บทความเรื่อง Atherosclerosis (ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง)

ผศ. พญ. ละออ ชมพักตร์ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยนเรศวร

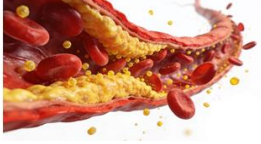
Atherosclerosis คือภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่เกิดในหลอดเลือดขนาดกลางถึงขนาดใหญ่ เช่น aorta, coronary artery, carotid artery, renal artery เป็นต้น เกิดจากมีไขมันสะสมในชั้น tunica intima ทำให้เกิด plaque (แผ่นนูนหนา) บนผิวด้านในของหลอดเลือด จากนั้นจะมี fibroblast, macrophage, และ calcium มาเกาะที่ plaque ทำให้ plaque มีขนาดโตขึ้น ทำให้รูของหลอดเลือดมีขนาดเล็กลง ผนังหลอดเลือดมีความแข็งมากขึ้นและขาดความยืดหยุ่น ทำให้เลือดไปเลี้ยงอวัยวะได้น้อยลง ความสำคัญทางคลินิกขึ้นอยู่กับว่าเกิดพยาธิสภาพที่ตำแหน่งใด และมากน้อยเพียงใด ถ้าเกิดในหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะที่สำคัญ เช่น หลอดเลือดหัวใจ และหลอดเลือดในสมอง ทำให้เกิดหัวใจขาดเลือดหรือสมองขาดเลือดได้ เป็นต้น ในรายที่เป็นรุนแรงอาจทำให้ผนังหลอดเลือดแดงบริเวณนั้นโป่งพอง (aneurysm) และเกิดการแตกได้ (rupture aneurysm)

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่

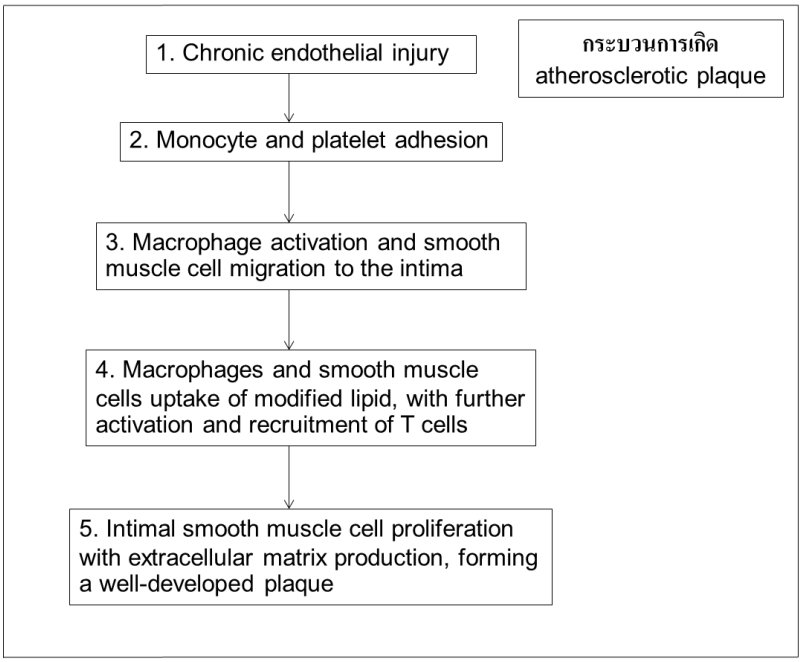
1. ปัจจัยเสี่ยงที่ปรับเปลี่ยนไม่ได้ เช่น อายุที่เพิ่มขึ้น เพศชาย หรือ ความผิดปกติทางพันธุกรรม เช่น familial hypercholesterolemia เป็นต้น
2. ปัจจัยเสี่ยงที่ปรับเปลี่ยนได้ เช่น ภาวะไขมันในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง เบาหวาน การสูบบุหรี่ เป็นต้น
3. ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น การอักเสบ, hyperhomocysteinemia, Lipoprotein a: Lp(a) สูง, “Type A” personality หรือ ปัจจัยที่มีผลต่อ hemostasis เป็นต้น

พยาธิกำเนิด (Pathogenesis) ของการเกิด atherosclerosis

การเกิด atherosclerosis เชื่อว่าเป็นไปตามทฤษฎี “response to injury theory” คือเป็นกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นภายในผนังหลอดเลือดแดงต่อสิ่งกระตุ้นหรือเหตุการณ์ต่าง ๆ ที่ก่อให้เกิดความเสียหายและบกพร่องในการทำงานของเซลล์ที่บุหลอดเลือด (endothelial cell) สิ่งกระตุ้นเหล่านั้น ได้แก่ความดันโลหิตสูง การสูบบุหรี่ oxidized LDL (low-density lipoprotein) การไหลเวียนเลือดที่ผิดปกติ เป็นต้น การอักเสบเริ่มต้นจาก LDL ถูกเปลี่ยนเป็น oxidized LDL โดย free radicals ในเลือด จากนั้น oxidized LDL จะถูกกำจัดโดย macrophage ซึ่งคือ monocyte ที่เคลื่อนเข้ามาอยู่ในผนังหลอดเลือด
เมื่อ macrophage รับ oxidized LDL มากขึ้น จะกลายเป็น foam cell และตัว foam cell นี้ จะอยู่ในชั้น tunica intima ของหลอดเลือดเห็นเป็นเส้นรอยนูนหรือคราบสีเหลือง ๆ บนผิวของหลอดเลือดที่เรียกว่า **fatty streak** ต่อมาเมื่อ fatty streak หนาใหญ่ขึ้น จะทำให้เกิด endothelial injury มากขึ้นและกระตุ้นให้ platelets เข้ามาเกาะ จากนั้นมีการปล่อย cytokine ต่าง ๆ ทำให้มีการเคลื่อนตัวของ smooth muscle cell



จากชั้น tunica media เข้ามาในชั้น tunica intima และมีการกระตุ้นให้ smooth muscle cell แบ่งตัวมากขึ้น พร้อมทั้งมีการสร้างและหลั่งสาร extracellular matrix มาสะสมในชั้น tunica intima มากขึ้น ทำให้รอยโรคของ atherosclerosis เจริญมากขึ้น เห็นเป็นปื้นสีเหลืองปนขาว มี fibrous capsule หุ้มด้านบน เรียกว่า **atheromatous plaque** ถ้าสะสมเป็นก้อนจะเรียกว่า **atheroma** และเมื่อกระบวนการอักเสบยังดำเนินต่อไป มีเซลล์ตายเกิดขึ้น จะมีการสะสมผลึกโคเลสเตอรอลและมีหินปูนมาจับ ทำให้ fibrous capsule แตกออก มีรอยแผล มีเลือดออก มีลิ่มเลือด จะเรียกว่า **complicated plaque** ซึ่งมีโอกาสเกิด thromboemboli หรือ cholesterol emboli ได้ บางครั้งผนังหลอดเลือดเสียความยืดหยุ่น อาจโป่งพองเรียกว่า aneurysm ได้ ลำดับเหตุการณ์พยาธิกำเนิดของ atherosclerosis แสดงดังภาพ



ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ atherosclerosis

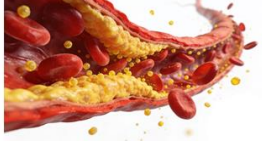
1. Fatty streak:

Gross: เริ่มจากมีจุดแบน ๆ เหลือง ๆ หลายจุดแล้วรวมกันเห็นเป็นรอยเส้นสีเหลืองนูนยาวอาจมากกว่าหรือเท่ากับ 1 เซนติเมตร อยู่ในผนังหลอดเลือด รอยโรคระยะนี้ยังไม่มีผลรบกวนการไหลของเลือด และ fatty streak ไม่ได้กลายเป็น advanced lesion ทุกราย

Histology: พบ lipid-filled foamy macrophages มารวมกันในชั้น tunica intima

2. **Atheromatous plaque:** key process คือ intimal thickening และ lipid accumulation ซึ่งจะรวมตัวกันเกิดเป็น plaque บริเวณที่มีการไหลวนของเลือด (turbulence) เช่น ตำแหน่งที่มีการแยกเป็นแขนงของหลอดเลือดมักจะเกิด plaque ได้ง่าย หลอดเลือดที่เกิด atherosclerosis ได้ง่าย ได้แก่ lower abdominal aorta (ภาพ 1), coronary artery, popliteal artery, internal carotid artery และหลอดเลือดบริเวณ circle of Willis เป็นต้น

Gross: เห็นเป็นปื้นนูนสีเหลืองปนกับพังผืดสีขาวบนผนังหลอดเลือด ส่วน atheroma เห็นเป็นก้อนสีเหลือง รอยโรคมักเกิดด้านใดด้านหนึ่งของผนังหลอดเลือด มีส่วนน้อยที่จะเกิดรอบวง ในกรณีของ complicated plaque (ภาพ 2-3) จะมีหินปูนจับ หรือมี ulcer อาจมีสีแดงคล้ำถ้ามีเลือดออกหรือมีก้อน thrombus ปนอยู่

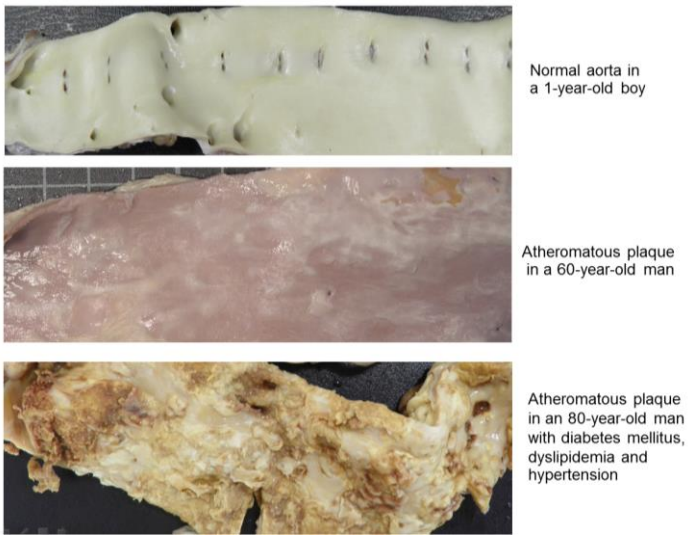


Histology: atherosclerotic plaque (ภาพ 4-9) ประกอบด้วย 3 ส่วนหลักคือ

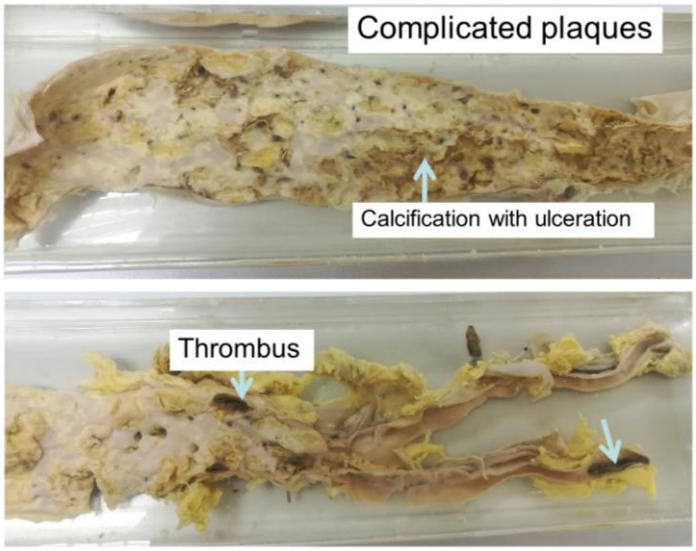
1. Cells ได้แก่ smooth muscle cell, macrophage และ T-cell
2. Extracellular matrix ประกอบด้วย collagen, elastic fibers และ proteoglycans
3. Intracellular และ extracellular lipid

ลักษณะจำเพาะคือมี superficial fibrous cap ซึ่งประกอบด้วย smooth muscle cells และ dense collagen บริเวณ shoulder ของ cap จะมีเซลล์มากขึ้นประกอบด้วย macrophages, T-cells และ smooth muscle cells ใต้ fibrous cap จะเป็น necrotic core ประกอบด้วย lipid ซึ่งส่วนมากเป็น cholesterol และ cholesterol ester, debris จากเซลล์ที่ตาย, foam cells ซึ่งเป็น lipid-laden macrophages และ lipid-laden smooth muscle cells, fibrin, organized thrombus และ plasma protein ส่วนที่เป็น cholesterol มักพบผลึกสะสมรวมกันซึ่งจะถูกล้างไปในขบวนการทำสไลด์จะเหลือเป็นช่องว่างเรียกว่า “cholesterol clefts” บริเวณขอบของ plaque จะมีการสร้างหลอดเลือดใหม่เล็ก ๆ (neovascularization)

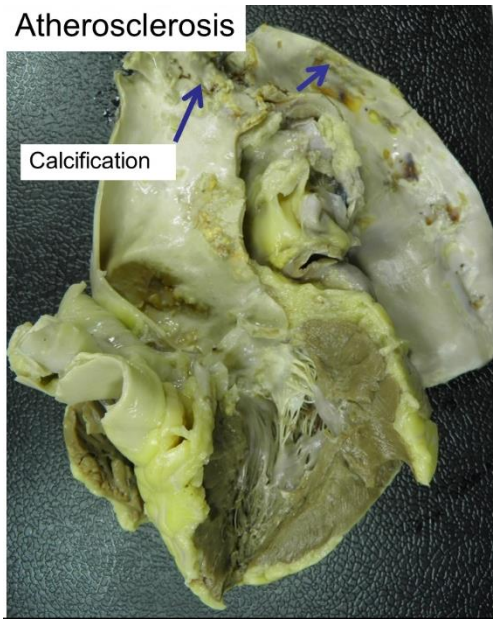
Atheromatous plaque ส่วนมากจะมี lipid มาก แต่บางครั้งอาจมี smooth muscle cell และ fibrous tissue มากที่เรียกว่า “fibrous plaque” การเปลี่ยนแปลงของ plaque เกิดอย่างต่อเนื่องเพราะมีเซลล์ตาย มีการสร้างและสลาย extracellular matrix อยู่ตลอด อาจมี organized thrombus และมีหินปูนมาจับ



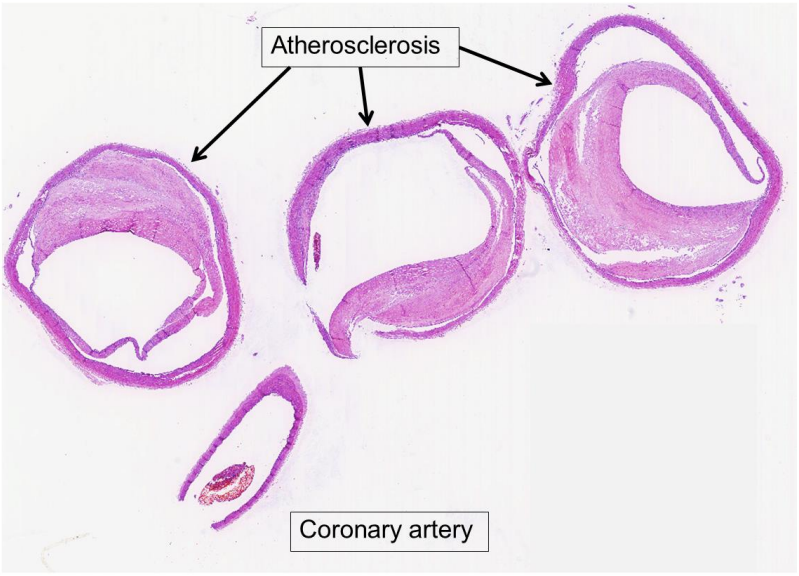
ภาพ 1. ลักษณะของ atherosclerotic plaque และ complicated plaque เมื่อเปรียบเทียบกับลักษณะปกติ



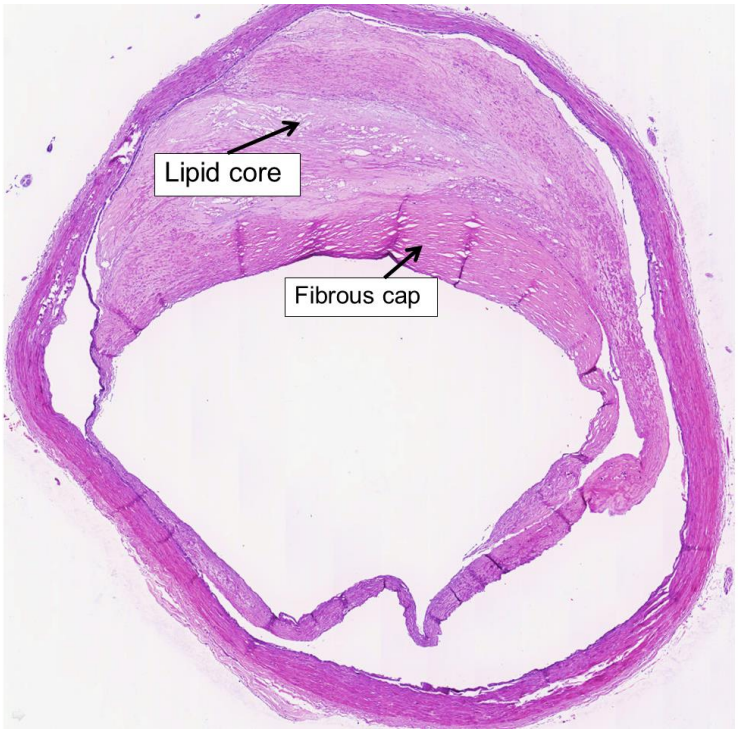
ภาพ 2. ลักษณะของ complicated plaque with ulceration and thrombus



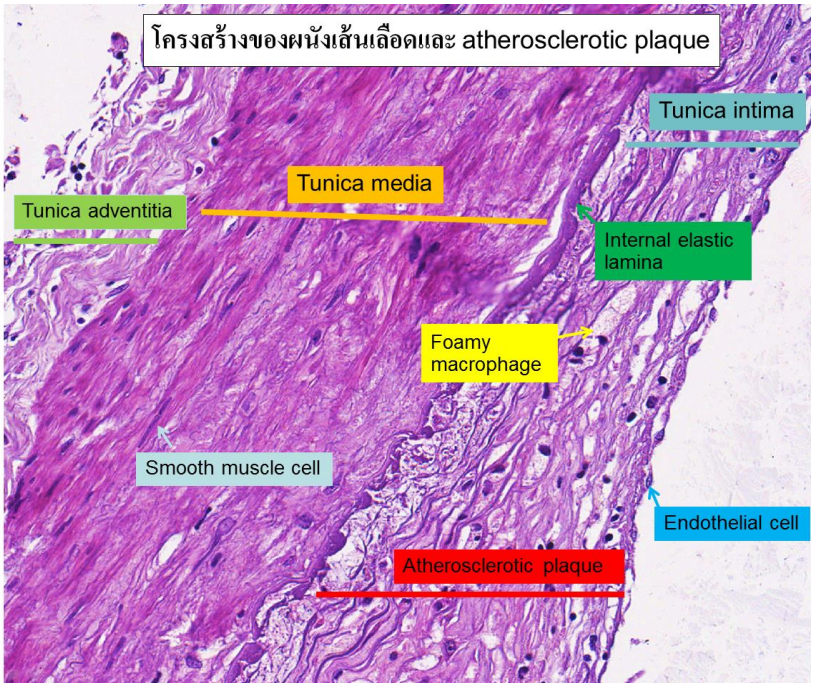
ภาพ 3. ลักษณะของ atherosclerosis ที่เกิดบริเวณ ascending และ arch of aorta



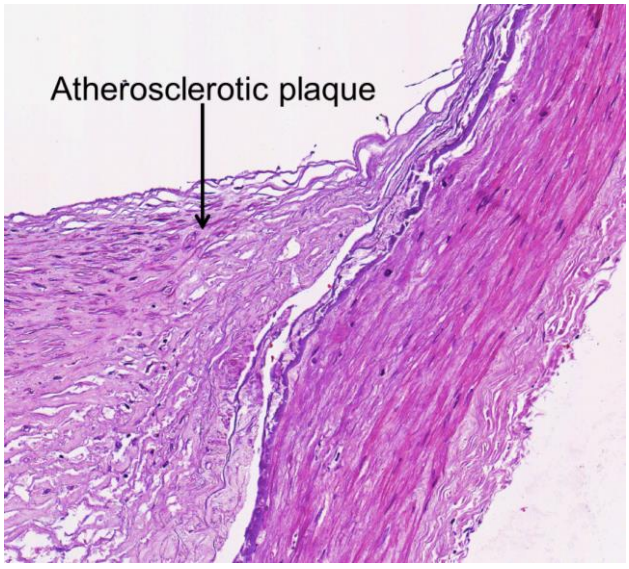
ภาพ 4. ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ atherosclerosis ที่เกิดในหลอดเลือด coronary artery



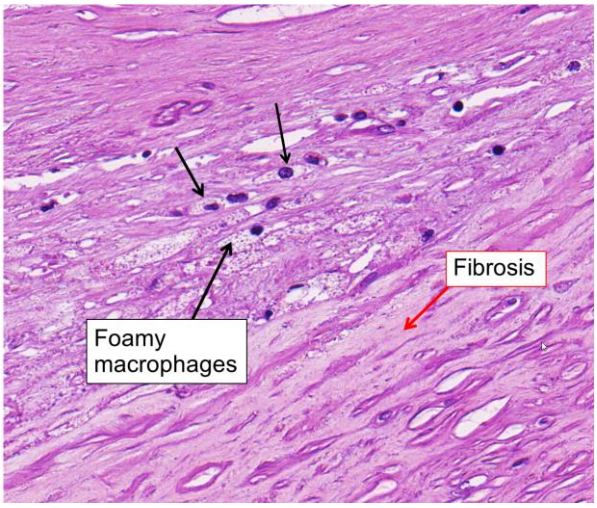
ภาพ 5. ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ atherosclerosis ที่เกิดในหลอดเลือด coronary artery ประกอบด้วย lipid core ตรงกลางและ fibrous cap ด้านบน



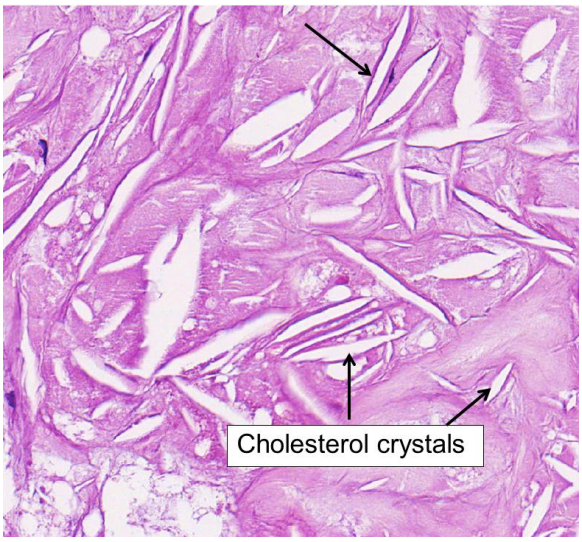
ภาพ 6. ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ atherosclerosis ที่เกิดในหลอดเลือด coronary artery



ภาพ 7. ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ atherosclerosis ที่เกิดในหลอดเลือด coronary artery บริเวณ fibrous cap ด้านบนซึ่งประกอบไปด้วย fibrous tissue และ collagen



ภาพ 8. ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ atherosclerosis ที่เกิดในหลอดเลือด coronary artery บริเวณที่มี foamy macrophages เข้ามา

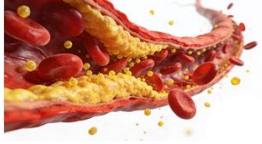


ภาพ 9. ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ atherosclerosis ที่เกิดในหลอดเลือด coronary artery บริเวณ lipid core ตรงกลาง จะพบผลึกรูปเข็มของคอเลสเตอรอลเป็นจำนวนมาก

อาการของ atherosclerosis

Atherosclerotic plaque ทำให้เกิดอาการทางคลินิกได้หลายอย่างตามพยาธิสภาพที่เปลี่ยนแปลงไปดังนี้

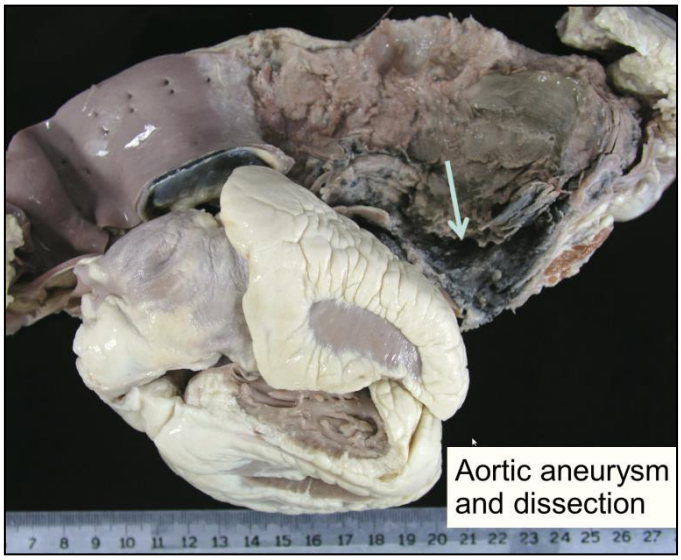
1. **Atherosclerotic stenosis** ทำให้เกิด ischemic injury คือการขาดเลือดไปเลี้ยงตามอวัยวะต่าง ๆ เนื่องจากหลอดเลือดมีการอุดตัน ในกรณี critical stenosis คือระยะที่การอุดตันส่งผลให้เกิด tissue ischemia คนไข้จะเริ่มมีอาการตัวอย่างเช่น ในหลอดเลือด coronary artery ถ้าเกิดการอุดตัน 70% ของ luminal cross-sectional area จะทำให้เกิดอาการเจ็บแน่นหน้าอกขณะออกแรงที่เรียกว่า “stable angina” ส่วนอวัยวะอื่น ๆ ก็อาจเกิดได้ เช่น cerebral infarction หรือ peripheral vascular disease เป็นต้น



2. **Acute plaque rupture** คือการที่ plaque ฉีกขาด เกิดขึ้นจากมีการฉีกขาดของ fibrous cap ที่คลุมอยู่ หรือหลอดเลือดที่เกิดขึ้นใหม่ (neovascularization) ที่มีผนังบางฉีกขาดง่าย ทำให้เกิด intraplaque hemorrhage จนเกิดเป็น hematoma ได้ซึ่งทำให้ขนาดของ plaque โตขึ้นจนเกิดการฉีกขาดได้ การที่ plaque ฉีกขาดทำให้ผิวนอกสัมผัสกับ thrombogenic substance ทำให้เกิด **thrombosis** ตามมาและหลุดลอยไปเป็น **thromboemboli** ไปอุดตันอวัยวะอื่นได้ เช่น mesenteric occlusion ทำให้เกิด bowel ischemia หรือ coronary occlusion เกิด sudden cardiac death เป็นต้น

Plaque ที่มี fibrous capsule บาง, มี lipid core มาก และมีการอักเสบมากจะเรียกว่า “vulnerable plaque” ซึ่งมีแนวโน้มเกิดการฉีกขาดได้ง่ายและเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายถึงชีวิตได้จาก acute plaque rupture, thrombosis หรือ emboli ในขณะที่ plaque ที่มี fibrous capsule หนา มีการอักเสบน้อย มี lipid core น้อย จะเรียกว่า “stable plaque” มีโอกาสเกิดการฉีกขาดได้น้อยกว่า แต่ก็ทำให้เกิด chronic ischemia จาก lumen ที่แคบลง

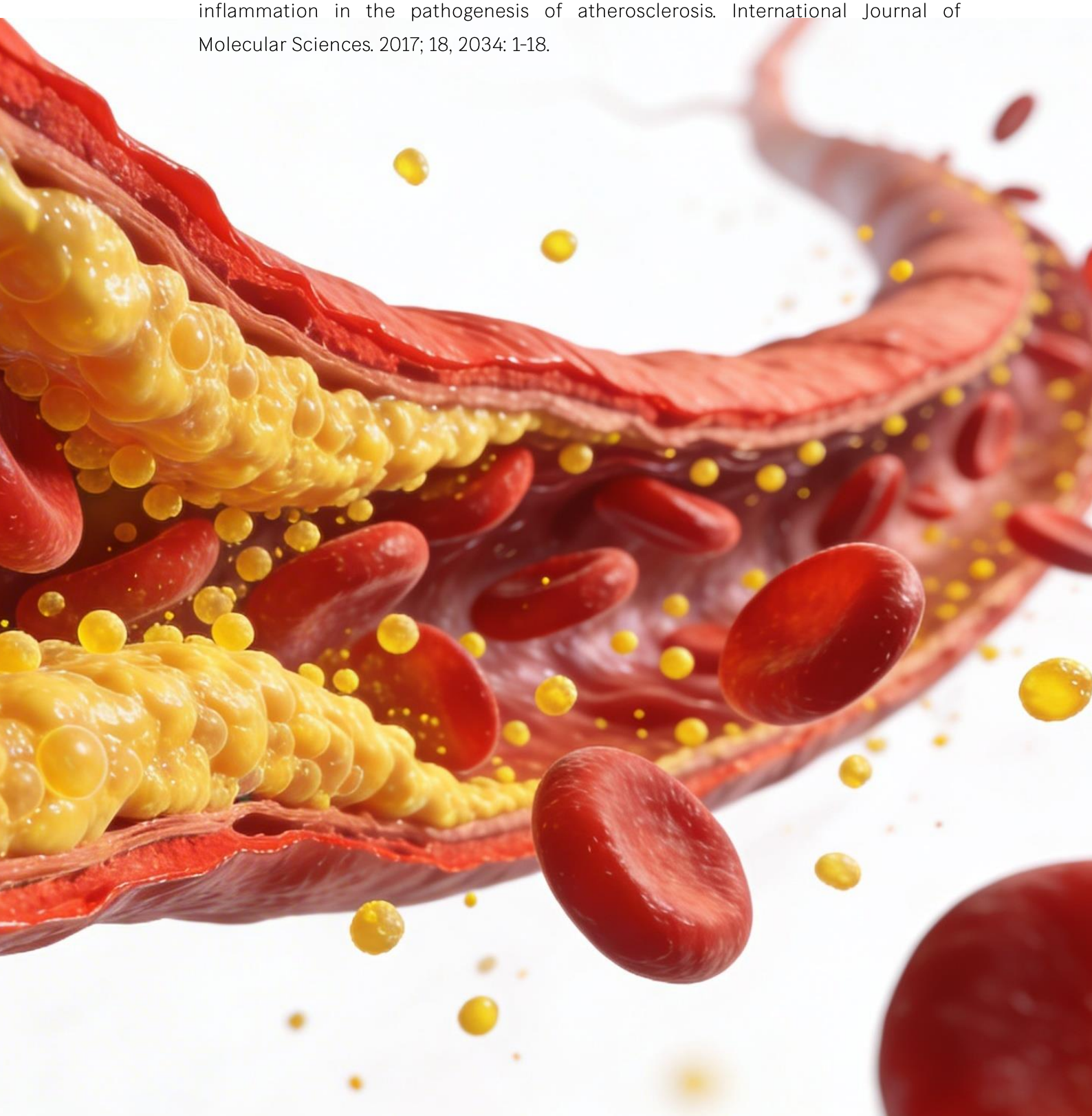
3. **Aneurysm formation** คือการเกิดผนังหลอดเลือดโป่งพอง เนื่องจาก plaque ทำให้เกิด pressure หรือ ischemic atrophy ของชั้น tunica media ด้านล่าง ทำให้สูญเสีย elastic tissue บริเวณนั้น ผนังหลอดเลือดจึงบางลง เกิด aneurysm ขึ้นและมีโอกาสแตกได้ เช่น atherosclerotic abdominal aortic aneurysm rupture เป็นต้น หรือบางครั้งบริเวณที่โป่งพองมีการฉีกขาดทำให้มีเลือดออกเซาะเข้ามาในชั้น tunica media เกิดเป็น aortic dissection จาก aneurysm ก็ได้ (ภาพ 10)



ภาพ 10. ภาวะแทรกซ้อนของ atherosclerosis จากการเกิด aneurysm และ dissection บริเวณ descending aorta

บรรณานุกรม

1. Richard NM. Blood vessels. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors.

Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2023.

2. Avrum IG, Amber L. Blood vessels. In: Rubin R, David SS, Rubin E, editors. Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
3. Bobryshev YV, Ivanova EA, Chistiakov DA, Nikiforov NG, Orekhov AN. Macrophages and their role in atherosclerosis: Pathophysiology and transcriptome analysis. BioMed Reasearch International. 2016: 1-13.
4. Meng-Yu W, Chia-Jung L, Ming-Feng H, Pei-Yi C. New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis. International Journal of Molecular Sciences. 2017; 18, 2034: 1-18.