

Острый инфаркт миокарда у больного с тяжелой формой гемофилии А и терминальной стадией хронической почечной недостаточности

Б.В. Шагдурова, Л.М. Кудрявцева, И.А. Тенцова, В.М. Атопков, А.А. Шевелев, С.В. Модел, Г.М. Галстян, Л.М. Тангиева, Л.С. Бирюкова
Гематологический научный центр РАМН, г. Москва

Acute myocardial infarction in a patient with severe hemophilia A and terminal stage of chronic renal failure

B.V. Shagdurova, L.M. Kudriavtseva, I.A. Tentsova, V.M. Atopkov, A.A. Shevelev, S.V. Model, G.M. Galstian, L.M. Tangieva, L.S. Birukova

Ключевые слова: гемофилия, хроническая почечная недостаточность, программный гемодиализ, острый инфаркт миокарда.

Гемофилия А – связанное с полом генетическое нарушение, выражающееся в дефиците плазменного фактора VIII. Основным клиническим проявлением является патологическая кровоточивость. Течение заболевания сопровождается кровоизлияниями в суставы, мышцы, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта или мочеполовой системы, центральную нервную систему и пр. В зависимости от локализации кровотечения для поддержания уровня фактора VIII в плазме от 20 до 100% проводится гемостатическая терапия (криопреципитат, концентрат фактора VIII, рекомбинантный фактор VIII) [1]. Успешное применение высокоэффективных гемостатических препаратов позволило не только значительно увеличить продолжительность жизни этих больных, но и осуществлять такие агрессивные хирургические методы, как эндопротезирование суставов, операции на открытом сердце, трансплантацию почки и прочие. Поражению различных органов и систем способствуют осложнения трансфузионной терапии, повторные кровопотери, развитие сопутствующих заболеваний [1, 3, 5, 7, 10, 12].

Течение тяжелых форм гемофилии в ряде случаев осложняется развитием почечных кровотечений. Имеются единичные сообщения об исследовании функции почек и состоянии местного гемостаза при наличии гематурии [2]. У больных гемофилией выявляются такие нефрологические нарушения, как папиллярный некроз, гидронефроз, обструктивная уропатия [11].

В связи с массивной трансфузионной нагрузкой имеется высокий риск инфицирования вирусами, в том числе гепатитов В и С (более 90% больных) [1]. Контаминация вирусом приводит к поражению печени, почек, сердца и других органов. Гломерулонефрит, ассоциированный с инфицированием вирусом гепатита С, чаще всего представлен мембранозной фор-

мой с криоглобулинемией. Другие гистологические варианты встречаются реже [11]. Сведения о развитии хронической почечной недостаточности у больных гемофилией скудны, еще более редки описания клинических наблюдений проведения заместительной почечной терапии.

Более 4 лет под нашим наблюдением находится **больной С.**, 62 лет, страдающий тяжелой формой гемофилии А (содержание фактора VIII около 1%) с преимущественным поражением суставов (локтевых, плечевых, коленных). В 1996 году у больного впервые был выявлен вирусный гепатит С. С этого же периода отмечалась протеинурия (4–5 г/сут), артериальная гипертензия, никтурия. Обследование и лечение по поводу заболевания почек не проводилось.

Больной поступил в ГНЦ РАМН в декабре 1998 г. в связи с травмой правого плечевого сустава, гематомой правой подлопаточной области, развитием гидроторакса и правосторонней субтотальной пневмонии. При поступлении отмечалась одышка, боли в грудной клетке, субфебрильная лихорадка, пастозность лица, голеней и стоп, артериальная гипертензия до 170/100 мм рт. ст. На ЭКГ: синусовый ритм, умеренная гипертрофия левого желудочка, диффузные изменения в миокарде.

Суточный диурез около 2 литров. В общем анализе мочи: удельный вес 1010, протеинурия до 18,7 г/л. В биохимическом анализе крови: содержание креатинина в плазме 0,3 ммоль/л, мочевины 11 ммоль/л, мочевая кислота 0,64 ммоль/л, общий белок 59 г/л, альбумин 29 г/л. Уровень фактора VIII в плазме крови менее 1%.

Проводилась заместительная гемостатическая терапия (криопреципитат 5 доз) в течение 3 суток. Неоднократно выполнялась пункция правой плевральной полости с удалением 600–800 мл экссудата. Антибиотическая терапия включала роцефин, гентамицин в терапевтических дозах. В связи с оте-

Адрес для переписки: 125167 г. Москва, Новозыковский проезд, д. 4а. Гематологический научный центр, отделение интенсивной терапии почечной недостаточности и гемодиализа
Телефон: 213-24-68. Шагдурова Баирма Владимировна



Рис. 1. Положение верхней конечности во время гемодиализа

ками применялся фуросемид (40–80 мг/сут). По поводу выявленной гиперурикемии был назначен аллопуринол 600 мг/сут. На фоне гемостатической терапии гематома регрессировала. Антибиотическая терапия способствовала обратному развитию поражения легких. Однако состояние больного ухудшалось, прогрессировала почечная недостаточность, потребовавшая проведения гемодиализа (гипергидратация +8 кг; содержание мочевины в плазме 19,7 ммоль/л, креатинина 0,66 ммоль/л, калия 6,15 ммоль/л; метаболический ацидоз с дефицитом оснований – 9 ммоль/л).

С целью создания постоянного сосудистого доступа для гемодиализа была сформирована артериовенозная фистула в области нижней трети правого предплечья. Наличие контрактур в локтевых суставах создавало трудности в выборе позиции, в связи с чем конечности придавалось вынужденное положение, которое в дальнейшем использовалось и во время гемодиализа (рис. 1). Перед операцией с профилактической целью проводилась трансфузия 10 доз криопреципитата. Во время операции выраженной кровоточивости не наблюдалось. Рана зажила первичным натяжением. По данным Эхо-КГ: гипертрофия левого желудочка смешанного, преимущественно эксцентрического типа. Нерезкое снижение общей сократительной способности миокарда (коротко – осевые размеры левого желудочка 44–63 см). Фиброзные изменения митральных створок с регургитацией II степени. После формирования артериовенозной фистулы при контрольном исследовании через 1 месяц ухудшения кардиогемодинамических показателей не отмечалось. Функция артериовенозной фистулы до настоящего времени удовлетворительная.

Программа гемодиализа 3 раза в неделю в течение 4 часов с индексом Готча 1,2 за процедуру. Прибавка веса в междиализные дни в пределах 3,5 кг. «Сухой» вес 53,500 кг. За время наблюдения потеря мышечной массы составила около 4 кг. Питание несбалансированное, злоупотребляет алкоголем, курит. Анемия корректируется введением препарата рекомбинантного эритропоэтина (эпрекс, рекормон, эритрогим) 6000 МЕ в неделю, при необходимости применяются препараты железа. Проводимая медикаментозная терапия включает: карбонат кальция 10 г/сут, активный метаболит витамина Д₃ 0,25 мкг 3 раза в неделю, ранитидин 150 мг/сут, витамины группы В.

Данные лабораторных показателей в течение периода наблюдения за больным представлены в табл. 1.

Антикоагуляция во время гемодиализа осуществляется болюсным введением гепарина в дозе 5000 ЕД. В табл. 2 приведены данные о динамике показателей коагулограммы до и после процедуры гемодиализа.

Таблица 1
Динамика основных лабораторных показателей больного С.

Показатель, единицы измерения	Декабрь 1999 г.	Декабрь 2000 г.	Декабрь 2001 г.	Октябрь 2002 г.
Гемоглобин, г/л	84	105	108	131
Гематокрит	0,27	0,31	0,29	0,32
Эритроциты, 10 ¹² /л	2,76	3,72	3,0	4,65
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	328	314	359	265
Общий белок, г/л	59	70	79	73
Альбумины, г/л	29	35	43	41
Креатинин, ммоль/л	0,59	0,79	0,6	0,5
Мочевина, ммоль/л	9,0	17,6	11,0	19,0
К ⁺ , ммоль/л	5,3	5,5	5,0	5,1
Na ⁺ , ммоль/л	148,0	143,8	146,0	142,0
Са ²⁺ , ммоль/л	2,2	2,5	2,7	2,7
Фосфор, ммоль/л	2,8	2,7	1,2	1,6
Fe ²⁺ , ммоль/л	28,4	27	12	16
Трансферрин, г/л	2,5	2,4	2,5	2,4
ЩФ*, ед./л	664	127	140	149
АлАТ*, ед./л	20	18	16	17
АсАТ*, ед./л	18	16	18	11

* ЩФ – щелочная фосфатаза; АлАТ – аланиновая аминотрансфераза; АсАТ – аспарагиновая аминотрансфераза.

Таблица 2
Динамика показателей коагулограммы больного С. до и после гемодиализа

Показатель	Норма	До гемодиализа	После гемодиализа
Время свертывания крови, мин	5–10	16	14
АЧТВ, с	31	52	43
Протромбиновый индекс, %	85–110	82	84
Тромбиновое время, с	15	18	16
Фибриноген, г/л	2–4	4,4	5,4
Этаноловый тест	отр.	пол.	пол.
Антитромбин III, %	80–120	96	88
XII-зависимый фибринолиз, мин	4–12	45	45
Фактор VIII, %	50–200	1,2	1,1
Агрегация тромбоцитов, % с АДФ	60–70	13	13
с ристомацином	55–80	23	23

Как видно из данных, приведенных в табл. 2, существенного усугубления гипокоагуляции в процессе гемодиализа не отмечается, кроме того, выявляется недостоверное повышение концентрации фибриногена и протромбинового индекса, обусловленное гемоконцентрацией на фоне ультрафильтрации.

Периодически больному амбулаторно проводится заместительная терапия криопреципитатом, доза которого зависит от выраженности кровотечения и его локализации. Общее количество трансфузий в год составляет в среднем 10–12 раз. Основными показаниями для трансфузии служат: носовые кровотечения, кровоизлияния в суставы (локтевые, плечевые, коленные), в мышцы. Средняя частота госпитализаций 1–2 раза в год. Причинами госпитализаций являлись: пневмония (1998 г., 1999 г.), забрюшинная гематома (2000 г.), кровотечение из десны после удаления зуба (2001 г.). Следует отметить, что частота трансфузий и госпитализаций не превышает таковое у больных с данной формой заболевания и нормальной функцией почек.

Артериальное давление в пределах 130/90 мм рт. ст. кон-

тролируется ультрафильтрацией, дополнительная гипотензивная терапия не проводится.

С февраля 2000 г. стали возникать эпизоды гиперкалиемии, сопровождающиеся брадикардией.

09.04.2002 на очередной гемодиализ больной был доставлен бригадой скорой помощи с жалобами на выраженную слабость, боли в области сердца давящего характера, тошноту. При осмотре обращала внимание на себя резкая синусовая брадикардия (26 ударов в минуту), артериальная гипотония (90/60 мм рт. ст.). При биохимическом исследовании крови гиперкалиемия (8,4 ммоль/л) с ЭКГ-признаками токсического воздействия калия на миокард.

Проведен гемодиализ, после которого уровень калия в плазме снизился до 5,6 ммоль/л. На контрольной ЭКГ: брадикардия сменилась тахисистолией (мерцание – трепетание предсердий) с дефицитом пульса 10–13 в минуту. Учитывая тяжесть состояния, обусловленную сердечной недостаточностью, больной был госпитализирован. Для коррекции аритмии назначена терапия кордароном 400 мг/сутки перорально под контролем пульса и ЭКГ. За время пребывания в стационаре неоднократно возникали эпизоды нарушения сердечного ритма, при этом выявлялась гиперкалиемия 7,8–8,2 ммоль/л, не связанная с избыточным поступлением калия с пищей или медикаментозным лечением. Больной нуждался в проведении экстренного гемодиализа и наблюдении в условиях палаты интенсивной терапии.

19.04.02 на фоне стабильной гемодинамики и нормальном уровне электролитов в плазме возникли нарушения сердечного ритма в виде брадикардии до 15 ударов в минуту с переходом в асистолию (рис. 2), в связи с чем проводились реанимационные мероприятия в течение 15 минут. После восстановления сердечной деятельности был установлен транспищеводный кардиостимулятор, который функционировал в режиме «по требованию». На 3-и сутки после установки чреспищеводного кардиостимулятора у больного – собственный ритм: пароксизмальная тахикардия атриовентрикулярного узла. Система наружной транспищеводной электрической стимуляции сердца была отключена. При удалении транспищеводного кардиостимулятора возникла гематома в области шеи. На фоне лечения криопреципитатом (5 доз/сут), антигемофильным фактором VIII (1000–2000 Ед/сут) уровень фактора VIII повышался до 118%. Гематома регрессировала.

По данным ЭКГ-контроля на 5-е сутки выявлены изменения реполяризации, которые не позволяли исключить острое субэндокардиальное повреждение переднебоковой зоны миокарда

левого желудочка, и не исключался риск возникновения повторных нарушений ритма. Возник вопрос о проведении постоянной электрической стимуляции сердца. От выполнения имплантации кардиостимулятора было решено воздержаться, из-за высоких (более 10–12 вольт) электрических порогов возбуждения миокарда, по-видимому обусловленных фиброзно-дистрофическими изменениями уремической кардиомиопатии и клиническими проявлениями гиперкалиемии. Для поддержания стабильно нормального показателя калия в пределах 5,0 ммоль/л ежедневно проводился гемодиализ в течение 4 часов. При дальнейшем наблюдении в течение 10 суток эпизодов нарушения ритма не отмечалось. По данным контрольных ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 95 ударов в минуту, признаков острой очаговой патологии не выявлялось (рис. 3).

05.05.02 у больного вновь возникла выраженная слабость, интенсивные боли за грудиной ноющего характера без иррадиации и не купирующиеся приемом нитроглицерина в течение часа. АД 80/60 мм рт. ст., ЧСС 100 в мин. На ЭКГ выявлены признаки острого повреждения миокарда задней стенки левого желудочка (подъем ST в III отведении и в AVF, отрицательный зубец T в V₂–V₆, неполная блокада правой ножки пучка Гиса), замедление внутрисердечной проводимости (рис. 4). На Эхо-КГ: выявлена гиперэхогенная субэндокардиальная зона 35×9 мм с внутренними гипоэхогенными участками до 5 мм в области нижнесептального и передневерхушечного сегмента левого желудочка (вероятно, геморрагическое пропитывание), гипокинез переднего и среднего сегмента межжелудочковой перегородки, снижение общей сократительной способности миокарда, сохранялась митральная регургитация I–II степени.

Больному была начата постоянная инфузионная терапия нитратами (нитроглицерин 20 мг/сут), гепарином (20 тысяч ЕД/сут), трансфузии криопреципитата 5 доз в течение 4 дней под контролем показателей коагулограммы (табл. 3), продолжалось заместительное лечение программным гемодиализом.

На фоне проводимой терапии состояние больного улучшилось. По данным ежедневных регистраций ЭКГ отмечалась регрессия признаков острого повреждения миокарда в задне-перегородочной области (рис. 5). Осложнений инфаркта миокарда не отмечалось.

Больной выписан из клиники на 35-е сутки после перенесенного острого инфаркта миокарда. В настоящее время больному амбулаторно продолжается программный гемодиализ. Состояние относительно удовлетворительное.

При контрольной Эхо-КГ через 1,5 месяца после перенесенного инфаркта миокарда на месте субэндокардиального

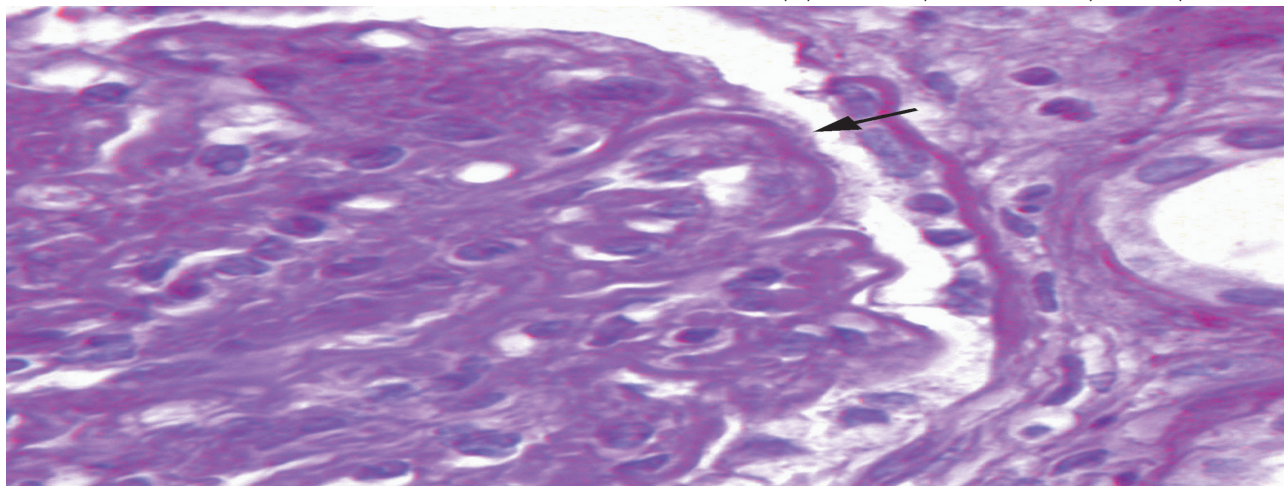


Рис. 2. ЭКГ больного С. Проявления синдрома слабости синусного узла

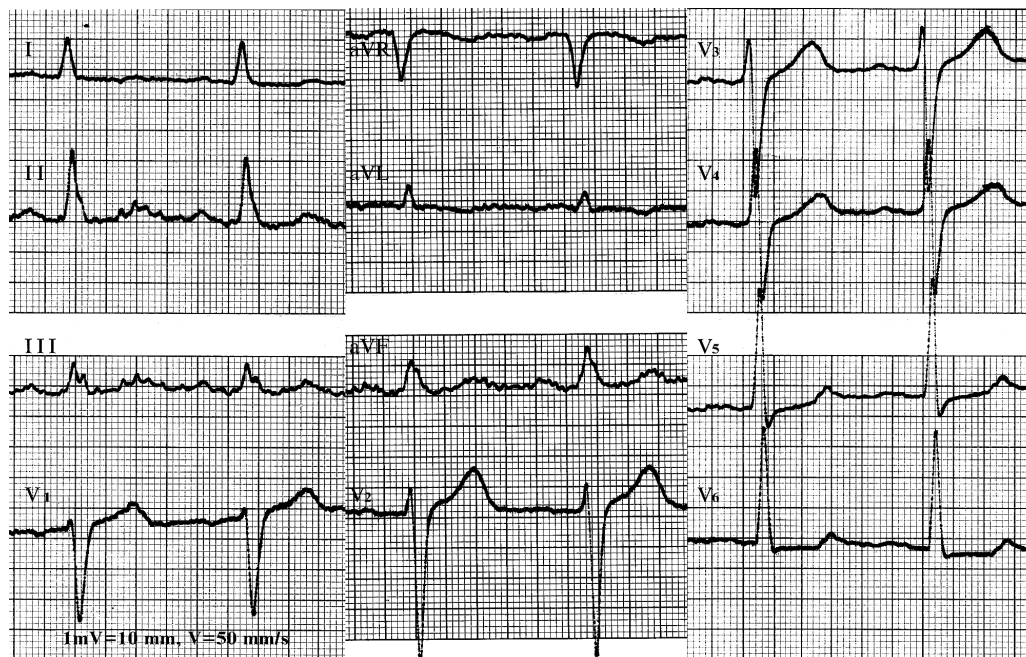


Рис. 3. ЭКГ больного С. Исходное состояние (до развития острого инфаркта миокарда)

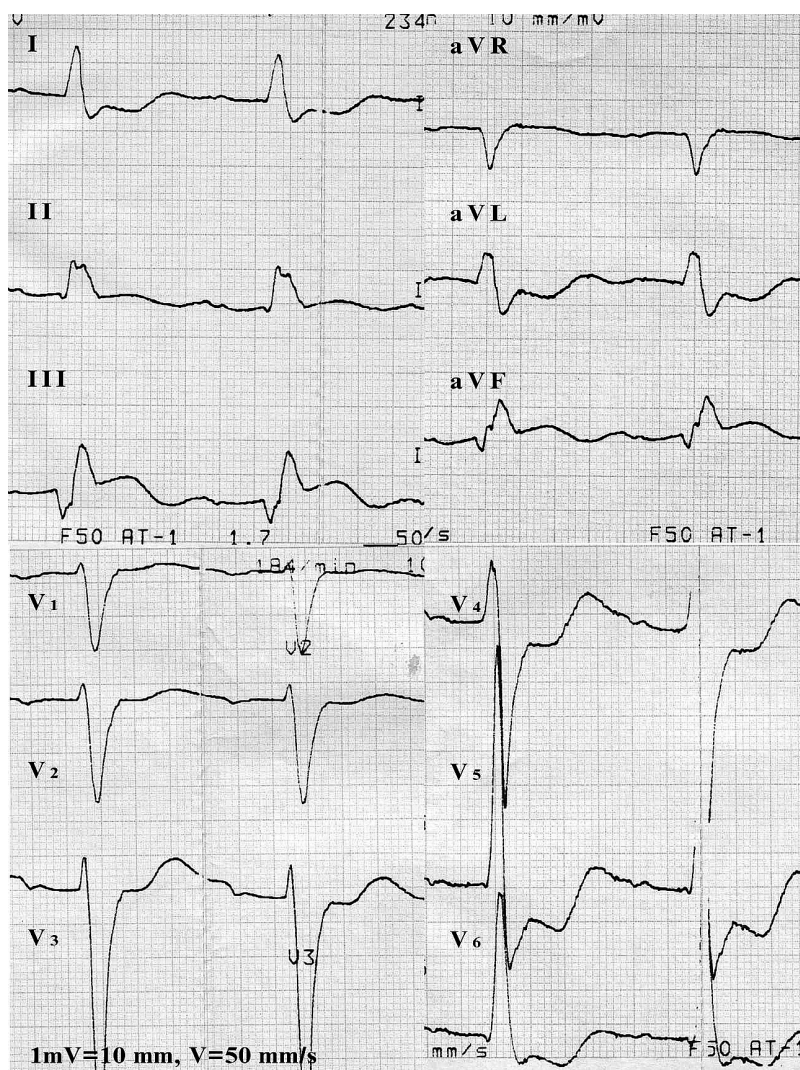


Рис. 4. ЭКГ больного С. Острый инфаркт миокарда

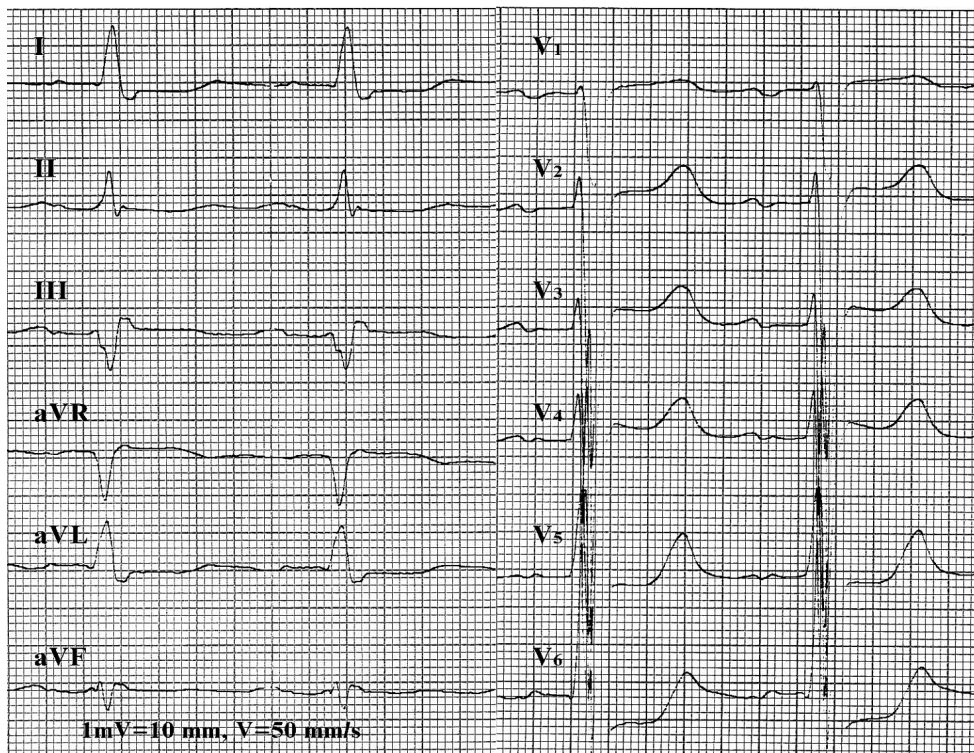


Рис. 5. ЭКГ больного С. Окончание острого периода инфаркта миокарда

Показатели коагулограммы больного С. на фоне введения гепарина и заместительной терапии криопреципитатом

Показатель	Норма	Результат		
		06.05.02	07.05.02	08.05.02
Время свертывания крови, мин	5-10	22	14	11
АЧТВ, с		85 (31)*	43 (33)*	46 (31)*
Протромбиновый индекс, %	85-110	86	82	100
Тромбиновое время, с	15	200	16	17
Фибриноген, г/л	2-4	4,7	5,4	6,5
Этаноловый тест	отр.	пол.	пол.	пол.
Антипротромбин III, %	80-120	120	88	98
XII-зависимый фибринолиз, мин	4-12	45	45	38
Фактор VIII, %	50-200	28	116	73

* В скобках указано контрольное АЧТВ.

септального очага со стороны полости левого желудочка на протяжении 3,5 см отмечается узурация межжелудочковой перегородки глубиной до 6 мм (рис. 6).

В течение последних 12 месяцев наблюдения повторения эпизодов брадикардии не отмечалось.

Обсуждение

У больных с врожденными коагулопатиями возникает потребность в частых трансфузиях, что повышает риск изоиммунизации и инфицирования вирусами гепатитов. В данном случае у больного была контаминация вирусным гепатитом С, которая привела к гломерулонефриту и хронической почечной недостаточности.

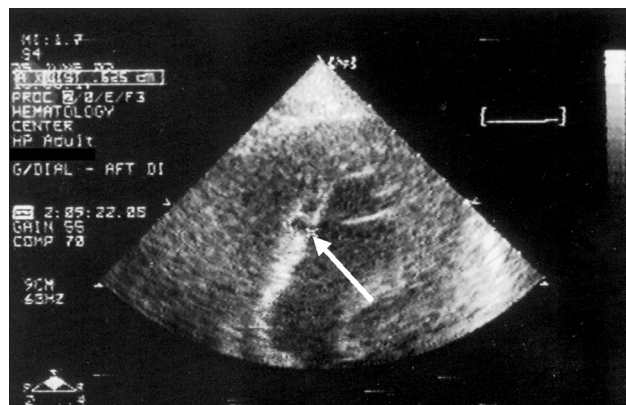


Рис. 6. Эхокардиограмма больного С. через 1,5 мес. после перенесенного острого инфаркта миокарда (стрелкой указана глубокая узурация межжелудочковой перегородки со стороны левого желудочка; выше - гипозоногенный участок возможного миолиза в миокарде межжелудочковой перегородки)

Течение нефропатии усугубилось приемом нефротоксических препаратов (гентамицин, аллопуринол), что привело к прогрессированию почечной недостаточности, потребовавшему применения заместительной терапии программным гемодиализом.

Описание случаев применения заместительной почечной терапии у больных с врожденными коагулопатиями в литературе единичны. Y. Endo, S. Mamiya и соавт. (1984 г.) приводят клиническое наблюдение развития хронической почечной недостаточности у больных с гемофилией А и особенности заместительного лечения гемодиализом [4]. Edward D. Gomperts и соавт. представили клинический случай выполнения трансплантации почки, указали послеоперационные

осложнения, связанные с массивной забрюшинной гематомой и тампонадой мочевого пузыря, и предложили тактику их лечения [5]. В работах отечественных авторов подобных наблюдений мы не встречали.

Возникновение острого инфаркта миокарда у больных с врожденной коагулопатией является редким случаем. Как известно, имеется много предрасполагающих факторов риска для возникновения ишемической болезни сердца. Риск возникновения инфаркта миокарда у больных гемофилией существенно ниже, чем в среднем в популяции [6, 9, 13]. У нашего больного присутствовали такие факторы риска, как артериальная гипертензия, злоупотребление алкоголем и курение. Кроме этого, на повреждение миокарда повлияла уремическая кардиомиопатия. Внутривенное введение препаратов, содержащих плазменные факторы свертывания крови представляет опасность из-за наличия фибриногена в криопреципитате. В нашем наблюдении это создавало условия для формирования окклюдированного коронарного тромбоза. В данном случае инфаркт миокарда сопровождался сочетанными признаками гипо- и гиперкоагуляции что, возможно, привело к геморрагическому пропитыванию зоны инфаркта с последующим субэндокардиальным миолизом этих участков. Описание ишемических процессов в сердце включает исследование кинетики зон нарушенной сократимости. Наиболее точное представление о прижизненных морфологических изменениях миокарда можно было бы получить, используя сканеры с ультразвуковой денситометрией [9, 13]. F.R. Rosendaal, E. Briet и соавт. (1990 г.) систематизировали сведения об инфаркте миокарда у больных с врожденной коагулопатией. Авторами приведен анализ развития инфаркта миокарда после применения концентрата протромбинового комплекса в отсутствие атеросклероза и тромбоза коронарных сосудов у 7 пациентов. У 4 из них при патолого-анатомическом исследовании неожиданно обнаружили кровоизлияния в миокард. Генез этих изменений авторы связывают с неидентифицируемыми вирусными (не исключается вариант вирусного гепатита) или токсическими агентами, порозностью сосудистой стенки из-за высоких концентраций высокомолекулярного кининогена, сосудистым вазоспазмом [9].

Данное наблюдение свидетельствует о том, что систематический контроль показателей коагулограммы

и своевременное применение препаратов плазменных факторов крови позволяет больным с врожденной коагулопатией применять в течение длительного времени стандартный гепарин с целью антикоагуляции во время гемодиализа. Система гемостаза требует тщательного контроля, поскольку разнонаправленные сдвиги могут вызвать тромботическую окклюзию сосудов (в нашем наблюдении – коронарных).

Литература

1. XXIV конгресс Всемирной федерации гемофилии. Монреаль: 16–21 июля 2000. XXVI конгресс Международного общества переливания крови. Вена: 9–14 июля 2000; 8–48.
2. Каргин В.Д., Назарова Н.С., Бессмельцев С.С., Егорова Л.В. Клинико-инструментальная характеристика почек у больных гемофилией. Гематология и трансфузиология; 1995; 6; 23–25.
3. Chun P.K., Flannery E.P., Bowen T.E. Open-heart surgery in patients with hematologic disorders. Am Heart J 1983 May; 105 (5): 835–842.
4. Endo Y., Mamiya S., Nakamoto Y., Miura A.B., Watanuki T. Chronic renal failure in an aged hemophilia A patient treated with hemodialysis. Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi 1984 Feb; 47 (1): 173–177.
5. Gomperts E.D., Malekzadeh M.H., Fine R.N. Dialysis and renal transplant in a hemophilic. Thromb Haemost 1981 Oct; 46 (3): 626–628.
6. Gruppo R.A., Bove K.E., Donaldson V.H. Fatal myocardial necrosis associated with prothrombin-complex concentrate therapy in hemophilia A. N Engl J Med 1983 Jul 28; 309 (4): 242–243.
7. Koene R.A., Gerlag P.G., Jansen J.L., Moulijn A.C., Skotnicki S.H., Debruyne F.J., Kunst V.A. Successful haemodialysis and renal transplantation in a patient with haemophilia A. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1977; 14: 401–406.
8. Proud G., Shenton B.K., Smith B.M. Blood transfusion and renal transplantation. Br J Surg 1979 Oct; 66 (10): 678–682.
9. Rosendaal F.R., Briet E., Stibbe J., van Herpen G., Leuven J.A., Hofman A., Vandenbroucke J.P. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. Br J Haematol 1990 Aug; 75 (4): 525–530.
10. Sechas M., Kostakis A., Homatas J., Mandalaki T., Zerefos N., Skalkas G. Vascular surgery in a hemophiliac. Am J Surg 1981 Jun; 141 (6): 723–725.
11. Soscov J.I., Vdovin V.V., Petrou V.I. et al. Nephropathy in children with haemophilia. Hemophilia 1998; 4; 3.
12. Van der Woude J.C., Milam J.D., Walker W.E., Houchin D.P., Weiland A.P., Cooley D.A. Cardiovascular surgery in patients with congenital plasma coagulopathies. Ann Thorac Surg 1988 Sep; 46 (3): 283–288.
13. Haemostatic factors and coronary heart disease. Publication types: Letter. Lancet 1981 Jun 6; 1 (8232): 1266–1267.