

Abstrakt

Aneuryzma abdominální aorty (AAA) je závažné onemocnění postihující v rozvinutých zemích asi 3 % mužů nad 65 let. Za aneuryzma je u břišní aorty považována dilatace všech vrstev stěny nad 3 cm. Většina AAA je malých a asymptomatických, a ačkoli riziko jejich ruptury roste s velikostí aneurymatického vaku, praskají i malá aneuryzmata. Mortalita ruptur se pohybuje kolem 70 %. Operace je u asymptomatických pacientů indikována u průměru AAA nad 5,5 cm. Jelikož je průměrná rychlost růstu AAA 0,3 cm za rok, vzniká u časně diagnostikovaných pacientů několikaletý interval pro farmakologické ovlivnění progresu tohoto onemocnění. Znalost patogeneze je nezbytná pro každou cílenou farmakoterapii. Základem našich prospektivních nerandomizovaných studií je použití stereologických metod pro histopatologická hodnocení vzorků AAA. Získaná data pak umožňují statistické hodnocení včetně testování hypotéz.

Ve studii zaměřené na histopatologii vzorků jsme u 65 pacientů s AAA (65 stěn a 55 trombů) a 6 normálních břišních aort od orgánových dárců hodnotili tyto parametry: délkovou hustotu elastinu, plošný podíl elastinu a kolagenu v intimě a medii, plošný podíl aktinu, desminu a vimentinu ve stejné referenční ploše. V celé stěně jsme odhadovali počet cévních profilů na jednotku plochy, plošný podíl granulocytů a makrofágů, dále plošný podíl uPA, tPA a PAI-1. V trombu jsme hodnotili plošný podíl granulocytů a makrofágů. S pomocí multiplexové imunoanalýzy byly ve stejných vzorcích i plazmě pacientů měřeny hladiny interleukinů IL-6, -8, -10, -12, matrix metaloproteináz MMP-1, -2, -7, ligandů ICAM-1, VCAM-1, E-selektinu, dále růstových faktorů VEGF, EGF a proteinů osteoprotegerinu a adiponektinu. Inhibitory metaloproteináz TIMP-1 a TIMP-2 byly měřeny metodou ELISA. Výsledky ukázaly, že normální aorta obsahuje více elastinu, kontraktilních elementů, mikrocév i PAI-1, aneurymatické vzorky byly bohatší na kolagen. Mikrovazální hustota byla ve vzorcích AAA nižší než u normálních aort, s velikostí aneurymatického ale rostla, velká aneuryzmata (> 7 cm) se ukázala jako nejvíce vaskularizovaná. V jejich stěně byla současně zvýšená exprese IL-8 a VEGF. Středně velká AAA (velikost 5–7 cm) obsahovala nejvíce aktinu a vimentinu. Asymptomatická aneuryzmata nesla známky většího zánětu: měla vyšší plošný podíl granulocytů i makrofágů, vykazovala známky zvýšené fibrinolýzy. V trombu asymptomatických pacientů byla zvýšená exprese MMP-2 a VCAM-1. Trombus byl obecně méně zánětlivě infiltrován než přilehlá stěna, v trombu velkých AAA (>7 cm) byla zvýšená hladina VCAM-1 a ICAM-1. Výsledky naší studie nepotvrdily některé ze široce uznávaných principů patogeneze AAA – množství kolagenu, elastinu ani zánětlivého infiltrátu se s velikostí AAA neměnilo. Překvapivé jsou také výsledky analýzy u asymptomatických AAA – ty s ohledem na větší zánětlivý infiltrát a zvýšenou fibrinolýzu ukazují větší potenciál progresu a podporují tak význam screeningového vyšetření u rizikové skupiny populace. Nejvíce vaskularizovaná byla stěna normální aorty. Hustota vasa vasorum u vzorků AAA rostla s velikostí, což ukazuje na jejich význam v progresi tohoto cévního onemocnění.

Ve studii vlivu atorvastatinu na experimentálně indukované aneuryzma u prasete jsme hodnotili vzorky břišních aort u 14 statiny ovlivněných, 13 neovlivněných a 6 normálních prasat bez AAA. Aorta statinem ovlivněných prasat obsahovala ve srovnání s neléčenou skupinou více elastinu, více kontraktilních elementů, méně vimentinu. Také hustota cévních profilů byla vyšší u statiny ovlivněné skupiny, jejich distribuce v zevní vrstvě aorty. Atorvastatin zabránil vzniku neointimy, zmírnil zbytnění média i růst aneurymatu. Zánětlivý infiltrát se se statinovou léčbou nezměnil. Lze shrnout, že naše výsledky prokazují převážně příznivé účinky atorvastatinu na stěnu AAA, aorta zvířat

ovlivněných statiny vykazovala histologický obraz cévní stěny méně destruované, stabilnější a bližší normální aortě. Studie ukazuje také na histopatologické rozdíly mezi prasečím experimentálním modelem a lidskými AAA. Na rozdíl od vzorků lidských AAA byl u prasat s elastázou indukovaným aneuryzmatem plošný podíl kolagenu intimě a medii nižší než u zdravých zvířat. Plošný podíl granulocytů, makrofágů a hladkosvalových buněk sekrečního fenotypu byl naopak vyšší. V neposlední řadě jsme u prasečích aneuryzmat nezaznamenali přítomnost trombu, ten ale doprovází většinu lidských AAA. Ve shodě s lidskými AAA byl v intimě a medii elastázou indukovaných prasečích aneuryzmat nižší plošný podíl elastinu, aktinu a desminu, stěna lidských i prasečích aneuryzmat byla méně vaskularizovaná.

Výsledky obou našich studií dokládají význam vasa vasorum pro progresi AAA. V dizertační práci proto překládám protokol k přípravě korozivních preparátů cévního mikrořečiště. Mikro-CT skeny pak nabízejí možnost jejich 3D rekonstrukce, jednotlivé skeny mohou být při dodržení stereologických principů použity i pro potřeby kvantifikace.