

Ишемическая болезнь сердца у больных с патологией системы крови

А.Б. Сумароков

Институт кардиологии им А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологии. Москва, Россия

Coronary heart disease in haematological patients

A.B. Sumarokov

A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex

Учащенный пульс, одышка при физическом напряжении, одышка в ночное время, нарушения ритма, кашель, кровохарканье, цианоз или гиперемия, асцит, отеки, боли в грудной клетке – перечень жалоб, которые могут предъявлять больные с заболеваниями системы крови. Такие жалобы при поверхностном анализе клинической картины легко расценить как следствие сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ). Тахикардия может быть следствием анемии, признаком легочной эмболии, возникшей из-за повышения свертываемости крови, или быть следствием кровоизлияния в полость перикарда. Одышка может свидетельствовать об анемии, вовлечении дыхательных путей, ткани легких и плевры, при злокачественных заболеваниях кроветворной системы, при пневмонии у больного с иммунодефицитом. Внезапное снижение артериального давления (АД) может свидетельствовать об острой кровопотере у больного с нарушениями свертываемости, заболевании перикарда, при септическом шоке у больного на фоне низкого иммунитета. Гиперемия лица характерна для истинной полицитемии, а расширенные кровеносные сосуды верхней части грудной клетки наблюдают при синдроме верхней полой вены, опухолевых процессах в средостении, тампонаде сердца, сдавливающим перикардите. Хорошо известно появление шумов в сердце при анемиях, когда можно выслушать и такой характерный для сердечной недостаточности (СН) симптом, как третий тон. Острые боли в грудной клетке могут иметь место при инфаркте легких, при серповидно-клеточной анемии в результате инфекции или инфаркта легких. Последний может также развиваться при тромбофилиях, например, при врожденном дефиците протеинов С и S, дефиците антитромбина III. Асцит может появиться при анемии на фоне остеомиелосклероза вследствие портальной гипертензии, из-за характерной для

данного заболевания спленомегалии. Изменения конечной части желудочкового комплекса электрокардиограммы (ЭКГ), в т.ч. при пробах с нагрузкой, встречаются при патологии обеих систем. Данный перечень симптомокомплексов, которые одинаково характерны как для ССЗ, так и заболеваний крови, говорит о трудностях дифференциальной диагностики при сочетании сердечно-сосудистой патологии и нарушений кроветворения. Особенно важно разобраться в причинах жалоб у пожилого больного, когда с одной стороны нередко ССЗ сочетаются с отклонениями со стороны системы кроветворения, а с другой стороны можно объяснить случаями гипердиагностики ишемической болезни сердца (ИБС). Правильная оценка состояния каждой из важнейших систем организма – сердечно-сосудистой и кроветворной, диагностика степени выраженности нарушений, стадии заболевания, а, следовательно, и тактики лечения, могут быть затруднительны.

Наибольшие трудности диагностики ИБС при сопутствующих заболеваниях может вызывать именно исходное состояние при первичном осмотре больного, особенно, когда изначально фигурируют симптомы и признаки лишь одного из заболеваний. Большая роль в такой ситуации принадлежит тщательно собранному анамнезу с анализом последовательности появления жалоб и симптомов, сопоставлением значимости типичных и нетипичных жалоб, связи состояния больного с проводимой терапией. Инструментальная и лабораторная диагностика каждого из заболеваний при сочетанной патологии ССЗ и болезни крови производится по обычным правилам, но необходимо тщательно учитывать возможности развития осложнений, как при обследовании больного, так и вероятность медикаментозно индуцированных нарушений при дальнейшем лечении.

ИБС по своей патофизиологической сути является результатом недостаточного поступления кислорода к клеткам миокарда, что приводит к преходящей ишемии (стенокардия), некрозу (инфаркт), дистрофии (ишемическая кардиомиопатия). Однако дефекты недостаточной доставки кислорода к миокарду в ряде случаев имеют своей причиной не гемодинамический фактор, а являются следствием нарушений со стороны транспорта кислорода клетками крови. Такая ситуация возникает при анемии, когда наблюдается снижение содержания гемоглобина (Hb) в эритроцитах. Нарушения другого вида возникают при полицитемии, которая может быть как самостоятельным заболеванием, так и вторичным нарушением, в т.ч. следствием ССЗ. Наблюдаемое при этом состоянии повышение коагуляции крови способствует возникновению артериальных или венозных тромбозов, приводит к эмболическим осложнениям.

Заболевания из группы анемии являются наиболее частой патологией кроветворной системы. Длительное и нередко бессимптомное течение этого заболевания, пожилой возраст, сопутствующая патология, недостаточная эффективность терапии приводят к тому, что к терапевту попадает пациент с нечетким, “размытым” болевым синдромом, малыми изменениями ЭКГ, низким Hb. Все это требует тщательного обследования с оценкой состояния разных систем организма больного.

Наличие сопутствующей патологии не должно а priori служить поводом для отказа от применения у таких больных современных методов исследования и лечения, применяемых как в кардиологии, так и в гематологии у больных без сопутствующих заболеваний.

У больного с анемией при длительно существующем снижении уровня Hb с одной стороны, симптоматика коронарной недостаточности может быть слабовыраженной на фоне несомненных атеросклеротических изменений коронарных артерий (КА) с другой стороны, анемия может выявить относительную коронарную недостаточность при минимальном поражении сосудов. Давно известны изменения ЭКГ при анемиях. Эти изменения, касающиеся конечной части желудочкового комплекса, трудно трактовать однозначно без дополнительных инструментально-лабораторных исследований (ферментная диагностика, ультразвуковые исследования, и др.). Изменения ЭКГ, симулирующие признаки хронической коронарной недостаточности у больного анемией хорошо известны кардиологам. Впервые столкнувшись с патологической ЭКГ врачу необходимо исключить острую фазу поражения миокарда, нарушения сократимости как отражение хронического процесса в КА.

Обнаружение анемии нацеливает на поиск ряда заболеваний, таких как хроническая почечная недостаточность (ХПН), микседема, скрыто протекающий хронический воспалительный процесс.

Необходимо также определить и другие факторы, способствующие развитию анемии, например, кровопотерю или неполноценное питание. Анемии, связанные с заболеванием печени, воспалительными процессами, эндокринной патологией, в большинстве случаев относятся к состояниям средней тяжести. При ХПН анемии обычно принимают тяжелые формы. В любом случае, наличие анемии у больного ИБС – фактор, отягощающий течение заболевания и ухудшающий прогноз жизни больного.

Однако в целом среди больных ИБС, влияние анемии на прогноз ИБС, остается не вполне изученным. Очевидно, что неблагоприятные исходы заболевания (случаи смерти больных, новые случаи развития ИМ) концентрируются в подгруппах больных с сопутствующей СН или среди больных с заболеваниями почек. Как показывают результаты исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) (Jurkovic CT, et al. 2003), больные с заболеванием почек и анемией имеют в три раза более высокий риск развития в ближайшие годы дебюта ИБС по сравнению с больными анемией, но без патологии почек. Неблагоприятное прогностическое значение сочетания почечной патологии и анемии объясняется снижением активной стимуляции эритропоэза за счет уменьшения выработки эритропоэтина, развитием атерогенных дислипидемий (ДЛП) при почечной патологии. Низкий уровень Hb в сочетании со сниженной скоростью клубочковой фильтрации увеличивают риск смерти от ИБС, причем эта закономерность прослеживается даже среди больных с нормальными показателями Hb, имеющих значения ближе к нижней границе нормы (Leeder RS, et al, 2006).

Заслуживают внимания данные канадских исследователей (Gulleton BF, et al, 2006), которые обследовали ~ 17 тыс. жителей > 66 лет и наблюдали за их судьбой на протяжении 3 лет. Зависимость между уровнем Hb и общей смертностью населения носила характер J-образной кривой. Наименьший риск неблагоприятного исхода наблюдался среди мужчин со значениями Hb в пределах 140–170 г/л, и среди женщин с уровнем Hb в пределах 130–150 г/л. Анемия была связана с увеличением смертности. Авторы предложили пересмотреть значения нормы по Hb в старших возрастных группах. Исследования американских авторов, охватившие представительные группы населения старшего возраста, показывают, что примерно одна треть случаев анемии может быть объяснена преходящими (потенциально устранимыми) нарушениями обмена железа, фолиевой кислоты, витамина B₁₂; примерно 1/3 наблюдений может быть объяснена текущими воспалительными процессами или хроническими заболеваниями, включая болезни почек. У значительной части пожилых больных четко установить причины анемии не удается (Guralnik JM, et al, 2004).

Констатация наличия диагноза анемии сегодня нередко проходит без оценки состояния почек, исключения хронических воспалительных процессов.

У больных с СН низкие значения Hb могут быть обусловлены как первичной анемией, так и вовлечением в процесс почек, снижением синтеза эритропоэтинов, депрессией костномозгового кроветворения, возросшим уровнем провоспалительных цитокинов, нарушениями всасывания (белки, электролиты, витамины). СН вызывает гипоперфузию почек, усугубляя обменные нарушения. Имеет значение задержка жидкости, приводящая в итоге к гемодилуции и снижению доставки кислорода к тканям.

При СН также отмечена зависимость между уровнем Hb и вероятностью неблагоприятного исхода болезни в виде J-образной кривой (Go AS, et al, 2006). Наименьший риск неблагоприятного исхода больных с СН наблюдался при значениях Hb 13,0–13,9 г/дл. Риск значимо возрастал при величинах > 17,0 г/дл (рост смертности на 14 %), или снижении до 12,0–12,9 г/дл (рост смертности на 12 %), а при Hb < 9,0 г/дл он удваивался.

Увеличение смертности в случаях высоких значений Hb наблюдается как при СН, так и при заболеваниях почек (в обоих случаях носит симптоматический характер) и своеобразном заболевании кроветворной системы, носящем название “болезнь Вакеза” (истинная полицитемия). Следует всегда помнить, что повышенное тромбообразование характерно для онкологических больных; внезапно возникший флебит, особенно у больных >50 лет, может быть манифестацией опухолевого процесса (синдром Труссо). Сосредоточив внимание на устранении местных симптомов заболевания вен, врач может упустить время для своевременной диагностики злокачественного новообразования.

Нормальное физиологическое свертывание крови обеспечивается сбалансированным взаимодействием свертывающей и противосвертывающей систем крови, системы фибринолиза. Замечательными буферными свойствами этих систем объясняется широчайший диапазон реакции организма на повреждение тканей различной степени выраженности: от укуса комара до кровопотери при желудочном кровотечении. Этот диапазон обеспечивает соразмерное патологическому раздражителю реагирование системы, в которой предусмотрены и дополнительные резервы, включающиеся при недостаточности эффекта первой ступени в ответ на сильное повреждение, и факторы, сдерживающие избыточность реакции организма на сравнительно слабый раздражитель. В рамках системы свертывания крови выделяют плазменные и клеточные факторы гемостаза. Такое разделение весьма полезно с точки зрения выбора проводимой терапии. Система гемостаза является

активным участником хронического воспаления, в котором ей приходится постоянно реагировать на слабые раздражители, возникающие на границе кровяное русло – эндотелий. Поврежденную эндотелиальную выстилку сосуда можно сравнить с водной поверхностью, на которой “расходятся круги атеротромбоза”. Первым проявлением неблагополучия эндотелия служат признаки его дисфункции, которая доступна для диагностики современными функциональными методами, в частности, для дуплексного сканирования сосудов в сочетании с функциональными пробами. К ранним признакам зарождающегося патологического процесса следует отнести и изменения со стороны клеток крови. Важнейшая роль в развитии атеротромботического поражения сосудов принадлежит участникам клеточного звена гемостаза, прежде всего тромбоцитам. Предназначенные для выполнения основной физиологической задачи – своевременной активизации системы свертывания, эти клетки реагируют первыми при повреждении целостности эндотелия. В ответ на разнообразные раздражители (дисфункция эндотелия, нарушение целостности внутренней выстилки сосуда, виремия и бактериемия, напряжение сосудистой стенки при гемодинамическом стрессе вследствие артериальной гипертензии (АГ), гиперкатехоламинемия, токсическое воздействие никотина и др.), тромбоциты отвечают стандартной физиологической реакцией в виде активизации. Поскольку тромбоциты являются самыми мелкими и достаточно многочисленными клетками крови, на начальной стадии активизации первичного гемостаза вначале образуются мелкие агрегаты из 2–4 тромбоцитов. Такие агрегаты можно обнаружить при микроскопии или по данным спонтанной агрегации. Более крупные агрегаты включают в свой состав значительно большее количество тромбоцитов. Размер агрегатов совпадает со степенью выраженности агрегационной реакции. Активированные тромбоциты выбрасывают в плазму различные субстанции, способствующие стимуляции других клеток организма, например, гладкомышечных клеток стенки сосуда, что ведет к вазоконстрикции. Активированные тромбоциты вступают в многочисленные межклеточные взаимодействия с другими клетками крови. В результате образуются гетероклеточные агрегаты, состоящие из тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов. Если значительное количество красных кровяных клеток входит в состав гетероклеточных агрегатов, то это может сказаться на микроциркуляции (МЦ) и способствовать гипоксии тканей. Активированные тромбоциты, входящие в состав агрегата, сохраняют склонность к адгезии и, благодаря этому, способствуют перемещению и фиксации в новом месте других клеток, вошедших в состав гетероклеточного агрегата. Особенно важно такое перемещение для клеток иммунной системы. Миграция моноцитов,

проходящая с участием тромбоцитов, способствует обмену информацией между клетками, формированию на начальном уровне иммунных реакций организма при атеросклерозе. На поверхности тромбоцита находятся рецепторы, способные связывать концевые фрагменты молекулы фибриногена. Полимеризация с образованием фибриновой сети происходит именно с участием тромбоцитов. Активированные тромбоциты закладывают основу артериальных и венозных тромбов, хотя образование последних принято в большей степени связывать с повышением активности плазменных факторов гемостаза. Тромбоциты являются носителями большого количества ростовых факторов (РФ). Тромбоцитарный РФ физиологически предназначен для заживления поврежденной стенки сосуда, репарации эндотелиального слоя и восстановления его атромбогенности.

Приобретенные и наследственные нарушения в системе гемостаза, при которых отмечаются: повышенная склонность к протекающему с рецидивами тромбообразованию, облитерация просвета кровеносных сосудов, развитие ишемии в бассейнах пораженных артерий, получили название тромбофилии. Природа тромбофилий разнообразна. Здесь и патология, связанная с нарушениями реологии крови (полицитемия, парапротеинемии, полиглобулии), с изменениями со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, формы, связанные с дефицитом физиологических антикоагулянтов, состояния при нарушениях со стороны плазменных факторов свертывания крови, системы фибринолиза, при паранеопластических, аутоиммунных, инфекционных процессах. Врач-кардиолог чаще всего в повседневной практике сталкивается с метаболическими формами тромбофилий (синдром липких тромбоцитов при гиперлипидемии, гипергомоцистеинемии, диабете) и ятрогенными формами, включая медикаментозно-индуцированные и постманипуляционные (после катетеризации сосудов, установки кава-фильтра, операции на сосуде). В современной классификации лекарственных форм тромбофилий отмечаются варианты индуцирования тромбофилии при лечении гепаринами (гепариновая тромбоцитопеническая тромбофилия), при применении гормональных противозачаточных средств, при использовании активаторов плазминогена. Особое значение для практического кардиолога, работающего с больными ИБС, приобретает вопрос возможной ятрогенной тромбофилии, возникающей при отмене двойной антитромбоцитарной терапии после имплантации коронарных стентов (ИКС). ИКС требует интенсивной дезагрегантной терапии (ДАТ), которая служит защитой от инициации тромбообразования на поврежденной сосудистой стенке в зоне установки стента. Неповрежденная сосудистая стенка, покрытая целостным слоем эндотелиальных клеток в норме является атромбо-

генной. При манипуляции с ИКС эндотелиальная выстилка в области стеноза повреждается, обнажаются волокна коллагена, который служит мощным индуктором агрегации тромбоцитов. При этом, тромбоцитарная клетка реагирует так же, как и при любом повреждении сосуда. Она выполняет свою первейшую физиологическую задачу — спасает организм от возможного кровотечения. Однако эта однотипная реакция может привести при определенных условиях к развитию тромбоза стента, и как следствие — ИМ. Стенты с антипролиферативным покрытием существенно сдерживают сроки разрастания неоинтимы. В том случае, когда ее избыточный рост совпадает с протромботическим состоянием тромбоцитарного гемостаза (повышенная агрегационная способность тромбоцитов, в т.ч. при недостаточном ее подавлении дезагрегантами) возникают условия для позднего тромбоза стента. Конечно, помимо кровяного фактора большое значение имеют и другие факторы — правильная техника ИКС, анатомия сосуда, длина стента, фон коморбидности. Манипуляционные факторы проявляются, как правило, в первые недели после вмешательства. Причиной острого тромбоза может быть и отмена двойной антитромбоцитарной терапии (АТТ). Эта отмена случается как по инициативе больных, так и в ряде случаев врачей. Не решена проблема продолжительности такой терапии. Ранее считалось возможным прерывать терапию к концу полугодового курса лечения клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой. Международный и отечественный опыт применения стентов Sypher, каркас которых содержит антипролиферативное покрытие, указывает на необходимость выдерживать срок такой терапии, по крайней мере, до одного года. Это создает серьезные проблемы для многих больных в связи с дороговизной такой терапии. Хотя частота позднего тромбоза стента невелика, в случае его развития развивается тяжелый ИМ, летальность при котором превышает обычные значения летальности больных острым ИМ без вмешательства.

Другим примером ятрогенной тромбофилии может служить гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ). В основе заболевания лежит образование антител к комплексу “гепарин-анти-тромбоцитарный фактор-4”. Осложнение чаще развивается при применении нефракционированных гепаринов, при использовании низкомолекулярных гепаринов частота осложнения на порядок ниже, но ее развитие не исключено полностью. Вероятность возникновения ГИТ требует контроля количества тромбоцитов на 6–8 день и через 12–16 дней лечения. ГИТ чаще развивается через 6–14 дней после начала терапии. Данное состояние грозит тяжелыми тромбозами, вплоть до развития гангрены конечностей. Снижение уровня тромбоцитов служит сигналом к немедленной отмене гепаринов и переходу на синтетические пентасаха-

риды, производные гирудина, антитромбины. Риск развития ГИТ существенно повышен у больных с сопутствующей иммунной патологией.

Лечение больных метаболическими тромбофилиями следует проводить с применением различных дезагрегантов (аспирин, клопидогрел и др.), низкомолекулярных гепаринов, пентасахаридов, дерматансульфатов. В случае гипергомоцистеинемии применяются 2–3 месячные курсы лечения фолиевой кислотой, витаминами группы В. Одной из причин ятрогенной тромбофилии может стать гормонально-заместительная терапия (ГЗТ) как мера первичной профилактики ИБС у женщин в период менопаузы. Однако этот метод потерпел неудачу и был отвергнут именно из-за повышения частоты проявлений тромбофилии, приведших к увеличению сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В случае наличия веских показаний к ГЗТ следует обращать внимание на наличие варикозной болезни вен, ожирения, диабета (СД), при которых риск сосудистых осложнений повышен.

В ряде случаев ССЗ может развиваться на фоне врожденных тромбофилических состояний, вызванных генетически обусловленными дефектами. Исследования по генетическим механизмам различных метаболических нарушений позволили выявить мутацию фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, сопровождающуюся повышенным уровнем гомоцистеинемии. Эта новая разновидность метаболической тромбофилии чрезвычайно распространена среди больных ИБС, при СД 2 типа (СД-2), облитерирующих сосудистых заболеваниях нижних конечностей. Поэтому больных, особенно молодого возраста, перенесших тромбоэмболию легочной артерии, рецидивирующие тромбофлебиты, ишемический инсульт, следует рассматривать сквозь призму возможных глубоких нарушений гемостаза. Помимо гипергомоцистеинемии, к числу врожденных тромбофилий следует отнести дефицит антитромбина III, дефицит протеинов С и S, резистентность к активированному протеину С, наследственные дефекты системы фибринолиза. Вторичные формы тромбофилии, обусловленные нарушениями фибринолиза, достаточно часто встречаются как составная часть метаболических нарушений при ИБС, СД, ожирении.

Больные с врожденными формами тромбофилии нередко еще до появления симптомов ИБС перенесли тромбозы разной локализации и знают о своей предрасположенности тромбообразованию. Наследственные формы тромбофилии у 60–80 % лиц приводят к возникновению тромбозов в возрасте < 40 лет. В случае присоединения ССЗ, имеющиеся проблемы гемостаза могут существенно повлиять на возможности активной осмысленной терапии ИБС. Поэтому следует обратить особое внимание у больных этой группы на значение проведения у них

первичной профилактики ИБС, борьбы с АГ, ДЛП, курением.

При обсуждении проблемы болезней крови и их сочетания с атеросклерозом, особое место занимает полицитемия, своеобразное миелопролиферативное заболевание, имеющее множество патогенетически связанных точек соприкосновения с атеросклерозом, прежде всего в характерной для обоих заболеваний области нарушений гемостаза. Первая научная публикация по полицитемии была сделана Osler W в 1903г (Polycytemia vera). Это достаточно редкое заболевание, частота его составляет от 4 до 16 случаев на 1 млн. жителей. При нем наблюдается увеличение количества эритроцитов, а также, в меньшей степени и не у всех, тромбоцитов и лейкоцитов. Сложности терапии таких больных связаны с тем, что у одного больного могут наблюдаться и кровотечения, и тромбозы. Возникающие вследствие гиперкоагуляции венозные и артериальные тромбозы, предрасполагают к осложнениям – инсульту, ИМ, тромбозам периферических вен и артерий. Эти осложнения развиваются преимущественно в артериях среднего калибра, однако они могут появиться в крупных сосудах, в т.ч. после врачебных манипуляций (катетеризация сосуда). Патологически увеличенное количество эритроцитови тромбоцитов, сопровождающееся их повышенной активностью, ведет к образованию в кровяном русле большого количества микроагрегатов. Этот феномен охарактеризован как диссеминированная внутрисосудистая агрегация тромбоцитов (Boughton VJ, et al, 1977). Основные патофизиологические события разворачиваются на уровне клеточного гемостаза, поэтому показатели плазменного звена реагируют слабо – протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и время кровотечения остаются в пределах нормы. Уровень эритропоэтина в плазме и моче больных полицитемией снижен.

ИМ и внезапная смерть – хорошо известные осложнения сравнительно недавно диагностированной и нелеченной полицитемии. Особенно часто это наблюдается у больных старшего возраста с субклиническим атеросклерозом КА. АГ, характерная для полицитемии, служит фактором, способствующим развитию атеросклероза. Привести к ИМ может не только развитие тромба на поверхности бляшки, располагающейся в русле КА, но и эмболия КА. Терапия таких заболеваний может включать, помимо миелосуппрессивных средств, методы устранения избыточного цитоза – тромбоцитферез, а также традиционные для лечения данного заболевания кровопускания. Применение ДАГ в качестве монотерапии, принятое при лечении кардиоваскулярной патологии, у больных полицитемией патогенетически оправдано, но далеко не всегда эффективно. Коррекция гематокрита и вязкости крови путем кровопусканий уменьшает частоту тромбозов, но не

избавляет от нарушений МЦ. Для уменьшения числа клеток крови гематологами применяются дополнительно цитостатики (миелосан, мельфалан), радиоактивный фосфор, гидроксимочевина и в последнее время антитромбоцитарные средства, например анагрелид. Применение последнего у больных ССЗ, печени и почек связано с повышенным риском осложнений терапии.

Наличие у больного полицитемии не исключает применения современных методов лечения ИБС. В литературе представлены результаты успешного выполнения операции аортокоронарного шунтирования при сочетании ИБС и полицитемии. В то же время следует помнить, что назначение тромболитиков повышает риск кровотечения у этих больных. Абсолютно неясны вопросы поддерживающего лечения после коронарной ангиопластики, когда требуется длительная ДАТ даже в отсутствии гематологических проблем. Из литературы известен случай нестабильной стенокардии у больного истинной полицитемией, когда была проведена ИКС. Обычная ДАТ не смогла воспрепятствовать тромбозу стента, поэтому была добавлена антикоагулянтная терапия (АКТ), но после ее отмены (причина не указана) вновь развился повторный тромбоз стента (Zavallone D, et al, 2004). Следует подчеркнуть, что у больных ИБС, даже в отсутствие сопутствующей патологии, отмена дезагрегантов, особенно в период нестабильности или после ИКС, несет риск серьезных осложнений.

Нелегкой проблемой может стать операция установки искусственного водителя ритма у больного полицитемией. В обычной практике кардиологии у больных ИБС такие вопросы нередко приходится решать экстренно. У больных со склонностью к гиперкоагуляции наличие электрода в полости желудочка сердца создает риск внутрисердечного тромба. Ведение такого больного требует дополнительного мониторинга состояния не только в отношении электрокардиостимуляции, но и состояния свертывающей системы крови. Риск тромбообразования в камерах сердца при полицитемии относительно невелик, но он повышается при расширении полостей желудочков, мерцании предсердий. Вопрос о применении АКТ при мерцании предсердий у больных полицитемией, учитывая вероятность кровотечений, остается открытым. Увеличенные продукция и распад клеток крови приводят к образованию в организме пуриновых веществ и развитию вторичной подагры, что также способствует прогрессированию атеросклероза. Таким образом, вовлечение сосудистой системы в патологический процесс представляет характерный признак полицитемии. При этом следует помнить, что простой и доступный протромбиновый индекс далеко не всегда дает полезную информацию. Необходимую информацию можно получить из более сложных тестов на гиперкоагуляцию; в ве-

дении больного должен участвовать специалист, хорошо ориентирующийся в области клинической коагулологии.

Следует помнить о вторичных полицитемиях, которые наблюдаются при хронических заболеваниях легких, опухолях почек, гидронефрозе, миомах матки, гемангиомах мозжечка, гемоглобинопатиях. При вторичной полицитемии отмечается повышение уровня эритропоэтина, в отличие от истинной полицитемии.

Близким к полицитемии миелопролиферативным заболеванием является эссенциальная тромбоцитемия. Заболевание развивается в любом возрасте, но пик приходится на возраст 50–70 лет, совпадая с высокой частотой в данном возрасте ИБС. Частота заболевания – 2–3 случая на 10 тыс. чел.; мужчины болеют несколько чаще. При этом заболевании наблюдается увеличение количества тромбоцитов в крови, а количество остальных клеток существенно не изменяется. Внедрение гематологических анализаторов, возможно, приводит к некоторому снижению диагностики ранних форм заболевания в отсутствие клинической симптоматики. Это связано с особенностью функционирования анализаторов, которые могут принимать мелкие агрегаты тромбоцитов за более крупные клетки, например, лейкоциты. Присутствие избыточного количества тромбоцитов при данном заболевании ведет к развитию тромботических и геморрагических осложнений, причину которых, естественно, следует дифференцировать от прогрессирующих ССЗ, обусловленных атеросклерозом или другими причинами. Наличие геморрагий при эссенциальной тромбоцитемии не противоречит увеличению числа тромбоцитов, поскольку тромбоциты при этой патологии функционально недостаточны, содержат низкое количество фактора Виллебранда. Недостаток в содержании тромбоцитами фактора Виллебранда сближает данное заболевание с гемофилией, где также отмечается его дефицит. Заболевание длительное время может протекать бессимптомно и впервые проявляться геморрагией или тромбозом.

До 15 % больных с эссенциальной тромбоцитемией при 8-летнем наблюдении имели тромбозы; у 10 % развились геморрагические осложнения, главным образом, желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК). Кровотечения чаще наблюдаются при повышенном (> 1,0–1,5 млн.) содержании тромбоцитов.

Лечение таких больных пожизненное, и оно должно быть направлено на уменьшение количества тромбоцитов, включать дезагрегант – аспирин (Radaelly, et al, 2007). При высоком количестве тромбоцитов лечение аспирином больного с бессимптомным течением эссенциальной тромбоцитемии может дезавуировать гематологическую проблему, спровоцировав вариант приобретенного

синдрома Виллебранда. В связи с этим при высоких значениях тромбоцитоза и указаниях на кровотечения в анамнезе, аспирин не рекомендуется. В отсутствии противопоказаний он назначается в дозах 100 мг/сут (Briere JB, 2007). Применение тиенопиридинов (тиклопидин, клопидогрел) у больных с этой патологией в настоящее время изучается. Используется также циторедукция – методы снижения количества тромбоцитов в периферической крови. Для этого показаны гидроксимочевина, анагрелид, интерферон- α . Исследуются возможности применения новых препаратов – пипоброман и бисульфат, а также тромбоцитозфереза. При лечении таких больных следует активно устранять влияние факторов риска (ФР) ИБС – АГ, курения, ДЛП, как это принято при первичной профилактике ИБС (Jantunen R, et al, 2001). Больные первичной тромбоцитемией, имеющие известные ФР ИБС – АГ, курение, ожирение, нарушения ритма сердца с диагностированной ИБС, возраст > 60 лет, СД, указания на эмболии и тромбозы – относятся к группе высокого риска. Ввиду редкости болезни, сведения о течении ИБС в сочетании с эссенциальной тромбоцитемией практически отсутствуют.

Миелопролиферативные заболевания характеризуются частыми осложнениями в виде тромбозов и геморрагий, что приводит к высокой летальности. Пожилой возраст, сопутствующий атеросклероз в различных сосудистых бассейнах ставят сложные задачи при лечении этой категории больных. Тромбозы (до 36 %) чаще всего встречаются при истинной полицитемии, при эссенциальной тромбоцитемии, остеомиелофиброзе, при хронической миелоидной лейкемии – в 20 %, 17 %, и 6 % наблюдений, соответственно. Кровотечения отмечаются у 57 % больных остеомиелофиброзом, в 23 % случаев при истинной полицитемии, у 20 % больных хронической лейкемией, у 16 % больных эссенциальной тромбоцитемией (Wehmejer A, et al, 1991).

Фармакотерапия ИБС у больного с заболеваниями крови затруднена в силу нескольких причин. Врач должен быть хорошо ориентирован в клинической фармакологии каждого из препаратов, назначаемого для лечения данного больного. Необходимо учитывать повышенную нагрузку на печень и почки, выводящие препараты, предусмотреть возможность лекарственных взаимодействий, повышенную вероятность развития побочных эффектов.

Препараты, используемые для лечения больных с заболеваниями крови, нередко вызывают выраженные клинически побочные эффекты, которые проявляются как симптомы, характерные для ССЗ: одышка, сердцебиение, экстрасистолия. Среди больных этой группы следует также избегать полипрагмазии в связи с третьей патологией. В данной ситуации значительно увеличен риск лекарственных взаимодействий, например, в пече-

ночной клетке на уровне цитохромов P450, CYP1A2. “Невинный” грейпфрутовый сок или дополнительно назначенный “против язвы” омепразол могут изменить фармакокинетику препарата. Многие эффективные кардиологические гематологические препараты имеют общие точки приложения при прохождении печеночного барьера. Применение статинов при кардиологической патологии у больного заболеваниями крови также может вызвать проблемы. Можно ожидать более выраженного подъема печеночных ферментов, усиления неспецифических побочных эффектов. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) могут существенно повысить вероятность кровотечения. С другой стороны, известен факт трансформации заболевания в лейкемию при длительной терапии рядом гематологических препаратов.

Одним из важных современных аспектов фармакотерапии ССЗ являются ДАТ и АКТ. Во многих случаях такая терапия является обязательной составляющей частью базовой терапии больного ССЗ. Лечение дезагрегантами позволяют бороться с “синдромом липких тромбоцитов”, характеризующим дисметаболическую тромбофилию.

Больные хронической ИБС должны получать ДАТ; больные, прошедшие чрескожное коронарное вмешательство в обязательном порядке должны использовать двойную ДАТ; аксиомой стало применение непрямых антикоагулянтов после операции установки искусственного клапана сердца.

Применение ДАТ предотвращает развитие сосудистых осложнений у миллионов пациентов. Однако проблема ДАТ отнюдь не решена. К сожалению, даже ряд международных рекомендаций, говорит об отсутствии обязательного лабораторного контроля при назначении дезагрегантов и длительном наблюдении больных, получающих такую терапию. В Российском кардиологическом научно-производственном комплексе совместно сотрудниками институтов экспериментальной кардиологии и клинической кардиологии им А.Л. Мясникова разрабатываются алгоритмы индивидуальной оценки дезагрегантного эффекта на старте ДАТ с помощью оценки агрегации тромбоцитов.

Успешные результаты ДАТ, снизившей на 25 % смертность больных сосудистой патологией, способствовали широкой популярности терапии аспирином как среди больных, так и среди практических врачей. Однако методы контроля такой терапии до сих пор не разработаны. При назначении лечения врачи вынуждены действовать по принципу: лечить всех при отсутствии противопоказаний. Широкое распространение получило самолечение аспирином. Между тем, установлено, что у значительной части больных стандартное назначение АТТ не оказывает должного эффекта. Это следует из недостаточной эффективности вторичной профилактики ИБС, отсутствия лабораторного подтверждения

эффективности ДАТ больных. Последний феномен получил название “резистентность к аспирину”. Больные, принимающие аспирин и другие дезагреганты, имеют повышенный риск кровотечений, в т.ч. жизненно опасных. Определенная часть больных в отсутствие лабораторного контроля может принимать не оказывающий необходимого фармакологического эффекта препарат, который несет потенциальный риск опасного для жизни осложнения. Результаты большинства клинических исследований указывают, что двойная АТТ более действенна в отношении предотвращения тромбозов, однако она несет и более высокий процент побочных явлений. Вопросы контроля эффективности ДАТ остаются неразработанными.

Кровотечения, возникающие при длительной ДАТ или на фоне применения непрямых антикоагулянтов у больных ССЗ — хорошо известная для кардиологов и гастроэнтерологов проблема. Ввиду относительной редкости массивных кровотечений проблема может показаться не столь актуальной. Однако если учесть общее число больных, получающих дезагреганты, стремление к более активному применению современных препаратов, число их сочетаний, становится ясным, что эта проблема требует дальнейшего тщательного и внимательного изучения. Более широкое распространение применения чрескожных коронарных вмешательств несет повышение риска ЖКК. Частое параллельное применение у пожилых больных НПВС также может увеличивать риск осложнений. Результаты популяционных исследований, выполненных в Дании (Hallas J, et al, 2006), свидетельствуют о повышении риска кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных, принимающих низкие дозы аспирина — в 1,8 раза, принимающих клопидогрел — в 1,1 раза, дипиридамол — в 1,9 раза,

на фоне лечения антагонистами витамина К — в 1,8 раза. Для двойной АТТ характерны еще более высокие показатели относительного риска (ОР) кровотечения. Сочетание аспирина и клопидогрела увеличивало ОР до 7,4, антикоагулянтов непрямого действия с аспирином — до 5,3 раз, аспирина и дипиридамола — до 2,3 раза. Эти данные свидетельствуют о возросшей агрессивности современной АТТ. Авторы отметили четырехкратный рост числа больных, получающих двойную АТТ в 2001–2004 гг. по сравнению с 1995–2000 гг. Для монотерапии клопидогрелом характерен наименьший риск ЖКК (Hallas J, et al, 2006).

Пациентов, которым назначают двойную АТТ, следует информировать в достаточной мере о риске кровотечений и их начальных признаках.

Лечение больных ИБС в сочетании с нарушениями кроветворения требует от кардиологов и гематологов знания принципов лечения сопутствующей патологии, повышенного внимания в отношении оценки стадийности процесса, знаний возрастной физиологии и особенностей фармакотерапии данной болезни; выбор длительной терапии должен проходить с учетом повышенного риска возможных острых осложнений.

Специализация врачей-терапевтов неизбежно сопровождается расхождением в трактовке различных проблем диагностики, оценки стадийности заболеваний и возможностей лечения у специалистов разных направлений терапии внутренних болезней. Кардиология и гематология внешне выглядят достаточно отдаленными направлениями. Однако, новые представления о механизмах атеросклероза, развитие гематологии, растущее количество больных со смешанной патологией, требуют пристального внимания специалистов к достижениям в смежных специальностях.

Поступила 04/05–2008