebudowy ściany niż z samego zmniejszenia objętości blaszki [22].

Modyfikacja większości znanych czynników ryzyka miażdżycy hamuje jej rozwój. Samo zmniejszenie masy ciała, zaprzestanie palenia tytoniu i dieta uboga w cholesterol prowadzą do znaczącego (0,13 mm/rok) zmniejszenia progresji miażdżycy w tętnicach szyjnych [23]. Najlepiej udokumentowany jest korzystny wpływ leczenia prowadzącego do zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL. W badaniach oceniających ograniczenie progresji miażdżycy tętnic wień-

cowych wykazano, że jej głównym wyznacznikiem było osiągnięte w wyniku leczenia zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL [24]. Liczba badań, w których oceniano regresję miażdżycy innych tętnic, jest mniejsza. Na zmniejszenie grubości ściany tętnicy szyjnej korzystny wpływ miało leczenie hipolipemizujące prowadzone z zastosowaniem kolestipolu i kwasu nikotynowego (niacyny) (badanie CLAS), statyn (badania ASCAP i LIPID) i probukolu (badanie FATS) [25–28]. Leczenie statynami prowadziło również do regresji miażdżycy aorty [19].

W badaniu POSCH wykazano, że znacznego stopnia zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, osiągnięte w wyniku omijającego zespolenia jelitowego, wiązało się w trwającej 5 lat obserwacji z mniejszą częstością pojawiania się chromania przestankowego (12,4% vs. 17%,  $p < 0,05$ ) oraz upośledzenia przepływu w tętnicach kończyn dolnych (19,0% vs. 33,6%,  $p < 0,01$ ) [29]. Inne dane wskazują jednak, że miażdżycę tętnic kończyn dolnych może być w większym stopniu oporna na regresję niż miażdżycę innych tętnic [27, 28, 30]. W badaniu LAARS wykazano, że u osób z pierwotną hipercholesterolemią stosowanie simwastatyny w dawce 40 mg nie było w stanie zahamować progresji miażdżycy tętnic kończyn dolnych. Regresję osiągnięto dopiero wtedy, gdy w większym stopniu (62% vs. 48%) zmniejszono stężenie cholesterolu LDL, dołączając do simwastatyny aferezy LDL [30].

Już na początku lat dziewięćdziesiątych wykazano, że skuteczna terapia hipotensyjna powoduje regresję zmian miażdżycowych w tętnicy szyjnej. W badaniu SHEP progresję grubości ściany tętnicy szyjnej obserwowano u 14,1% leczonych (diuretyk, ew. w połączeniu z  $\beta$ -adrenolitykiem) w porównaniu do 31,0% chorych otrzymujących placebo [31]. Wyłącznie wśród osób objętych leczeniem stwierdzono regresję już istniejącej blaszki miażdżycowej (32,0% – leczeni, 0% – placebo). Nie jest jasne, w jakim stopniu na zahamowanie miażdżycy, poza obniżeniem ciśnienia tętniczego, mogą mieć wpływ właściwości swoiste dla danego leku hipotensyjnego. Takimi właściwościami hamowania procesu miażdżycowego cechowały się w badaniach eksperymentalnych leki z grupy antagonistów wapnia. Również w badaniach klinicznych wykazano, że leki z tej grupy mogą skuteczniej hamować progresję miażdżycy w tętnicach szyjnych w porównaniu z lekami z grupy diuretyków (badania MIDAS, VHAS, częściowo INSIGHT) i beta-adrenolityków (ELSA). W innym badaniu (BCAPS) udokumentowano jednak korzystny wpływ na miażdżycę tętnic szyjnych metoprololu o przedłużonym, kontrolowanym uwalnianiu [32]. Nie ustalono jednoznacznie, jaki jest wpływ inhibitorów konwertazy na progresję miażdżycy. W jednym z badań stosowany przez 4 lata w dawce 10 mg ramipril nie miał wpływu

na postęp miażdżycy w tętnicach szyjnych [33]. Z drugiej strony ramipril stosowany w takiej samej dawce w badaniu HOPE miał korzystny wpływ na wskaźnik zmiany grubości ściany tętnicy szyjnej w czasie [34].

Na regresję miażdżycy korzystny wpływ może mieć również modyfikacja jej „nowych” czynników ryzyka. Ponieważ aktywność procesu miażdżycowego może wzrastać w wyniku zakażenia *Chlamydia pneumoniae*, obserwowano wpływ leczenia antybiotykami na przebieg miażdżycy. U osób z miażdżycą tętnic obwodowych stosowane przez 1 miesiąc leczenie roksytromycyną wiązało się w trwającej następnie przez 2,7 lat obserwacji ze zmniejszeniem wielkości „miękkich” blaszek w tętnicy szyjnej [35]. Z kolei stosowanie leczenia zmniejszającego stężenie homocysteiny (kwas foliowy 5 mg, witamina B<sub>6</sub> 25 mg, witamina B<sub>12</sub> 0,25 mg) hamuje zwiększanie się blaszek miażdżycowych w tętnicy szyjnej niezależnie od wyjściowego stężenia homocysteiny [36].

W większości badań stopień zahamowania regresji miażdżycy był względnie mały, co kontrastuje ze znacznymi korzyściami klinicznymi wynikającymi zarówno ze stosowania leczenia hipolipemizującego, jak i hipotensyjnego. Obserwacje prospektywne populacji znacznie zagrożonych powikłaniami miażdżycy wskazują na to, że w latach 1980–1990 osiągnięto zmniejszenie zapadalności na zawał serca o około 20%, co wiązało się z istotnym zmniejszeniem średniego stężenia cholesterolu w populacji. Z drugiej jednak strony osiągnięte zmniejszenie stężenia cholesterolu nie miało wpływu na obserwowaną w trakcie koronarografii częstość występowania choroby wieńcowej, która w tym samym okresie nie uległa istotnemu zmniejszeniu [37]. Dlatego też współczesne poglądy zakładają, że realnym celem leczenia przeciwmiażdżycowego jest zahamowanie progresji i „uspokojenie” miażdżycy, a nie dążenie do jej zmniejszenia czy nawet usunięcia.

## Piśmiennictwo

1. Jon K., Tabas I.: The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1995; 15: 551–561.
2. Lusis A. J.: Atherosclerosis. *Nature*, 2000; 407: 233–241.
3. Vergnani L., Hatik S., Ricci F. i wsp.: Effect of native and oxidized low-density lipoprotein on endothelial nitric oxide and superoxide production. *Circulation*, 2000; 101: 1261–1266.
4. Ross R.: Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 340: 115–126.
5. Zhou X., Caligiuri G., Hamsten A. i wsp.: LDL immunization induces T-cell dependent antibody formation and protection against atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001; 21: 108–114.
6. Stary H. C.: Atherosclerotic lesions: Evolution and regression. [W:] *PanVascular Medicine* (red. P. Lanzer i wsp.). Springer Verlag, Berlin-Heidelberg 2002.
7. Mc Gill H. C., McMahan C. A., Zieske A. W. i wsp.: Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000; 20: 1998–2004.
8. Virmani S., Kolodgie F. D., Burke A. P. i wsp.: Lesion from sudden coronary death. A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000; 20: 1262–1275.
9. Gronholdt M. L. M.: Ultrasound and lipoproteins as predictors of lipid rich rupture prone plaques in the carotid artery. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999; 19: 2–13.
10. Mathiesen E. B., Bona K. H., Joakimsen O.: Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis. *Circulation*, 2001; 103: 2171–2175.
11. Rudd J. H. F., Warburton E. A., Fryer T. D. i wsp.: Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation*, 2002; 105: 2708–2711.
12. Jander S., Sitzer M., Wendt A. i wsp.: Expression of tissue factor in high grade carotid artery stenosis. Association with plaque destabilization. *Stroke*, 2001; 32: 850–854.
13. Glagov S., Ko C., Bassiouny H. S. i wsp.: Principles of vascular remodelling. [W:] *PanVascular Medicine* (red. P. Lanzer i wsp.). Springer Verlag, Berlin-Heidelberg 2002.
14. Malek A. M., Alper S. L., Izumo S.: Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA*, 1999; 282: 2035–2042.
15. DeBaakey M. E., Lawrie G. M., Glaeser D. H.: Patterns of atherosclerosis and their surgical significance. *Ann. Surg.*, 1985; 201: 115–131.
16. Stein Y., Stein O.: Does therapeutic intervention achieve slowing of progression or bona fida regression of atherosclerotic lesions? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001; 21: 183–188.
17. Shiomi M., Ito T., Tsukada T. i wsp.: Reduction of serum cholesterol levels alters lesional composition of atherosclerotic plaques. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1995; 15: 1938–1944.
18. Small D. M.: Progression and regression of atherosclerotic lesions. Insights from lipid physical biochemistry. *Arteriosclerosis*, 1988; 8: 103–129.
19. Corti R., Fayad Z. A., Fuster V. i wsp.: Effects of lipid lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions. *Circulation*, 2001; 104: 249–252.
20. Crisby M., Nordin-Fredriksson G., Shah P. K. i wsp.: Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases and cell death in human carotid plaques: Implications for plaque stabilization. *Circulation*, 2001; 103: 926–933.
21. Zhao X. Q., Yuan C., Hatsukami T. S. i wsp.: Effects of prolonged lipid-lowering therapy on the characteristics of carotid atherosclerotic plaques in vivo by MRI. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001; 21: 1623–1629.



22. *Hamasaki S., Higano S. T., Suiwadi J. A.* i wsp.: Cholesterol lowering treatment is associated with improvement in coronary vascular remodelling and endothelial function in patients with normal and mildly diseased coronary arteries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000; 20: 737–743.
23. *Markus R. A., Mack W. J., Azen S. P.* i wsp.: Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonic change in the common carotid intima media thickness. *Am. J. Clin. Nutrition*, 1997; 65: 1000–1004.
24. *Watts G. F., Burke V., Lewis B.*: Plasma low density lipoprotein cholesterol levels and progression/regression of coronary atherosclerosis: A meta-regression analysis of angiographic trials. *Br. J. Cardiol.*, 1997; 4: 64–70.
25. *Furberg C. D., Adams H. P., Applegate W. B.* i wsp.: Effects of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation*, 1994; 90: 1679–1687.
26. *Mac Mahon S., Sharpe N., Gamble G.* i wsp.: Effects of lowering average or below average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis. Results of LIPID atherosclerosis substudy. *Circulation*, 1998; 97: 1784–1790.
27. *Salonen R., Nyssonen K., Porkalla E.*, i wsp.: Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation*, 1995; 92: 1758–1764.
28. *Groot de E., Jukema J. W., Montauban A. D.* i wsp.: B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: A report of the regression growth evaluation statin study (REGRESS). *J. Am. Coll. Card.*, 1998; 31: 1561–1567.
29. *Buchwald H., Varco R. L., Matts* i wsp.: Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.*, 1990; 323: 946–955.
30. *Kroon A. A., van Asten W. N. J. C., Stalenhoef A. F. H.*: Effect of apheresis of low density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ann. Int. Med.*, 1996; 125: 945–954.
31. *Sutton-Tyrell K., Wolfson S. jr, Kuller L. H.*: Blood pressure treatment slows the progression of carotid stenosis in patients with isolated systolic hypertension. *Stroke*, 1994; 25: 44–50.
32. *Hedblad B., Wikstrand J., Janzon L.* i wsp.: Low dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima media thickness. *Circulation*, 2001; 103: 1721–1726.
33. *Mac Mahon S., Sharpe N., Gamble G.* i wsp.: Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril in patients with coronary or other occlusive arterial disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000; 36: 438–443.
34. *Lonn E. M., Yusuf S., Dzavik V.* i wsp.: Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. *Circulation*, 2001; 102: 919–925.
35. *Wiesli P., Czerwenka W., Meniconi A.* i wsp.: Roxithromycin treatment prevents progression of peripheral arterial occlusive disease in Chlamydia pneumoniae seropositive men. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Circulation*, 2002; 105: 2646–2652.
36. *Hackam D. G., Peterson J. C., Spence J. D.*: What level of plasma homocysteine should be treated. Effect of vitamin therapy on progression of atherosclerosis in patients with homocysteine levels above and below 14 micromol/l. *Am. J. Hypert.*, 2000; 13: 105–110.
37. *Enriquez Sarano M., Klodas E., Garratt K. N.* i wsp.: Secular trends in coronary atherosclerosis – Analysis in patients with valvular regurgitation. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 335: 316–322.