

АТЕРОТРОМБОЗ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И РЕАЛЬНО ПРОВОДИМАЯ ТЕРАПИЯ

Е.П. Панченко

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий

Понятие атеротромбоза сформировалось в конце прошлого века, когда было получено достаточно доказательств тому, что атеросклероз, лежащий в основе развития атеросклеротической бляшки, и тромбообразование на поврежденной её поверхности тесно связаны друг с другом. Морфологически атеротромбоз характеризуется наличием разрыва, трещины или эрозии на поверхности атеросклеротической бляшки, которые «прикрыты» тромбом различных размеров, от пристеночного до полностью окклюзирующего просвет артерии.

Клинические проявления атеротромбоза зависят от локализации атеромы и размеров тромба. При поражении брахиоцефальных артерий клинические проявления соответствуют нарушению мозгового кровообращения различной степени выраженности, при коронарной локализации атеротромбоза – проявлениям ишемической болезни сердца – от стабильных форм до острых коронарных синдромов (ОКС), при локализации процесса в артериях, кровоснабжающих нижние конечности, – симптомам перемежающейся хромоты (ПХ).

Атеротромбоз – не только генерализованное, но и постоянно прогрессирующее заболевание. Стабильные формы его проявлений (например, стенокардия напряжения или перемежающаяся хромота) связаны с увеличением размеров атеросклеротической бляшки, постепенно суживающей просвет артерии. Пока сохранены покрышка и монослой эндотелия, покрывающие атеросклеротическую бляшку, проявления атеротромбоза носят стабильный характер, однако, при появлении трещины или разрыва фиброзной покрышки дефект «прикрывается» тромбом, состоящим из тромбоцитов и сети фибрина, заполненной эритроцитами. Появление на поверхности атеромы тромба,

размеры которого могут то увеличиваться, то уменьшаться, создаёт условия для нестабильности кровообращения органа. При драматическом нарастании тромба развивается окклюзия артерии, что может завершиться развитием инфаркта миокарда, ишемического инсульта, гангрены нижней конечности.

Установлено, что тромбообразование является причиной не только острых состояний, но и прогрессирования заболевания. Об этом свидетельствует факт обнаружения фибрина и скопления тромбоцитов в самой атероме. Считается, что появление микротрещин и других повреждений монослоя эндотелия сопровождается образованием первичной «тромбоцитарной пробки» и фибрина, предназначенных для прикрытия образовавшегося дефекта впредь до разрастания соединительной ткани.

Говоря о механизмах развития атеротромбоза, следует упомянуть и возможную микроэмболизацию микроциркуляторного русла фрагментами «тромбоцитарной пробки», разрушающейся потоком крови в артерии. Микроэмболы образуются в период «активной» бляшки на протяжении дней, недель и даже месяцев и могут приводить к обструкции микрососудов миокарда, мозга, периферических тканей. Причиной микроэмболизации могут быть также кристаллы холестерина и прочие мелкие фрагменты, выкрашивающиеся из атеросклеротических бляшек. Полагают, что микроэмболизация может быть причиной развития сердечной недостаточности, сосудистой деменции.

Морфологические и экспериментальные исследования позволили выделить признаки, характерные для стабильной и нестабильной атеросклеротической бляшек. Стабильная бляшка характеризуется прочной фиброзной покрыш-

кой, укрепленной коллагеном и другими компонентами экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). В ней содержится большое количество гладкомышечных клеток (ГМК), поддерживающих ЭЦМ и фиброзную покрывку. Напротив, у нестабильной бляшки имеется тонкая фиброзная покрывка, её коллагеновый матрикс фрагментирован. В ней снижено количество ГМК, имеется большое липидное ядро, нагруженное пенными клетками. В нестабильной бляшке имеется высокая концентрация клеток воспаления, которые выделяют цитокины, уменьшающие синтез коллагена и способствующие апоптозу гладкомышечных клеток. Из мембран клеток, подвергнутых апоптозу, освобождается тканевый фактор (ТФ), который «запускает» каскад коагуляции, что приводит к фибринообразованию.

В развитии атеротромбоза выделяют три ключевых взаимосвязанных механизма: разрушение покрывки бляшки, воспалительные реакции и активацию тромбоцитов и каскада коагуляции. Как известно, рост атеросклеротической бляшки начинается с накопления липидов в местах разветвлений сосудов, в наибольшей степени подвергаемых напряжению сдвига. Это происходит за счёт того, что макрофаги захватывают липиды и внедряются в интиму сосудов. Связыванию и внедрению макрофагов в интиму способствуют адгезивные молекулы и воспалительные цитокины, а также ферменты из семейства матриксных металлопротеиназ. Адгезивные молекулы участвуют во взаимодействии моноцитов с сосудистой стенкой, а цитокины и матриксные металлопротеиназы облегчают их проникновение в стенку сосуда.

В ответ на проникновение липидов и повреждение эндотелия тромбоциты, ГМК и лимфоциты выделяют цитокины, которые в свою очередь стимулируют большинство клеток к образованию матриксных металлопротеиназ. Матриксная металлопротеиназа-9 вызывает деграцию ЭЦМ, что облегчает проникновение моноцитов через эндотелий и их накопление, а также создаёт возможности для усиленной миграции ГМК и активации тромбоцитов и каскада коагуляции.

Тромбообразование на поверхности поврежденной атеромы происходит за счёт активации

тромбоцитов и каскада коагуляции. Оба процесса происходят одновременно, и мембрана тромбоцитов служит фосфолипидной поверхностью, на которой происходит активация каскада. По современным представлениям активация тромбоцитов начинается с их адгезии (приклеивания) к поврежденному деэндотелизированному участку сосуда, затем происходит их агрегация (склеивание) с формированием, т.н. первичных тромбоцитарных «пробок». Тромбоцитарные тромбы непрочные и легко «размываются» потоком крови и могут быть причиной микрососудистой обструкции.

Активация каскада коагуляции связана с экспозицией на поверхности атеромы тканевого фактора, содержащегося, наряду с холестерином и его эфирами, в макрофагах атеросклеротической бляшки. Вследствие активации каскада коагуляции образуется тромбин – ключевой фермент свёртывания крови.

Тромбин является многофункциональным ферментом. Он способствует превращению фибриногена в фибрин, является мощнейшим индуктором агрегации тромбоцитов. Тромбин активирует реакции, усиливающие тромбообразование, а после его связывания с тромбомодулином на неповрежденном эндотелии активируется противосвёртывающая система. Известны ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином, а также способность тромбина влиять на сосудистый тонус, пролиферацию гладкомышечных клеток и синтез коллагена и тем самым участвовать в процессах репарации тканей.

В связи с вышесказанным препараты, ингибирующие функцию тромбоцитов и каскад коагуляции, представляются теоретически обоснованными для профилактики и лечения всех проявлений атеротромбоза.

Эпидемиология атеротромбоза. Различные проявления атеротромбоза являются основной причиной смерти населения, по данным ВОЗ среди 55 694 000 человек, умерших на планете в 2000 году на атеротромбоз пришлось 28,7%, инфекционные и паразитарные болезни – 17,8%, онкозаболевания – 12,6%, травмы – 9,1%, заболевания лёгких – 6%, СПИД – 5,1%.

Коварство атеротромбоза заключается в системности поражения. Большой, перенесший ате-

ротромботический эпизод, имеет повышенный риск повторного события в том же или другом сосудистом бассейне. Поэтому, терапия, направленная на лечение конкретного атеротромботического эпизода, одновременно оказывает и профилактическое воздействие в отношении возможных последующих событий.

Имеются сведения, что среди перенёсших инфаркт миокарда, инсульт или страдающих перемежающейся хромотой до 26% больных имеют проявления атеротромботического поражения более чем в одном сосудистом бассейне [1]. В России, по данным эпидемиологического исследования AGATHA [2], аналогичный показатель составляет 36%, а по данным регистра REACH около 21%.

Больные, страдающие перемежающейся хромотой атеросклеротического генеза, имеют высокий риск атеротромботических осложнений. Как правило, данной категории больных уделяется мало внимания, что связано с отсутствием у большинства из них симптомов стенокардии из-за ограничения в подвижности. Тем не менее, большинство из них погибает от сосудистых катастроф. Как показали наши данные [3], пятилетняя выживаемость таких больных составляет только 70%. При этом 26% больных за это время переносят тромботические эпизоды, половина из которых заканчивается фатально.

Факторы риска атеротромбоза. О факторах риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний хорошо известно, к ним относят артериальную гипертензию, гиперлипидемию, ожирение, курение, сахарный диабет, мужской пол, возраст, семейный анамнез, малоподвижный образ жизни, наличие мерцательной аритмии.

В январе 2006 года были опубликованы первые результаты международного регистра REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), посвящённого оценке классических сердечно-сосудистых факторов риска у больных со «стабильными» проявлениями атеротромбоза и реально проводимой терапии, улучшающей, с точки зрения медицины доказательств, исходы больных [4].

За последние несколько десятилетий, регистр REACH оказался единственным, отследившим судьбу пациентов со стабильными проявлениями

атеротромбоза различной локализации и лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Регистр REACH охватил множество регионов, включая страны Северной и Латинской Америки, Западной и Восточной Европы, Ближнего Востока, Азии и Австралии. Всего в регистр REACH было включено почти 68 тысяч человек из 44 стран. В регистр REACH включали больных 45 лет и старше, имеющих, по меньшей мере, одно из трёх «стабильных» проявлений атеротромбоза: ишемическую болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярную болезнь (ЦВБ) или атеросклероз периферических артерий (АПА). Кроме того, в регистр включали пациентов с наличием не менее трёх факторов риска. В регистре учитывали следующие события: смерть с уточнением причины, инфаркты, инсульты, появление ПХ или её усугубление, а также имевшие место госпитализации по поводу острых эпизодов в артериальном русле, усугубления ХСН, геморрагических осложнений. Также учитывались перенесённые хирургические и чрескожные вмешательства на артериях.

За период с декабря 2003 по август 2004 года в регистре оказалось 67888 человек, соответствующих критериям включения, из которых 999 являлись жителями России. Анализ российской популяции выявил, что средний возраст составил $61,8 \pm 8,6$ лет, а мужчин было 72,4%. Среди классических, т.н. корригируемых ФР, наиболее частыми были АГ (82,2%) и ГХС (52,5%). Частота сахарного диабета в обследованной популяции РФ отмечалась реже, чем во всём регистре: 18,8% против 44,3%. Ситуация с курением в нашей стране представляется крайне неблагоприятной, 29,6% больных курили когда-либо, а 24,9% продолжали курить на момент включения в регистр. Избыточную массу тела (ИМТ 25 – <30) имели 45,9%, а ожирение 31,49% больных, включённых в регистр в нашей стране. Чаще всего ожирение встречалось в Северной Америке (51,5%) и Западной Европе (50,3%), минимальная частота ожирения отмечалась в Японии и Азии, соответственно 8,8 и 17,9%.

В последние годы появились и новые кандидаты на звание факторов риска атеротромбоза – показатели, ассоциирующиеся с риском сердечно-сосудистых заболеваний. К ним относят гипер-

гомоцистеинемию, фибриноген, С-реактивный белок, ингибитор тканевого активатора плазминогена, величину лодыжечно-плечевого индекса, толщину слоя интима/медиа, а также ряд генетических факторов. Кроме того, любой перенесённый атеротромботический эпизод (ОКС, инсульт, транзиторная ишемическая атака) также являются фактором риска последующих эпизодов.

Важно не только знать о факторах риска, но и своевременно их выявлять и мониторировать на фоне проводимых вмешательств. Агрессивная модификация факторов риска у больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний позволяет снизить риск повторных эпизодов.

Современные представления о механизмах развития атеротромбоза указывают на важную роль препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов и каскад коагуляции, в профилактике и лечении проявлений атеротромбоза. Лечение и профилактика атеротромбоза не ограничиваются лишь антитромботическими препаратами, и должны, предусматривать использование статинов, ингибиторов АПФ, гипотензивных, антиангинальных и гипогликемических средств.

Данные регистра REACH выявили что, частота назначения препаратов, улучшающих исходы больных атеротромбозом, в нашей стране оказалась явно недостаточной, так аспирин получали 81% больных, статины – 53,4%, ингибиторы АПФ – 70%, β -адреноблокаторы – 72,7% больных.

При анализе частоты назначения препаратов в зависимости от основного заболевания, послу-

жившего критерием включения в регистр в РФ, оказалось, что у пациентов ИБС, ЦВБ и АПА имеются существенные различия в частоте назначения основных лекарственных препаратов (см. таблицу).

Как видно из представленных в таблице данных реже всего аспирин, статины и ингибиторы АПФ назначались у больных с ЦВБ. Примерно одна четверть больных с ЦВБ не получала аспирина, а более 60% больных были лишены статинов. Данная ситуация нуждается в безусловной коррекции, тем более, что на 214 больных, страдающих цереброваскулярной патологией к моменту включения в регистр уже приходилось 164 инсульта и 71 проходящее нарушение мозгового кровообращения, т.е. практически все они нуждались во вторичной профилактике ишемических эпизодов.

Недостаточное назначение вышеупомянутых препаратов отмечается и в группе больных с АПА. Данный контингент больных часто остаётся без должного внимания, так как традиционно в нашей стране их лечат хирурги, используя инвазивное лечение и препараты, уменьшающие симптомы перемежающей хромоты, хотя основными исходами данной категории больных являются инфаркты и инсульты, а не развитие гангрены конечности. По данным первого года наблюдения за всеми пациентами с АПА, включёнными во всемирный регистр REACH, каждый пятый перенёс инфаркт миокарда, инсульт, госпитализацию или умер от сердечно-сосудистого эпизода [6].

Таблица

Частота назначения препаратов, влияющих на исходы сердечно-сосудистых заболеваний в РФ, в зависимости от бассейна поражения

Препараты	Ишемическая болезнь сердца n=843 (% больных)	Цереброваскулярная болезнь n=214 (% больных)	Атеросклероз периферических артерий n=136 (% больных)
Аспирин	84,2	72,4	75,7
Статины	58,0	34,6	43,4
Ингибиторы АПФ	72,8	70,6	47,8
β -адреноблокаторы	79,0	57,5	47,1

Средняя суммарная частота сердечно-сосудистой смерти, нефатальных инфарктов и инсультов за 1 год в РФ оказалась выше, чем в регистре в целом: 5,54% против 4,8%. Частота нефатального ИМ за 12 месяцев наблюдения составила 1,45%, нефатального инсульта 2,81%, сердечно-сосудистой смерти 1,43%. Анализ структуры конечных точек в РФ показал, что львиную долю среди них составляет ишемический инсульт, частота которого составила 2,81% против 1,9% во всём регистре. Нельзя исключить, что более частое развитие инсультов было связано с меньшей частотой использования аспирина, статинов, ингибиторов АПФ – препаратов улучшающих исходы у данной группы больных. Данные всего регистра продемонстрировали взаимосвязь между недостижени-

ем целевых значений основных факторов риска и числом неблагоприятных исходов. Врач, должен не только назначить нужное лекарство, но и оценить его действие, добиваясь достижения целевых значений артериального давления, холестерина, гликемии, больные должны отказываться от курения и снижать массу тела.

В заключении следует подчеркнуть, что атеротромбоз является генерализованным и постоянно прогрессирующим заболеванием. Анализ результатов регистра REACH обозначил проблему недостаточного лечения больных со стабильными проявлениями атеротромбоза и определил необходимость объединения врачей различных специальностей, занимающихся сосудистой патологией, в борьбе с этим грозным недугом.

Литература

1. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348:1329-1339.
2. Комаров А.Л. и соавт. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования AGATHA. *Кардиология* 2004; № 11: 97-102.
3. Komarov A., Dobrovolsky A., Karpov Yu., et al. D-Dimer and platelet aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur Hear J* 2002; 23: 1309-1316.
4. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M., et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*; 2006; 295: 180-189.
5. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W.F., et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients with Atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197-1206.
6. Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). *Кардиология* 2008; №2: 17-24.