

Definicja i możliwości przyżyciowej identyfikacji niestabilnej blaszki miażdżycowej

Andrzej Frygier¹, Marek Radomski¹, Waclaw Kochman² i Adam Sukiennik¹

¹Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki im. A. Jurasza, Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Swissmed Centrum Zdrowia SA w Gdańsku

Streszczenie

Pęknięcie blaszki miażdżycowej powoduje kontakt wysoce trombogenicznego jądra lipidowego z elementami krwi krążącej. Powstała w tym patomechanizmie skrzeplina całkowicie lub częściowo zamyka światło naczynia, co klinicznie objawia się jako ostry zespół wieńcowy. Teoria niestabilnej blaszki miażdżycowej opisuje patomechanizm przebudowy blaszki miażdżycowej oraz przedstawia charakterystykę histologiczną blaszek miażdżycowych mogących być przyczyną ostrego zespołu wieńcowego. Obecnie istnieje wiele nowoczesnych metod diagnostycznych wykorzystywanych do wykrywania blaszek miażdżycowych zagrażających pęknięciem, spośród których należy wymienić ultrasonografię wewnątrznacyniową z wirtualną histologią, optyczną koherentną tomografię, palpografię, termografię i angiioskopię. W niniejszej pracy dokonano krótkiego przeglądu współczesnych metod diagnostycznych służących przyżyciowej identyfikacji niestabilnej blaszki miażdżycowej. (Folia Cardiologica Excerpta 2009; 4, 5: 260–264)

Słowa kluczowe: niestabilna blaszka miażdżycowa, ostry zespół wieńcowy, ultrasonografia wewnątrzwieńcowa, wirtualna histologia, optyczna koherentna tomografia

Pęknięcie blaszki miażdżycowej od dawna uznaje się za główną przyczynę ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndrome*) [1]. Analiza danych angiograficznych wykazała, że u większości (48–78%) pacjentów zmiana odpowiedzialna za ACS nie była blaszką istotnie zwężającą światło naczynia wieńcowego (zwężenie < 50%). Kontrolna koronarografia u pacjentów z zawałem serca, po skutecznym leczeniu fibrynolitycznym, uwidaczniała najczęściej niewielkie zmiany w tętnicy odpowiedzialnej za zawał [2, 3]. Wiadomo też, że blaszki miażdżycowe występują w naczyniach niezmiennych w ocenie angiograficznej. Za pęk-

nięcie lub erozję blaszki odpowiada jej szczególna struktura, a nie stopień, w jakim zwęża ona światło naczynia.

Ujęcie retrospektywne — pęknięta blaszka miażdżycowa jako przyczyna dokonanego już ACS — jest spóźnione z punktu widzenia klinicysty zainteresowanego prewencją zdarzeń sercowo-naczyniowych. Potrzebne są definicja i kryteria histologiczne określające blaszkę podatną na pęknięcie. Muller i wsp. [4, 5] zaproponowali termin „ranliwa blaszka miażdżycowa” (*vulnerable plaque*), który obecnie jest używany zamiennie z terminami: „trombogenicna blaszka miażdżycowa” (*thrombogenic*

Adres do korespondencji: Lek. Andrzej Frygier, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki im. A. Jurasza Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz, tel. (0 52) 585 40 23, faks (0 52) 585 40 24, e-mail: fryglas@wp.pl

plaque), „niestabilna blaszka miażdżycowa” (*unstable plaque*) i „blaszka podwyższonego ryzyka” (*high risk plaque*). Określenia te odnoszą się do blaszki będącej potencjalną przyczyną ACS w przyszłości.

Definicja „niestabilności” blaszki miażdżycowej ulegała dalszemu rozbudowaniu na podstawie nowych doniesień naukowych i rozwoju technik diagnostycznych. Obecnie pełna prospektywna definicja powinna brzmieć: „blaszka miażdżycowa, zidentyfikowana przyżyciowo, o udokumentowanym wysokim prawdopodobieństwie pęknięcia z trombogennymi następstwami.” Obecność skrzepliny może się objawiać klinicznie jako ostry incydent sercowo-naczyniowy lub też przebiegać bezobjawowo i ujawniać się wyłącznie jako gwałtowna progresja zmiany w ocenie angiograficznej. Z kolei blaszkę miażdżycową o niskim prawdopodobieństwie powodowania zdarzeń opisanych powyżej powinno się określać mianem „stabilnej” (*stable plaque*) [5].

Blaszka miażdżycowa składa się z rdzenia lipidowego objętego czapczką (osłonką) włóknistą. Tkanka łączna zapewnia integralność blaszki, podczas gdy rdzeń, złożony głównie z pozakomórkowych lipidów, pozostaje miękki, podatny na uszkodzenia i wysoce trombogenny. Ilościowy stosunek poszczególnych komponentów blaszki oraz obecność komórek zapalnych decydują o niestabilności zmiany. Naghavi i wsp. [6] zaproponowali kryteria diagnostyczne dla rozpoznania blaszki „podwyższonego ryzyka”. Obecność jednego lub kilku spośród poniższych kryteriów wskazuje na zwiększone ryzyko pęknięcia blaszki.

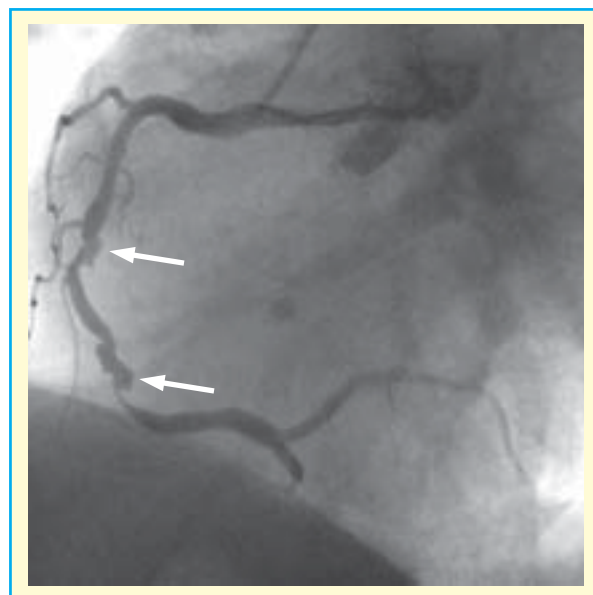
Kryteria większe to:

- obecność aktywnego procesu zapalnego;
- cienka czapczka włóknista z dużym rdzeniem lipidowym;
- erozja śródbłonna z przyścienną agregacją płytek;
- obecność szczeliny, uszkodzenia blaszki;
- krytyczne zwężenie naczynia.

Kryteria mniejsze (pomocnicze) obejmują:

- powierzchnie położone złoży wapnia;
- żółtą barwę (w angioskopii);
- krwotok do wnętrza blaszki;
- dysfunkcję śródbłonna;
- dodatnią przebudowę naczynia w miejscu blaszki (ekscentryczny — dodatni remodeling).

Powyższe kryteria diagnostyczne wymagają oceny zarówno strukturalnej (morfologia), jak i czynnościowej (aktywność procesów biochemicznych). Obecnie nie ma jednej metody diagnostycznej mogącej ocenić zmianę z uwzględnieniem wszystkich powyższych kryteriów. Jednak przy połączeniu kilku aktualnie stosowanych badań dia-



Rycina 1. Niestabilna złożona zmiana miażdżycowa w prawej tętnicy wieńcowej w angiografii — widoczne owrzodzenia (strzałki) i nieregularny zarys światła

gnostycznych prawdopodobieństwo wykrycia zmiany „niestabilnej” znacznie wzrasta.

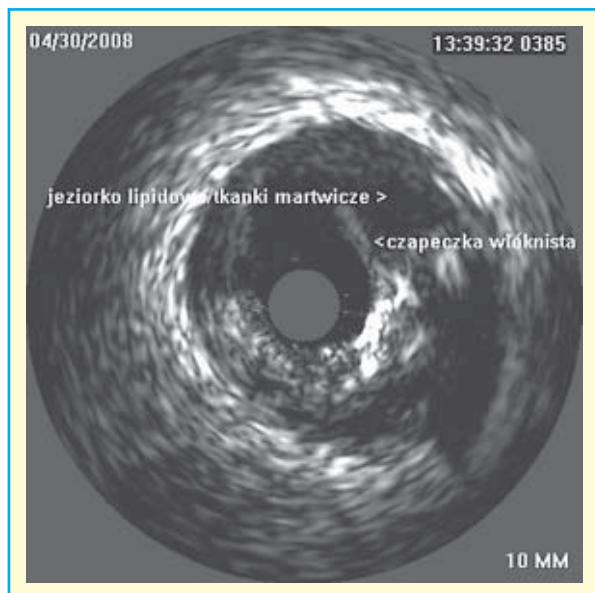
Koronarografia pozostaje wciąż niezastąpionym narzędziem do oceny zmian zwężających światło naczynia. Na podstawie takich cech angiograficznych, jak owrzodzenie, obecność oderwanego fragmentu błony wewnętrznej, nieregularnego zarysu światła, tętniaka lub skrzepliny przyściennej można wnioskować o obecności już pękniętej blaszki miażdżycowej. Badanie nie dostarcza jednak wystarczających informacji o strukturze ściany naczynia, aby można było wykryć zmiany o typie blaszki niestabilnej w ujęciu prospektywnym (ryc. 1).

Ultrasonografia wewnątrzwieńcowa — obrazowanie za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS, *intravascular ultrasound*) pozwala podzielić przyżyciowo blaszki na 3 kategorie [7]:

- blaszki miękkie o niskiej echogeniczności, które w badaniu histopatologicznym odpowiadają blaszkom z dużą zawartością lipidów;
- blaszki włókniste z echem pośrednim;
- blaszki zwapniałe z silnym odbiciem fali i cieniem akustycznym.

Yamagishi i wsp. [8] w grupie 106 pacjentów poddanych IVUS, a następnie obserwacji klinicznej udowodnili prospektywnie, że blaszki ekscentryczne, miękkie wiążą się z podwyższonym ryzykiem przyszłego zdarzenia sercowo-naczyniowego.

Obraz ultrasonograficzny dostarcza ponadto informacji pomocnych w dokładnej ocenie wielko-

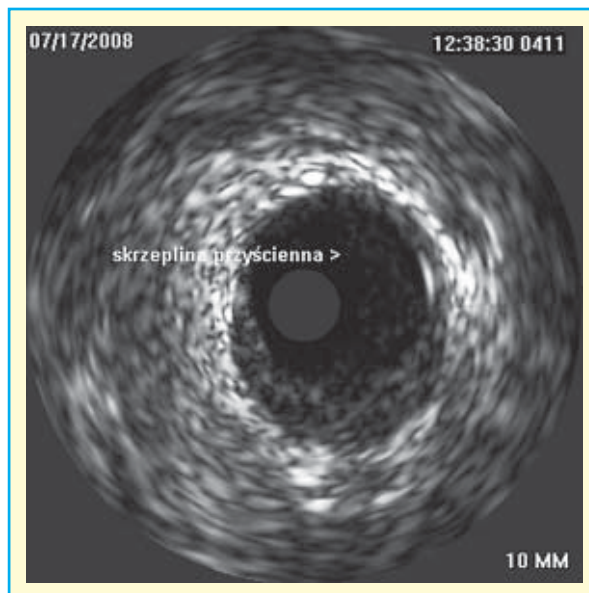


Rycina 2. Niestabilna blaszka miażdżycowa w badaniu ultrasonograficznym w skali szarości. Pola wewnątrz blaszki o bardzo niskiej echogenności odpowiadające obszarom zawierającym lipidy i tkanki martwicze są oddzielone cienką, pękniętą czapeczką włóknistą

ci zmiany miażdżycowej, obecności ewentualnych pęknięć i owrzodzeń oraz dodatniego ekscentrycznego remodelingu naczynia w miejscu blaszki [9]. Cechami pozwalającymi na rozpoznanie pękniętej blaszki miażdżycowej za pomocą IVUS są: owrzodzenie blaszki oraz obecność fragmentów rozerwanej czapeczki włóknistej (ryc. 2). Szczeliny w blaszce miażdżycowej niekomunikującej się ze światłem naczynia nie uznaje się za pękniętą blaszkę.

Bezpośrednim potwierdzeniem niestabilności blaszki i jej trombogenności jest stwierdzenie przyściennej skrzepliny (ryc. 3). Należy jednak zaznaczyć, że w wielu przypadkach miękkie, świeże skrzepliny charakteryzują się echogenicznością zbliżoną do krwi i nie są widoczne w IVUS [10]. Głównymi ograniczeniami IVUS są rozdzielczość obrazowania wynosząca około 150 μm , niepozwalająca między innymi uwidocznienia cienkiej (< 65 μm) czapeczki włóknistej, oraz subiektywizm oceny badającego.

Wirtualna histologia jest metodą diagnostyczną powstałą na bazie dotychczasowej techniki IVUS. Wzbogacenie sygnału o spektralną analizę domeny częstotliwości pozwala na kodowanie kolorem 4 podstawowych rodzajów tkanki w obrębie blaszki miażdżycowej. Wyróżnia się tkankę włóknistą (*fibrous tissue*), tkankę włóknistą z elementami tłuszczowymi (*fibro-fatty tissue*), rdzeń martwiczy (*necrotic core*) oraz gęste zwapnienia (*calcifications*) (ryc. 4).



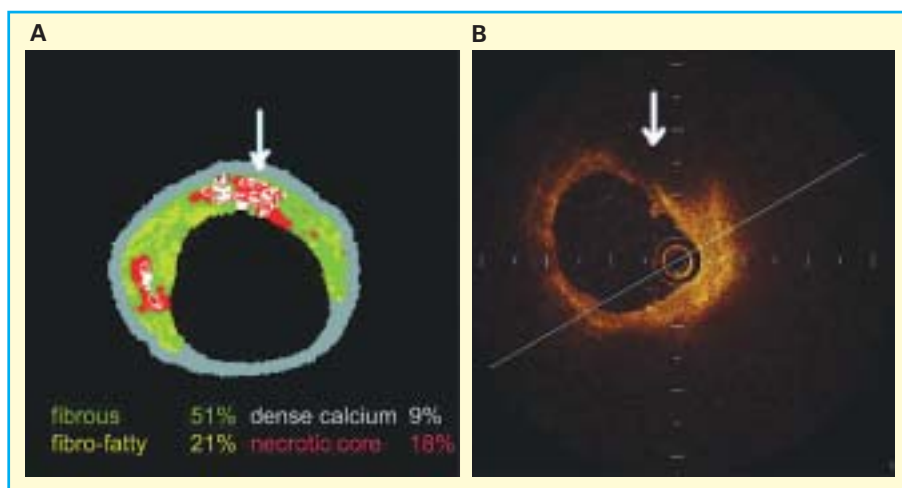
Rycina 3. Niestabilna blaszka miażdżycowa w badaniu ultrasonograficznym w skali szarości. Widoczna przyścienne miękką skrzeplina przylegająca do blaszki między godziną 12.00 a 6.00

Kryteria rozpoznania zmian o morfologii blaszki z cienką czapeczką łącznotkankową na podstawie wirtualnej histologii to:

- dobrze zorganizowany rdzeń martwiczy;
- komponent martwiczy obejmujący ponad 10% powierzchni blaszki;
- bezpośredni kontakt rdzenia martwiczego ze światłem naczynia;
- brak ultrasonograficznych cech pasm tkanki łącznej między rdzeniem martwiczym a światłem naczynia.

Obecnie trwa wieloośrodkowe badanie PROSPECT [11], w którym u pacjentów z ACS obrazuje się proksymalne odcinki 3 głównych tętnic wieńcowych za pomocą wirtualnej histologii i palpografii. Wstępna identyfikacja blaszek miażdżycowych zostanie powiązana z wynikami prospektywnej obserwacji klinicznej i oceny angiograficznej [11].

Palpografia jest techniką badającą odkształcenie powierzchniowych warstw blaszki miażdżycowej pod wpływem działania ciśnienia krwi krążącej na ścianę naczynia. Za opór stawiany ciśnieniu krwi odpowiada tkanka włóknista, co w przypadku cienkiej czapeczki włóknistej wiąże się ze zwiększoną podatnością zmiany [12]. Trwają prace zarówno nad ulepszeniem samej techniki badania (palpografia trójwymiarowa), jak i nad ustaleniem znaczenia palpografii w identyfikacji niestabilnych blaszek miażdżycowych.



Rycina 4. Niestabilna blaszka miażdżycowa — porównanie obrazu uzyskanego metodą wirtualnej histologii (A) i optycznej koherentnej tomografii (B). Strzałki wskazują hipoechogenne jeziorko zawierające lipidy i tkanki martwicze przykryte cienką otoczką włóknistą z widocznym pęknięciem; budowa blaszki miażdżycowej: *fibrous* — włóknista; *fibro-fatty* — włóknisto-tłuszczowa; *necrotic core* — rdzeń martwicy; *dense calcium* — gęste zwapnienia

Optyczna koherentna tomografia to metoda oparta na badaniu światła o długości fali w zakresie promieniowania podczerwonego, odbitego od obrazowanej struktury. Biorąc pod uwagę prędkość rozchodzenia się fali elektromagnetycznej i rząd wielkości obrazowanych struktur, niemożliwe jest uzyskanie obrazu na podstawie czasu powrotu odbitej fali. Dlatego też dokonuje się pomiaru interferencji fali powracającej z drugą, referencyjną wiązką promieniowania [13, 14]. Uzyskanie obrazów z wnętrza naczynia wymaga czasowej okluzji naczynia i wypełnienia go roztworem soli fizjologicznej lub innym optycznie przejrzystym płynem. W tym celu stosuje się specjalne niskociśnieniowe balony okluzyjne. Optyczna koherentna tomografia z rozdzielczością rzędu 10 μm wydaje się najbardziej obiecującym narzędziem w przyżyciowej identyfikacji niestabilnej blaszki miażdżycowej (ryc. 4). Pozwala dokładnie określić rozmiary rdzenia lipidowego i grubość czapeczki włóknistej, a także umożliwia bardzo precyzyjne ustalenie granicy światła tętnicy nawet w przypadku obecności przyściennych miękkich skrzeplin [15]. Podjęto nawet próby oceny ilościowej zawartości makrofagów w blaszce przy użyciu tej techniki wizualizacji [16].

Angioskopia to metoda umożliwiająca przyżyciowe uwidocznienie wnętrza naczyń wieńcowych. Dzięki niej można ocenić takie parametry, jak: barwa, obecność połysku, regularność powierzchni,

obecność ewentualnych skrzeplin. Uchida i wsp. [17] w swojej pracy wykazali, że angioskopowa obecność żółtych, połyskliwych blaszek miażdżycowych wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ACS. Metoda ta ma jednak swoje ograniczenia, do których należą: konieczność okluzji naczynia, subiektywna interpretacja zarejestrowanych zmian oraz dostępność w badaniu tylko naczyń o dużej średnicy.

Termografia — na podstawie podwyższonej temperatury pośrednio można wnioskować o aktywności procesu zapalnego. Przy użyciu czułego termodetektora wewnątrznacyniowego mapuje się obszary różniące się temperaturą. Stefanidis i wsp. [18] w badaniu prospektywnym obejmującym 86 pacjentów udowodnili istotnie większe ryzyko ACS u chorych ze zwiększoną wewnątrzścianową heterogennością termiczną.

Podsumowanie

Dotychczas najbardziej dostępnymi metodami oceny niestabilności blaszki miażdżycowej były koronarografia i IVUS w skali szarości. W najbliższej przyszłości obrazowanie metodą wirtualnej histologii (ze względu na automatyczną i powtarzalną ocenę) oraz optyczna koherentna tomografia (ze względu na wysoką rozdzielczość) będą prawdopodobnie metodami mającymi największe perspektywy powszechnego stosowania w określeniu niestabilności blaszek.

Piśmiennictwo

1. Constantinides P. Plaque fissures in human coronary thrombosis. *J. Atheroscler. Res.* 1966; 6: 1–17.
2. Little W.C., Contantinescu M., Applegate R.J. i wsp. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78: 1157–1166.
3. Ambrose J.A., Tannenbaum M.A., Alexopoulos D. i wsp. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 12: 56–62.
4. Muller J.E., Abela G.S., Nesto R.W. i wsp. Triggers, acute risk factors, and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23: 809–813.
5. Muller J.E., Moreno P.R. Definition of the vulnerable plaque. W: Waksman R., Serruys P.W. red. *Handbook of the vulnerable plaque.* Taylor & Francis, London 2005: 1–15.
6. Naghavi M., Libby P., Falk E. i wsp. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies. Part I. *Circulation* 2003; 108: 1664–1672.
7. Mintz G., Nissen S.E., Anderson W.D. i wsp. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1478–1492.
8. Yamagishi M., Terashima M., Awano K. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 106–111.
9. Maehara A., Patel N.S., Harrison L.B. i wsp. Morphologic and angiographic features of coronary plaque rupture detected by Intravascular Ultrasound. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 904–906.
10. Sukiennik A., Radomski M., Rychter M. i wsp. Usefulness of optical coherence tomography in the assessment of atherosclerotic culprit lesions in acute coronary syndromes. Comparison with intravascular ultrasound and virtual histology. *Cardiol. J.* 2008; 15: 561–566.
11. Pracoń R., Pręgowski J. Nowoczesne metody obrazowania ranliwej blaszki miażdżycowej. *Post. Kardiol. Interw.* 2008; 4: 20–30.
12. Rdzanek A., Pietrasik A., Kochman J. Ocena odległych rezultatów zabiegu angioplastyki wieńcowej z zastosowaniem optycznej tomografii koherentnej i ultrasonografii wewnątrznaczyniowej. Przykłady wykorzystania nowoczesnych metod obrazowania. *Kardiol. Dypl.* 2008; 7: 89–102.
13. Loree H.M., Kamm R.D., Stringfellow R.G. i wsp. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ. Res.* 1992; 71: 850–858.
14. Breninski M.E., Tearney G.J., Weissman N.J. i wsp. Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation* 1996; 93: 1206–1213.
15. Ik-Kyung J., Tearney G.J., MacNeill B. i wsp. *In vivo* characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation* 2005; 111: 1551–1555.
16. Tearney G.I., Yabushita H., Houser S.L. i wsp. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by use of optical coherence tomography. *Circulation* 2005; 111: 113–119.
17. Uchida Y., Nakamura F., Tomaru T. i wsp. Prediction of acute coronary syndromes by percutaneous coronary angiography in patients with stable angina. *Am. Heart J.* 1995; 130: 195–203.
18. Stefanadis C., Toutouzas K., Tsiamis E. i wsp. Increased local temperature in human coronary atherosclerotic plaques: an independent predictor of clinical outcome in patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1277–1283.