

Anetta Undas

Instytut Kardiologii Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Patogeneza aterotrombozy

Atherothrombosis pathogenesis

STRESZCZENIE

Miażdżycą to przewlekła choroba zapalna tętnic charakteryzująca się tworzeniem swoistych zmian w ścianie naczyń z naciekami zapalnymi, gromadzeniem lipidów i włóknieniem. Przypuszcza się, że miażdżycę jest wywołana przez czynniki genetycznie uwarunkowane i środowiskowe o różnicowanym względnym udziale, co częściowo tłumaczy zmienność choroby. W miażdżycy biorą udział następujące komórki: monocyty/makrofagi, limfocyty T z przewagą limfocytów pomocniczych typu 1 (Th1), komórki mięśni gładkich ściany tętnic, komórki śródbłonna oraz nieliczne mastocyty, komórki B i komórki dendrytyczne. Pierwszym procesem w rozwoju miażdżycy jest przechodzenie monocytów i limfocytów pod śródbłonek dzięki aktywności białka chemotaktycznego monocytów typu 1 (MCP-1) i jego receptorowi, CCR2. Inne procesy uczestniczące w rozwoju zmian miażdżycowych to aktywacja limfocytów, płytek krwi, akumulacja zmodyfikowanych lipoproteid w makrofagach i ich przemiana w komórki piankowe z następującą apoptozą oraz przechodzenie komórek mięśni gładkich do błony wewnętrznej. Powikłania miażdżycy obejmują głównie incydenty zakrzepowe na uszkodzonej blaszce „zwiększonego ryzyka” często niezwiązanej istotnie światła tętnicy, ale posiadającej cienką pokrywę, duży rdzeń lipidowy oraz liczne nacieki zapalne na brzegach. Powstanie zakrzepu zależy przede wszystkim od ilości czynnika tkankowego w blaszce, a jego głównym źródłem są makrofagi na różnych etapach rozwoju i lipidowy rdzeń blaszki. Nasilenie reakcji zapalnej w zakrzepicy w tętnicy wiąże się z nasileniem stanu zapalnego zależnego od szlaku interleukiny-6.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 5, 396–401

słowa kluczowe: miażdżycę, zakrzep, zapalenie

ABSTRACT

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of the arteries characterized by specific lesions in the arterial wall accompanied by endothelial inflammation, lipids accumulation and subsequent fibrosis. Both genetic and environmental factors differently contribute to the formation of atheroma, which might partially explain various manifestation of the disease. Following cells are critical for the initiation of atherosclerotic lesion: monocytes/macrophages, T lymphocytes with the predominance of Th1 subpopulation, myocytes of arterial wall, endothelial cells. Mastocytes, B lymphocytes and dendritic cells are also involved, but they are few in number. Initially, monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), acting through its receptor CCR2, mediates the migration of monocytes and lymphocytes into subendothelial space. Further plaque formation requires lymphocyte and platelet

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Anetta Undas
Instytut Kardiologii Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 1897-3590

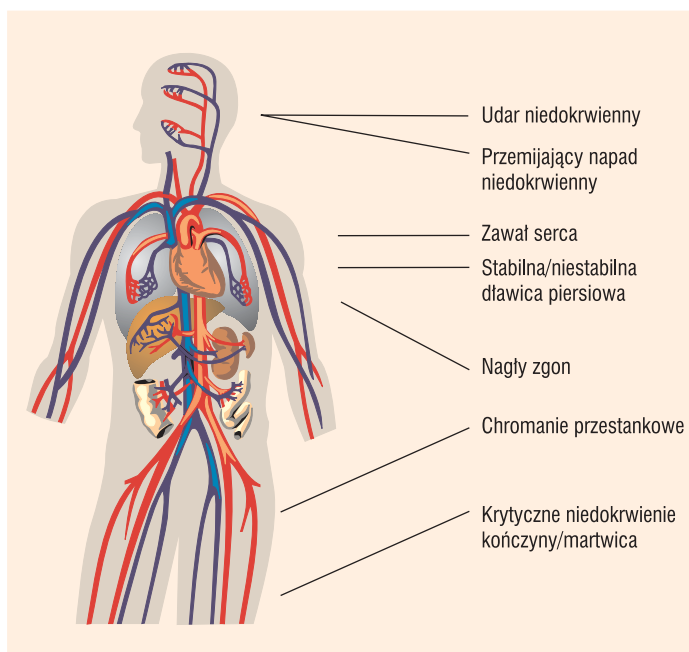
activation, accumulation of modified lipoproteins in macrophages, their subsequent transformation into foam cells and apoptosis, as well as the migration of myocytes and neointima formation. The most common complications of atherosclerosis are thrombotic episodes resulting from the disruption of vulnerable plaque, that may not necessarily cause the substantial lumen occlusion but is characterized by a thin cap, thick lipid core and inflammatory lesions over the margins. The development of thrombus depends mainly on the amount of tissue factor within the plaque. Its source are macrophages in different stages of maturation and lipid core of the plaque. The intensity of inflammatory processes in occluding thrombosis is closely related to the interleukin-6 pathway.

Family Medicine Forum 2009, vol. 3, nr 5, 396–401

key words: arteriosclerosis, thrombus, inflammation

Termin ateroskleroza definiuje się obecnie w dwojaki sposób. Ateroskleroza w węższym znaczeniu oznacza uszkodzenie blaszki miażdżycowej z następową zakrzepicą. Coraz częściej używa się szerszego rozumienia tego pojęcia pozwalającego utożsamić pojęcie aterosklerozy z miażdżycą, z tą jednak różnicą, że ateroskleroza wyraźnie zaznacza ważną rolę układu krzepnięcia — jego osoczowego szlaku oraz aktywności płytek — w rozwoju zmian miażdżycowych w tętnicy od pierwszych etapów aż do potencjalnie śmiertelnych powikłań, których najczęstszym przejawem są ostre zespoły wieńcowe (OZW) (ryc. 1). Objawy kliniczne aterosklerozy obejmują zarówno przypadki bezobjawowe, jak i przypadki nagłej śmierci sercowej, OZW, udaru niedokrwiennego mózgu, chromania przestankowego, niedokrwienia krytycznego kończyn dolnych. Zakrzep rozwijający się na zmienionej powierzchni tętnic może bowiem ulec znacznego stopnia spontanicznej lizie i/lub procesowi włóknienia, a jego część zostaje wbudowana w blaszkę, przyczyniając się do jej nagłego wzrostu.

Miażdżycą to przewlekła choroba zapalna tętnic charakteryzująca się tworzeniem swoistych zmian w ścianie naczyń z naciekami zapalnymi, gromadzeniem lipidów i włóknieniem [1]. Postulowano, że uszkodze-



Rycina 1. Objawy kliniczne aterosklerozy

nie śródbłonna, raczej czynnościowe niż strukturalne, rozpoczynające powstawanie zmiany miażdżycowej mogą wywołać toksyczne składniki dymu tytoniowego, stres oksydacyjny (związany z nadmiernym powstawaniem wolnych rodników tlenowych), niektóre przeciwciała, niektóre zakażenia (np. *Chlamydia pneumoniae*, wirus opryszczki), zaawansowane produkty glikacji (w cukrzycy) oraz zmodyfikowane cząsteczki cholesterolu frakcji LDL (głównie utlenione) w hiper-



Miażdżycą to przewlekła choroba zapalna tętnic charakteryzująca się tworzeniem swoistych zmian w ścianie naczyń z naciekami zapalnymi, gromadzeniem lipidów i włóknieniem

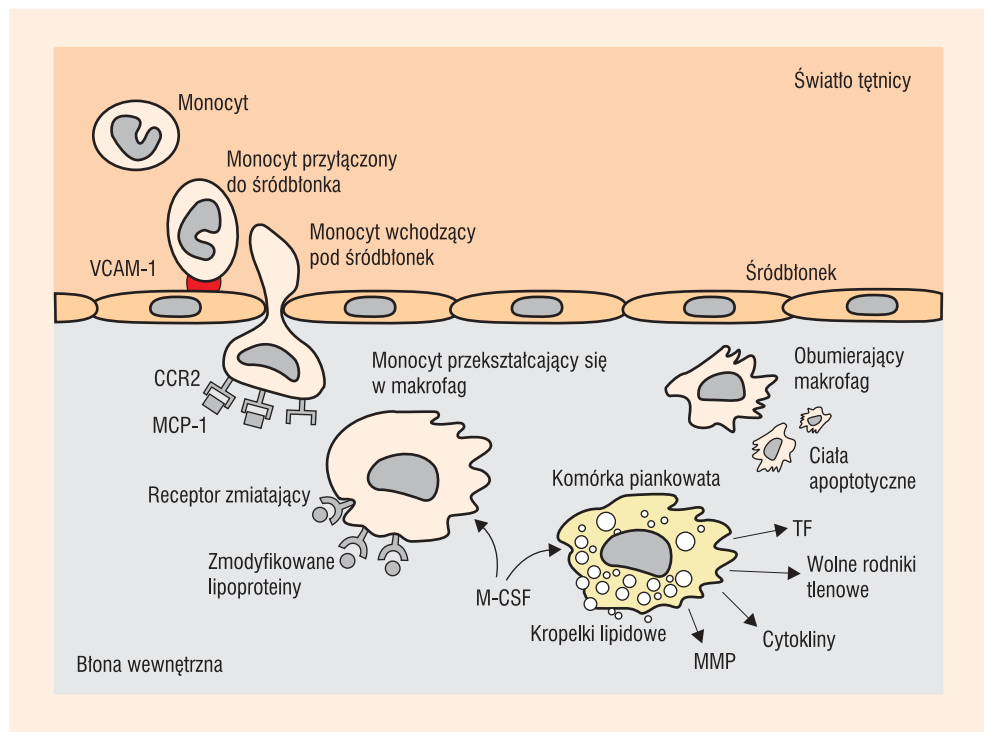


Dysfunkcja śródbłonna to odwracalne zaburzenie o charakterze czynnościowym i/lub morfologicznym, cechujące się zmniejszoną biodostępnością śródbłonkowych substancji naczyniorozszerzających, głównie tlenu azotu (NO)

cholesterolemii [2, 3]. Dotąd wykazano jednak przekonująco, że jedynie hipercholesterolemia może wywołać miażdżycę, a leki zmniejszające stężenie cholesterolu we krwi ograniczają rozwój choroby.

Dysfunkcja śródbłonna to odwracalne zaburzenie o charakterze czynnościowym i/lub morfologicznym (dokładniej uważane za aktywację śródbłonna), charakteryzujące się zmniejszoną biodostępnością śródbłonkowych substancji naczyniorozszerzających, głównie tlenu azotu (NO), produkowanego z L-argininy przez śródbłonkową syntazę NO (eNOS, *endothelial NO synthase*) i w mniejszym stopniu prostacykliny. Najwcześniejszą zmianą rozpoczynającą rozwój miażdżycy jest właśnie adhezja jednojądrzastych leukocytów do komórek śródbłonna wskutek zwiększonej ekspresji adhezyn, przede wszystkim naczyniowej cząsteczki przylegania komórkowego typu 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*) (ryc. 2). Ligandem

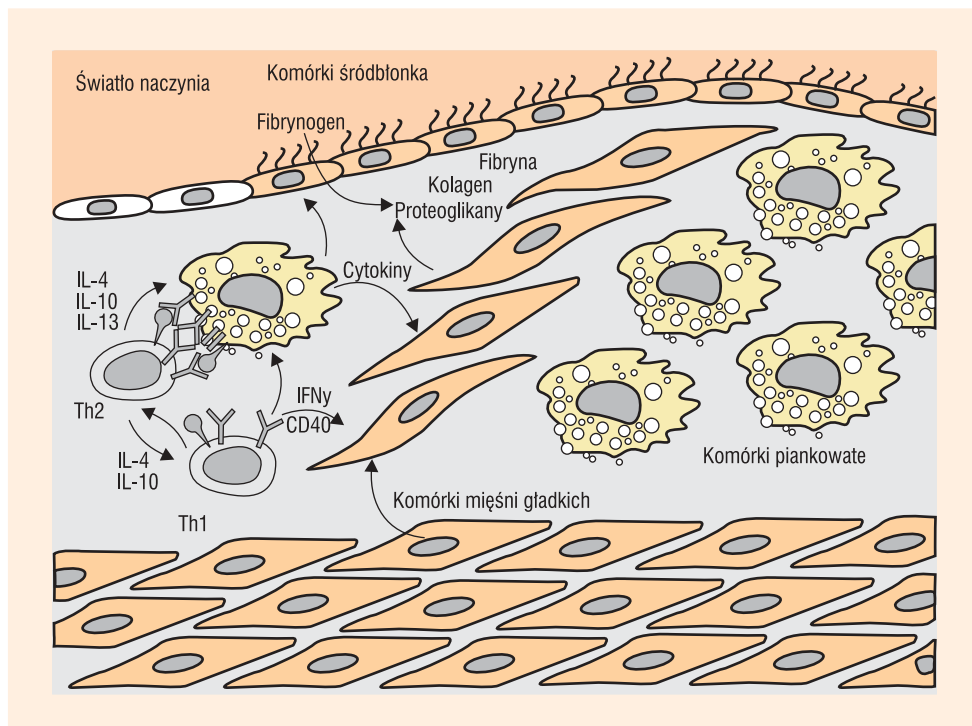
dla VCAM-1 jest integryna VLA-4 (*very late antigen 4*), która znajduje się tylko na monocytach i limfocytach T [3]. Przechodzenie monocytów w miejscu połączeń komórek śródbłonna i dalej przez błonę podstawną, zwane transmigracją, zachodzi pod wpływem cytokin o działaniu chemotaktycznym (chemokin), wytwarzanych głównie przez komórki śródbłonna i mięśni gładkich naczyń [2]. Największe znaczenie w tym procesie przypisuje się białku chemotaktycznemu monocytów typu 1 (MCP-1) i jego receptorowi, CCR2 (ryc. 2). Monocyty przekształcają się w błonie wewnętrznej w makrofagi po wpływem czynnika stymulującego kolonie monocytów (M-CSF), produkowanego przez komórki śródbłonna i komórki mięśni gładkich ściany naczyniowej. Poprzez internalizację zmodyfikowanych lipoprotein makrofagi powstałe z monocytów przekształcają się pod śródbłonkiem w komórki piankowate. Powstawanie tych komórek jest możliwe wskutek eks-



Rycina 2. Pierwsze zjawiska w rozwoju blaszki miażdżycowej. Przyleganie monocytów głównie poprzez interakcję z cząsteczką przylegania komórek naczyniowych typu 1 (VCAM-1), ich przechodzenie do błony wewnętrznej głównie pod wpływem czynnika chemotaktycznego monocytów typu 1 (MCP-1) i jego receptora typu 2 (CCR-2) oraz przemiana do komórek piankowatych głównie pod wpływem czynnika stymulującego kolonie monocytów (M-CSF). Makrofagi i powstałe z nich komórki piankowate produkują reaktywne formy tlenu (ROS) i metaloproteinazy (MMPs), a także czynnik tkankowy inicjujący krzepnięcie. Ostatecznie makrofagi ulegają przemianie do ciał apoptotycznych (zmodyfikowano na podstawie: Libby P. *Nature* 2002; 420: 868–874)

presji rodziny tak zwanych receptorów „zmiatających” (*scavenger receptors*). Wydłużony czas przeżycia makrofagów i okresowo występujący ich podział w błonie wewnętrznej kontroluje głównie M-CSF. Rozwój zmiany miażdżycowej do blaszki wymaga przechodzenia komórek mięśni gładkich z błony środkowej do wewnętrznej. Komórki mięśni gładkich również gromadzą lipidy w swoim wnętrzu oraz wykazują zdolność do produkcji cytokin zapalnych. Akumulacja w blaszce macierzy pozakomórkowej wynika z zachwiania równowagi między jej produkcją oraz enzymatyczną degradacją [3]. Synteza macierzy pozakomórkowej zachodzi przede wszystkim w komórkach mięśni gładkich ściany naczyniowej. Rozpad składowych macierzy pozakomórkowej zachodzi przede wszystkim dzięki produkcji metaloproteinaz (MMP, *matrix metalloproteinase*), które trawią kolagen, elastynę i proteoglikany. Podstawowym źródłem MMP w blaszce są komórki mięśni gładkich i makrofagi (ryc. 3).

Rola krzepnięcia na początku rozwoju miażdżycy obejmuje przede wszystkim aktywację płytek krwi. Płytki uczestniczą w rozwoju blaszki miażdżycowej na wszystkich etapach, a białka wywodzące się z płytek wykrywa się w blaszce. Przejściowy kontakt ze śródbłonkiem, czyli tak zwane toczenie się płytek (*rolling*) zachodzi dzięki ekspresji selektyny P na pobudzonych komórkach śródbłonka i nie wymaga aktywacji płytek. Za ten kontakt, zwłaszcza przy dużych siłach ścinania, odpowiedzialny jest receptor płytkowy PSGL-1 (*P-selectin glycoprotein ligand 1*). Trwałe połączenie płytki z komórką śródbłonka zapewnia interakcja z płytkową glikoproteiną β_3 . W rezultacie dochodzi do ekspresji na powierzchni płytki selektyny P [4]. Płytki uwalniają liczne chemokiny, między innymi czynnik płytkowy 4 (PF4). Ponadto płytki są źródłem czynników wzrostu oraz serotoniny, które stymulują proliferację komórek mięśni gładkich, a także białek układu krzepnięcia (czynnik V, czynnik XI, czyn-



Rycina 3. Dojrzwienie blaszki miażdżycowej. Interakcje pomiędzy limfocytami Th1, Th2 i makrofagami za pośrednictwem interleukin (IL) i interferonu g (IFNg) powodują ich przemianę w komórki piankowe oraz przechodzenie komórek mięśni gładkich ściany naczyniowej z błony środkowej do wewnętrznej. Te ostatnie produkują białka macierzy pozakomórkowej, w tym kolagen odpowiedzialny za odporność pokrywy blaszki. Z krwi krążącej przechodzi po uszkodzonym śródbłonek fibrynogen ulegający konwersji do fibryny, współtworząc pokrywę blaszki (zmodyfikowano na podstawie: Glass i Witztum, *Cell* 2002; 104: 503–516)

**Za najbardziej typowy
objaw aterosklerozy
wciąż uchodzi ostry
zespół wieńcowy**

nika XIII, białka S) i fibrynolizy, na przykład plazminogenu i inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*).

Fibrynogen i fibryna oraz produkty jej rozpadu są obecne już we wczesnych zmianach, a ich ilość rośnie wraz z pogrubieniem błony wewnętrznej i zaawansowaniem blaszki [5]. Uważa się, że fibryna tylko częściowo towarzyszy miejscom zawierającym czynnik tkankowy (TF, *tissue factor*), a około 50% wywodzi się z transferu fibrynogenu i fibryny z krwi do błony wewnętrznej. Produkty rozpadu fibryny stymulują chemotaksję monocytów i produkcję IL-6 przez monocyty, ale z kolei hamują proliferację komórek mięśni gładkich, pobudzając jednak przez fibrynę.

Za najbardziej typowy objaw aterosklerozy wciąż uchodzi OZW. Jego wystąpienie zależy przede wszystkim od następujących czynników:

1. pojawienia się blaszek podatnych na uszkodzenie [6];
2. zaburzenia równowagi między prozakrzepowymi właściwościami krwi i sprawnością układu fibrynolizy;
3. obecności krążenia obocznego.

Przyczyny uszkodzenia blaszki miażdżycowej prowadzące do OZW obejmują:

1. czynniki ogólnoustrojowe (zewnątrzpochodne):
 - wzrost ciśnienia tętniczego zwiększający siły ścinające w obrębie zmienionego miażdżycowo naczynia;
 - infekcje lub ostre stany zapalne.
2. czynniki miejscowe (wewnątrzpochodne):
 - zmniejszenie syntezy kolagenu przez komórki mięśni gładkich, głównie pod wpływem interferonu γ , a w konsekwencji ścieńczenie pokrywy blaszki i zmniejszenie jej biomechanicznej wytrzymałości;
 - wzmożona synteza metaloproteinaz, zwłaszcza MMP-2 i MMP-9 przez leukocyty jednojądrzaste i komórki mięśni gładkich, a w konsekwencji degra-

dację i względny niedobór kolagenu, prowadzące do miejscowego osłabienia odporności blaszki;

- zwiększona 2–4-krotnie gęstość kruchych mikronaczyń sprzyjająca krwawieniu do wnętrza blaszki [3].

Typową cechą OZW jest występowanie ogólnoustrojowego stanu zapalnego, którego odzwierciedleniem są wysokie stężenia markerów zapalnych, takich jak białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), interleukiny 6 (IL-6, *interleukin 6*) we krwi.

Blaszka podatna na uszkodzenie (tzw. blaszka niestabilna lub dużego ryzyka; *vulnerable plaque*) w tętnicy wieńcowej cechuje się swoistą budową i łączy się z przebudową odśrodkową naczynia, a nie znacznym zwężeniem światła. Cechy takiej blaszki to:

- rdzeń lipidowy stanowiący powyżej 40% objętości blaszki ze zwiększoną ilością wolnego cholesterolu i jego estrów;
- cienka pokrywa ($< 65 \mu\text{m}$) ze zmniejszoną ilością włókien kolagenu i niewielką liczbą komórek mięśni gładkich;
- nacieki zapalne głównie z monocytów/makrofagów i limfocyty T, zawierające mastocyty;
- nasiloną neowaskulogenezą [2, 3].

Zmiany morfologiczne w ścianie tętnicy wieńcowej odpowiedzialne za wystąpienie OZW obejmują:

- pęknięcie pokrywy blaszki podatnej na uszkodzenie (60–70% przypadków) stwierdzone częściej u mężczyzn poniżej 50. roku życia; następuje najczęściej na brzegu pokrywy, gdzie jest ona najcieńsza, a nacieki zapalne największe (ryc. 3);
- nadżerkę śródbłonna (30% przypadków) stwierdzaną częściej u kobiet w wieku przedmenopauzalnym i osób palących papierosy; cechuje się stosunkowo dużą liczbą komórek mięśni gładkich oraz proteoglikanów z nielicznymi makrofagami i niewielkimi zwapnieniami.
- guzek wapienny;
- krwawienie do wnętrza blaszki.

Błazka podatna na uszkodzenie w tętnicy wieńcowej może w miejscu przebudowy zewnętrznej nie zmniejszać światła naczynia, a wtedy dopiero pęknięcie blaszki i zakrzep poprzez wywołane niedokrwienie powodują pierwsze, od razu ostre objawy.

Uważa się, że cechy morfologiczne blaszek dużego ryzyka nie są identyczne w różnych tętnicach. W tętnicach szyjnych blaszka dużego ryzyka to ta znacznie zwężająca światło, zwłókniała, o heterogennej budowie z rozproszonym umiejscowieniem pozakomórkowych lipidów, a jej pęknięcie często wywołuje krwiak w jej środku lub rozwarstwienie.

Podstawowa obecnie koncepcja tworzenia zakrzepu w tętnicy wieńcowej opiera się na obserwacjach, że uszkodzenie blaszki powoduje ekspozycję czynnika tkankowego (TF, *tissue factor*), przezbłonowej glikoproteiny 47 kDa, znajdującej się na powierzchni makrofagów, ciał apoptotycznych, oraz mikrocząstkach, czyli fragmentach błon leukocytarnych, płytkowych (TF na płytkach znajduje się głównie wskutek internalizacji) i śródbłonkowych [7]. Trombogenność blaszki zależy przede wszystkim właśnie od zawartości TF w blaszce, zlokalizowanego głównie w sąsiedztwie makrofagów. Rola TF pochodzenia śródbłonkowego w OZW wydaje się znikoma, choć ekspresja TF zachodzi na śródbłonku poddanym działaniu cytokin prozapalnych podobnie jak endotoksyn [8].

Dalsze narastanie zakrzepu może zachodzić zgodnie z dwiema aktualnymi hipotezami na dwóch drogach:

1. niezależnej od dalszego kontaktu krwi z TF „przykrytym” warstwą płytek, w której to trombina aktywna w obrębie zakrzepu wciąż przekształca fibrynogen w fibrynę i nasila zwrotnie swoją dalszą produkcję *in loco*;
2. zależnej od dalszego kontaktu z TF, ale jego głównym źródłem TF są krążące w krwi mikrocząstki, które przyłączają się do zlepiających się w miejscu uszkodzenia płytek krwi, głównie dzięki interakcji między selektyną P na płytce i receptorze PSGL-1 na mikrocząstkach, zatem mimo oddzielenia wnętrza blaszki od krwi zakrzep narasta dzięki nowym cząstkom przyłączającym się do płytek [9].

Podsumowując, aktualna koncepcja aterosklerozy inkorporuje znane informacje o miażdżycy jako procesie o charakterze zapalnym i immunologicznym z danymi o zakrzepowo-zatorowym pochodzeniu jej najgroźniejszych powikłań. Wiele zjawisk obserwowanych w czasie rozwoju blaszki miażdżycowej wydaje się odgrywać rolę także w gwałtownie powstających zakrzepach na uszkodzonej blaszce. Pojęcie aterosklerozy zgodnie z aktualnie dominującymi poglądami stanowi zadowalającą podstawę patofizjologiczną tłumaczącą korzyści kliniczne w interwencjach terapeutycznych i różnice w tempie rozwoju miażdżycy przy współistnieniu różnych schorzeń znanych jako czynniki ryzyka miażdżycy. Wiele jednak zjawisk czeka na wyjaśnienie i poznanie.



Uważa się, że cechy morfologiczne blaszek dużego ryzyka nie są identyczne w różnych tętnicach

PIŚMIENNICTWO

1. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–126.
2. Libby P., Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111: 3481–3488.
3. Fuster V., Moreno P.R., Fayad Z.A., Corti R., Badimon J.J. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 937–954.
4. Monroe D.M., Hoffman M., Roberts H.R. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 22: 1381–1389.
5. Bini A., Fenoglio J., Mesa-Tejada E. i wsp. Identification and distribution of fibrinogen, fibrin, and fibrin(ogen) degradation products in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1989; 69: 1038–1045.
6. Falk E., Shah P.K., Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–671.
7. Steffel J., Lüscher T.F., Tanner F.C. Tissue factor in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2006; 113: 722–731.
8. Toschi V., Gallo R., Lettino M. i wsp. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997; 91: 619–622.
9. Furie B., Furie B.C. Mechanisms of thrombus formation. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 938–949.