

Патогенез, диагностика и лечение тромбоцитопений

Н.Ю. Семиголовский, д.м.н. профессор, член Президиума СПб Научно-практического общества анестезиологов-реаниматологов, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУЗ Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА РФ

С.Н. Семиголовский, клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова Минздравсоцразвития России

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) имеет иммуноспецифический генез и сопровождается повышенным риском фатальных тромбозов, который может достигать 90%. На сегодняшний день описаны симптоматика и лечение ГИТ, однако большинству лечебных учреждений еще не доступна её специфическая иммунодиагностика. При анализе базы данных лаборатории многопрофильного стационара на 540 коек за 2013–2014 г.г. (пролечено 49 439 пациентов) выраженная тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$) выявлена в 3 256 образцах крови, полученных у 742 больных, что составило 1,5% от общего количества госпитализированных. Гепарины получали 350 из них (47,2%). Таким образом, количество больных ГИТ в стационаре может достигать ежегодно 170–175. По профилям отделений в порядке убывания количества наблюдений ГИТ: кардиохирургия > кардиология > неврологическое > онкологическое травматология > сосудистое > хирургия > урологическое > терапия. На базе Клинической больницы № 122 планируется создание первого в Санкт-Петербурге лабораторного центра диагностики ГИТ, способного обеспечить и потребности городских стационаров.

Ключевые слова: гепарин-индуцированная тромбоцитопения, гепарин-ассоциированная тромбоцитопения, лекарственная тромбоцитопения, распространенность, гепарины, тромбозы, иммуноспецифическая диагностика.

Pathogenesis, evaluation and treatment of thrombocytopenia

Semigolovskii N.Yu., Dr. Med. Sci., Prof., Member of the Presidium of St. Petersburg Research and Practice Anaesthesiology and Intensive Care Society, Chief of Intensive Care Department of Sokolov' Hospital №122 of Federal Medical and Biological Agency.

Semigolovskii S.N., resident of Department of Cardiovascular Surgery in I.I.Mechnikov North-West State Medical University.

Summary Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) has immunospecific genesis and is associated with increased risk of fatal thrombosis (about 90%). The symptoms and treatment of HIT are now known, but most hospitals are not yet available for its specific immunodiagnostics. Laboratory database of multidisciplinary hospital in 2013–2014 (540 beds, 49439 treated patients) revealed 3 256 blood samples with severe thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/\text{dl}$) obtained from 742 patients (1,5% of the total number of hospitalized). Heparins are obtained in 350 of them (47,2%). Thus, the number of patients with HIT may reach 175 annually. Frequency rating of HIT occurrence in the hospital departments: cardio surgery > cardiology > neurological > oncological > traumatology > vascular > surgery > urology > therapy. The first HIT-laboratory center in St. Petersburg in the Clinical Hospital № 122 is able to provide the needs of urban hospitals.

Keywords: heparin-induced thrombocytopenia (HIT), heparin-associated thrombocytopenia, drug-induced thrombocytopenia, frequency of HIT occurrence, heparin, thrombosis, immunodiagnostics.

Актуальность. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – иммунологическая реакция на введение антикоагулянта, которая наблюдается у больных самых разных профилей, получающих как нефракционированный (НФГ), так и низкомолекулярный (НМГ) гепарин.

Чем опасна ГИТ? Парадоксально, но, несмотря на снижение числа тромбоцитов и применение гепарина, у пациентов с этим синдромом резко повышается риск тромбоза [1, 2]. По механизмам развития, скорости падения уровня тромбоцитов и принципам лечения различают 2 типа ГИТ (Табл. 1). Первый тип (ГИТ-1) – это гепарин-ассоциированная (как чаще говорят в последнее время с ударением на последнее слово) не иммунная тромбоцитопения, возникающая после применения гепарина у 10–30% больных. Она обычно умеренно выражена, и количество тромбоцитов при этом, как правило, падает на 10–30%. Её механизмом считают прямую активацию тромбоцитов через специфические рецепторы P2Y₁₂- и IIb/IIIa, что ведёт к агрегации тромбоцитов. ГИТ-1 носит транзиторный характер и не требует дополнительного лечения кроме отмены препарата. Тромбозы при этом виде ГИТ развиваются редко.

Второй тип ГИТ (ГИТ-2) представляет собой иммуноспецифическую реакцию, связанную с образованием аутоантител к комплексу гепарина и 4 тромбоцитарного фактора (ТФ4). Полагают, что ГИТ-2 возникает в течение 5 и более (до 15) суток у 1–5% пациентов, получающих НФГ и до 1% – у леченных НМГ. Развитие ГИТ может быть и более стремительным у больных, получавших гепарин ранее. Чаше ГИТ развивается у женщин (в 1,7 раза) и у пожилых (старше 60 лет). Для нее характерно падение уровня тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ или на 50% от исходного. Именно ГИТ-2 присуще развитие парадоксальных тромбозов, и одной отмены гепарина при ней вовсе недостаточно.

Таким образом, ГИТ-2, является весьма грозным осложнением, усугубляющим течение основного заболевания, как у терапевтических, так и у хирургических пациентов. Она может протекать скрыто, и ее клинические проявления клиницистами нередко ассоциируются с тяжестью течения основного заболевания либо послеоперационного периода.

Надо признать, что феномен ГИТ (даже несмотря на издание в 2007 году отечественной монографии

[1]) еще не получил должного понимания и оценки среди широких масс клиницистов с точки зрения его обязательной диагностики для последующего лечения.

ГИТ можно заподозрить при следующих состояниях:

- ✓ снижение числа тромбоцитов более чем на 50% от исходного уровня;
- ✓ венозный или артериальный тромбозы;
- ✓ некрозы кожи, плохое заживление ран (см. Рис. 1 и Рис. 2.);
- ✓ анафилактическая реакция.

Ныне установлено, что применение гепарина приводит при ГИТ-2 к формированию гепарин-зависимых антител (антитела ГИТ), распознающих «собственный» протеин ТФ4, обнаруживаемый в тромбоцитарных гранулах [3]. Когда полимолекулярные комплексы гепарина, ТФ4 и антитела класса IgG оказываются на поверхности тромбоцитов, Fc «хвосты» антител ГИТ взаимодействуют с тромбоцитарными рецепторами Fc (FcIIa), что приводит к активации тромбоцитов [4, 5]. Цепь гепарина, состоящая из 12 и более сахаридных мономеров, плотно связывается с ТФ4, что, возможно, объясняет, почему НФГ относительно чаще вызывает ГИТ-2, чем короткие молекулы НМГ [2].

Помимо активации тромбоцитов, антитела ГИТ вызывают гиперкоагуляцию, что доказано *in vivo* повышением уровня тромбина [6]. У 5–10% больных ГИТ наблюдается снижение фибриногена, указывающее, в частности, на развитие диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС) [7]. Активация коагуляции при ГИТ-2 происходит также в результате прокоагулянтных изменений мембраны тромбоцитов [8]. Исследования *in vitro* показывают, что антитела ГИТ вызывают повреждение эндотелия и выработку тканевого фактора эндотелиоцитами [9] и моноцитами [10].

Если эти механизмы уже запущены, риск тромбоза сохраняется от нескольких дней до недель, даже после прекращения применения гепарина [11, 12].

Как указывалось выше, снижение количества тромбоцитов при ГИТ-2 начинается в срок от 5 до 15 дней после

начала курса гепаринотерапии [13]. Однако при предшествующем использовании гепарина ГИТ-2 может стартовать и раньше в результате наличия циркулирующих антител ГИТ. Оказалось, что риск быстрого начала ГИТ-2 ограничен первыми 100 днями после лечения любыми гепаринами, поскольку антитела ГИТ недолговечны [13]. Кроме того, антитела ГИТ могут и не вырабатываться повторно при последующем применении гепарина [13, 14].

ГИТ-ассоциированный тромбоз происходит у большинства пациентов с серологически подтвержденной ГИТ-2 [7, 11]. Риск тромбоза варьирует от 30–50% у больных с умеренной тромбоцитопенией до 90% и более – у пациентов с глубокой тромбоцитопенией и синдромом ДВС. Венозные тромбозы при этом преобладают над артериальными (соотношение 4:1), особенно распространены тромбозы глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоз эмболии легочной артерии. Другие осложнения включают инсульт, острый инфаркт миокарда, тромбоз мезентериальных сосудов, тромбоз позвоночной артерии и т.д. [7, 11].

Необычным и опасным проявлением ГИТ-2 может стать также некроз надпочечников, приводящий к острой или хронической надпочечниковой недостаточности [7, 15]. Таким образом, необъяснимая гипотония, особенно в сочетании с болью в животе, должна подтолкнуть у пациентов с подозрением на ГИТ к использованию кортикостероидов.

Принято считать, что ГИТ-2 в целом – достаточно редкое осложнение и его частота, как указывалось, в определенной мере зависит от молекулярной массы используемого гепарина [16, 17, 18]. Вероятность возникновения ГИТ-2 составляет не более 5% от общего числа пациентов, получающих НФГ [19], что описано на рубеже веков в основном у кардиохирургических больных и у перенесших ортопедические операции [20, 21]. Как указывалось выше, полагают, что значительно реже ГИТ-2 возникает при использовании НМГ, однако такое соотношение ГИТ при использовании НФГ и НМГ варьирует в литературе соответственно от 1:3 до 1:30 [18, 22, 23].

До недавнего времени, полагали, что отмена гепарина может предотвращать ГИТ-ассоциированные тромбозы. Однако накопленные факты показывают, что для предотвращения тромбоза при ГИТ-2 одной отмены гепарина недостаточно [11, 12, 24]. Таким образом, возникло мнение, что гепарин в ситуации выявления ГИТ-2 должен быть заменен иными антикоагулянтами [25, 26], к которым по современным Стандартам США и Европы относят бивалирудин, лепирудин, ангротробан, данапароид, фондапаринукс, а в России используют также весел дуэ Ф и – по патогенетическим соображениям – дискретный плазмаферез.

Для успешного лечения тяжелобольных, находящихся в отделениях реанимации, очень важна своевременная лабораторная диагностика ГИТ-2. В связи с этим крайне важным представляется внедрение в клиническую практику тестов для определения ГИТ-антител, причем эти методики постоянно совершенствуются и до последнего времени апробируются в клинических условиях [27].

Целью настоящей работы стало определение распространенности выраженной тромбоцитопении



Рис. 1. Некрозы кожи пальцев кисти у больного при тромбоцитопении, развившейся на фоне септического состояния (собственное наблюдение)



Рис. 2. Плохое заживление раны после стернотомии при аорто-коронарном шунтировании у больной с тромбоцитопенией (собственное наблюдение)

(<100×10⁹/л) у больных многопрофильного стационара с примерной оценкой вероятности развития у них ГИТ-2. Указанный уровень тромбоцитопении, согласно различным зарубежным и отечественным Стандартам лечения, является пограничным для принятия решения об отмене гепарина.

Материал и методы исследования. Для решения поставленной цели были использованы данные электронной базы клинической лаборатории многопрофильного стационара за 2013 и 2014 г.г. Всего проанализировано 3256 образцов крови с выраженной тромбоцитопенией (<100×10⁹/л). Проведено ретроспективное изучение историй болезни пациентов. Диагнозы основывались на результатах изучения анамнеза, клинического обследования, данных лабораторных и инструментальных исследований и выставлялись на основании совокупности клинико-лабораторных и инструментальных данных в соответствии с нозологическим принципом. Выделены 2 группы больных, 1-я группа – пациенты, получавшие НФГ и/или НМГ, и 2-я – группа – больные без гепаринотерапии.

Результаты и обсуждение. По итогам анализа указанного пула лабораторных По итогам анализа указанного пула лабораторных данных выраженная тромбоцитопения (<100×10⁹/л) выявлена в 3256 образцах крови, полученных у 742 больных (365+377 соответственно в 2013 и 2014 г.г.). Это составило 1,5% от общего количества пролеченных и согласуется с литературными данными о частоте ГИТ у стационарных больных за рубежом [30].

В Табл. 2 приведено распределение больных с выраженной тромбоцитопенией по профильным отделениям стационара. Как оказалось, примерно половина (47,2%), т.е. 350 из 742 обследованных больных с выраженной тромбоцитопенией получала гепарины (189+161) и, таким образом, у них можно заподозрить ГИТ-2.

Какова же этиология этой «негепариновой тромбоцитопении»? По литературным данным [28, 29, 30, 31] (Табл. 3), сюда можно отнести тромбоцитопении вследствие кровопотери или гемодилюции, достаточно частой в послеоперационном периоде. Не случайно, наибольшую долю (58,2%) среди этих больных в нашей выборке «негепариновых тромбоцитопений» составили хирургические пациенты – 228 (104+124), из которых общехирургических больных, в свою очередь, насчитывалось 48,7%. Именно здесь актуально переливание тромбоцитарной взвеси, не допустимое в лечении ГИТ-2.

«Рейтинг» хирургических отделений по количеству больных с выраженной «негепариновой» тромбоцитопенией в порядке убывания выглядел так: хирургическое

(суммарно за 2013–14 г.г. – 111 больных) > урологическое (29) > травматологическое (21) > кардиохирургическое = гинекологическое (по 13) > офтальмологическое (3) > оториноларингологическое (2). Описанное распределение отчасти совпадает с литературными данными [30] по выявлению тромбоцитопений у стационарных больных. Среди них преобладают пациенты, получавшие гепарины в послеоперационном периоде, включая в основном кардиохирургических и травматологических больных [20, 21]. Достаточно часто больным этой группы (не получавшим гепаринов) проводилась интенсивная терапия в отделении общей (послеоперационной) реанимации, где лечатся пациенты после хирургических вмешательств. Таких больных оказалось 86 за 2 анализируемых года (48+38) или 37,3% от всех пациентов хирургического профиля с «негепариновой» тромбоцитопенией. По современным данным, тромбоцитопения выявляется в отдельных госпиталях у 30–50% реанимационных больных, но менее 1% среди них страдает подтвержденной ГИТ-2 [32, 33, 34].

Тромбоцитопения может иметь и иное лекарственное происхождение, поскольку её способно вызвать применение хинидина, абциксимаба, тирофибана, клопидогреля, новокаинамида, препаратов золота, нестероидных противовоспалительных средств, пенициллиновых и противосудорожных препаратов [28, 31]. Возможно поэтому достаточно большое представительство «негепариновых» тромбоцитопений было выявлено и у нехирургических больных стационара (72+92 соответственно в 2013 и 2014 г.г.), суммарно составивших 22,1% от всех тромбоцитопений. Их рейтинг по отделениям в порядке убывания выглядел так: терапевтическое (67) > онкологическое > (66) > неврологическое (22) > дерматологическое (5) > кардиологическое (4). Немалое место, по данным литературы, среди неиммунных тромбоцитопений занимают больные с антифосфолипидным синдромом, которые, кстати, концентрируются в одном из неврологических отделений нашей клиники. Кстати, по данным литературы, тромбоцитопения может быть выявлена и у амбулаторных пациентов – беременных, больных с проявлениями гиперспленизма, эссенциальной тромбоцитопенией, миелодиспластическим синдромом и специфической пурпурой [28].

Теперь перейдем к анализу вероятной ГИТ-2 в нашей выборке. Как указывалось выше, таких пациентов за 2 года в стационаре пролечено 350 (189+161 соответственно в 2013 и 2014 г.г.) или 47,2% всех больных с выраженной тромбоцитопенией. Таким образом, ежегодно в многопрофильном стационаре на 540 коек ГИТ-2 может

Таблица 1. Сравнительная характеристика гепарин-индуцированной тромбоцитопении 1 и 2 типов

Характеристика	1 тип гепарин-индуцированной тромбоцитопении	2 тип гепарин-индуцированной тромбоцитопении
Механизм	Неиммунный	Иммунный
Количество тромбоцитов	≥100×10 ⁹ /л / ≥50% от исходного уровня	≤100×10 ⁹ /л / ≤50% от исходного уровня
Манифестация	В течение первых 4 дней	В течение 5–15 дней
Тромбозы	Редко	Часто
Лечение	Отмена гепарина	Отмена гепарина, назначение альтернативных антикоагулянтов

Таблица 2. Распределение больных с выраженной тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9 / \text{л}$) по отделениям стационара в 2013/2014 г.г.

Профильные отделения	НФГ или НМГ*	Без гепарино-терапии	Всего
<i>Терапия</i>			
кардиореанимационное	32/12	—	32/12
кардиологическое	34/18	4/—	38/18
неврологическое	24/16	16/6	40/22
онкологическое (химиотерапия)	6/29	16/50	22/79
терапевтическое	3/3	36/31	39/34
дерматологическое	—/—	—/5	—/5
Итого:	67/78	72/92	139/170
<i>Хирургия</i>			
отделение общей реанимации реанимация КХО **	41/37 38/2	48/38—/—	89/75 38/2
кардиохирургическое	52/13	11/2	63/15
сосудистое	26/3	—/—	26/3
травматологическое	24/10	14/7	38/17
урологическое	10/4	19/10	29/14
хирургическое	10/14	56/55	66/69
гинекологическое	—/—	4/9	4/9
оториноларингологическое	—/—	—/2	—/2
офтальмологическое	—/—	2/1	2/1
Итого:	122/83	104/124	226/207
Всего:	189/161	176/216	365/377

Примечание: * — НФГ — нефракционированный гепарин, НМГ — низкомолекулярные гепарины, ** — КХО — кардиохирургическое отделение

быть выявлена у 170–175 пациентов. Соотношение терапевтических и хирургических больных с предполагаемой ГИТ-2 составило в 2013 г. 1:2 (67:122), а в 2014 г. — они почти сравнялись (78 и 83 соответственно).

По профилям отделений в порядке убывания количества наблюдений больные с предполагаемой ГИТ-2 распределились следующим образом: кардиохирургия (65 больных суммарно в 2013 и 2014 г.г.) > кардиологическое (52) > неврологическое (40) > онкологическое (35) > травматология и ортопедия (34) > сосудистое отделение (29) > хирургическое (24) > урологическое (14) > терапия (6).

Как видно из Табл. 2, значительная часть этого пула больных была пролечена в реанимационных отделениях — послеоперационном (78), кардиохирургическом (38) и кардиореанимационном (44), что суммарно составило 46,3% всех пациентов с предполагаемой ГИТ-2 и в целом соответствует литературным данным [30, 32].

Таким образом, больные со значительной тромбоцитопенией (предположительно гепарин-индуцированного происхождения) концентрируются в реанимационных отделениях, которые особенно нуждаются в оснащении соответствующими иммунологическими тестами для верификации диагноза и проведении специфической терапии, способной предотвратить фатальные осложнения ГИТ-2. В Табл. 2 можно проследить и динамику изменения количества больных в реанимационных отделениях кардиологического профиля — снижение в 2014 г. по

Таблица 3. Негепариновая этиология тромбоцитопений (по данным литературы [28, 29, 30])

Амбулаторные пациенты	Лекарственные и интоксикационные тромбоцитопении
<ul style="list-style-type: none"> Тромбоцитопеническая пурпура Миелодиспластический синдром Гиперспленизм Анифосфолипидный синдром Эссенциальная тромбоцитопения Беременность противосудорожных препаратов 	<ul style="list-style-type: none"> Острое алкогольное отравление
Реанимационные больные	Применение
<ul style="list-style-type: none"> Сепсис ДВС-синдром* Дилуционная тромбоцитопения После АКШ и ВАБКП* После ортопедических операций Посттрансфузионная пурпура Гемолитический уремический синдром 	<ul style="list-style-type: none"> хинидина, абциксимаба, тирофибана, препаратов золота, нестероидных противовоспалительных средств, клопидогреля, новокаинамида, пенициллиновых,

Примечание: * ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ВАБКП — внутриаортальная баллонная контрпульсация.

сравнению с 2013 г. количества пролеченных с вероятной ГИТ-2 с 38 до 2 в кардиохирургической реанимации и с 32 до 12 в кардиореанимационном отделении.

Количество больных в послеоперационном отделении реанимации при этом осталось почти неизменным (41–37). Возможно, это позитивное изменение можно отнести к повысившейся настороженности кардиологов и кардиохирургов в плане своевременной профилактики и лечения ГИТ-2 (частый контроль содержания тромбоцитов при использовании гепаринов, отмена последних с переходом на введение фондапаринукса при угрожающей тромбоцитопении и т.д.).

В Табл. 4 представлено распределение обследованных больных с выраженной тромбоцитопенией по основной нозологии. Среди тромбоцитопений предположительно гепарин-индуцированного генеза, как видно, на первом месте оказались острые коронарные больные с нестабильной стенокардией (56/43 пациента соответственно в 2013 и 2014 г.г.) и острым инфарктом миокарда (14/6). Далее — в порядке убывания — сосудистые пациенты с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и аорты (26/9), с пороками клапанов (20/10), тромбоэмболией легочной артерии (16/18), травматологические (15/10) и урологические (15/4), с острым нарушением мозгового кровообращения (10/8) и пациенты с фибрилляцией предсердий (7/3). Как видно, практически всюду (за исключением тромбоэмболии легочной артерии) наблюдалось снижение числа больных с выраженной тромбоцитопенией в динамике. Исключение в этой позитивной тенденции составили пациенты онкологического профиля (7/29) и септические больные (3/6).

Для оценки вероятности развития ГИТ-2 у каждого конкретного больного в настоящее время с успехом используют балльную шкалу (Табл. 5) [35].

Таблица 4. Распределение больных с выраженной тромбоцитопенией по основной нозологии в 2013/2014 г.г.

Нозология	НФГ или НМГ*	Без гепарино-терапии	Всего
Нестабильная стенокардия	56/43	—	56/43
Острый инфаркт миокарда	14/6	—	14/6
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, атеросклероз аорты	26/9	—	26/9
Пороки клапанов сердца	20/10	—	20/10
Тромбоэмболия легочной артерии	16/18	—	16/18
Острое нарушение мозгового кровообращения	10/8	—	10/8
Фибрилляция предсердий	7/3	7/15	14/18
Травматологические нозологии	15/10	14/7	29/17
Урологические нозологии	15/4	19/10	34/14
Онкология	7/29	56/50	63/79
Сепсис	3/6	7/10	10/16
Гепатиты, циррозы печени	—/—	14/36	14/36
Кровотечения	—/—	32/46	32/46
Прочее	6/15	25/42	31/57
Итого:	189/161	176/216	365/377

К лабораторным методам выявления ГИТ-2 относятся функциональные и антигенные тесты. Функциональные тесты: 1). Тест высвобождения серотонина (SRT) – «золотой стандарт» выявления антител к комплексу гепарин/PF4. Чувствительность 60–80%, специфичность до 90%. Используется C14-меченный серотонин. Необходимо специальное оборудование и радиоактивные материалы. Применяется этот метод ограниченно, в основном центрами, специализирующимися на изучении ГИТ. 2). Тест гепарин-индуцированной агрегации тромбоцитов (HIPA). Чувствительность от 39 до 81%, специфичность до 90%. Наиболее широко используемый диагностический тест (быстро, за 2–3 часа и относительно дешево). К ан-

тигенным тестам относят следующие: 1). Твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA). Тест этот высокочувствителен, но низкоспецифичен, что ограничивает его широкое применение. Расхождение результатов наблюдается у 25% больных. 2). Иммуный анализ с частичками геля (PIFA). 3). Определение ГИТ-антител (HIT-Ab) может занять всего 15–20 мин.

Проводя последнее исследование с помощью HemosIL HIT-Ab (PF4-H)-теста для быстрой диагностики, можно избежать 2–5 дней ненужного использования альтернативных антикоагулянтов, с потенциальным сохранением 56 000 – 470 000 рублей на каждого больного. При этом стоимость одного теста меньше, чем стоимость 24-часового курса терапии альтернативными антикоагулянтами, а затраты на диагностику (в основном тест на антитела к PF4-H) составляют менее 3% от общей стоимости лечения пациента с ГИТ-2.

Выводы. Являясь крайне опасным осложнением антикоагулянтной терапии, гепарин-индуцированная тромбоцитопения 2-го типа имеет иммуноспецифический генез и способна заметно повысить летальность и инвалидизацию больных. На сегодняшний день описаны её симптомы, течение, исходы и меры профилактики, однако большинству лечебных учреждений еще не доступна специфическая иммунодиагностика.

Несмотря на относительную редкость этого осложнения в многопрофильном стационаре средних размеров количество больных ГИТ-2 может достигать 170–175 в год, особенно, если в нем представлены большие кардиологического, сосудистого, кардиохирургического, неврологического и травматологического профилей. Такие стационары нуждаются в оснащении соответствующими иммунологическими тестами для верификации диагноза и проведения специфической терапии ГИТ-2, способной предотвратить фатальные осложнения.

Повышение настороженности врачей в плане своевременной профилактики и лечения ГИТ-2 (частый контроль содержания тромбоцитов при использовании гепаринов, отмена последних с переходом на введение фондапаринукса при угрожающей тромбоцитопении и т.д.) может способствовать снижению частоты фатальной ГИТ-2. Определению степени риска может помочь балльная шкала.

Таблица 5. Балльная шкала риска развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении 2 типа (по данным литературы [35])

Признак	2 балла*	1 балл*	0 баллов*
Тромбоцитопения	Падение Тр** более 50% или Тр \geq 20,000	Падение Тр на 30–50% или Тр \geq 10,000	Падение Тр менее 30% или Тр \leq 10,000
Время манифестации	5–10 сутки или в первые сутки (с анамнезом инфузии гепарина за последние 30 дней)	\geq 10 суток или \geq 1 дня (с анамнезом инфузии гепарина за последние 30 дней)	\leq 4 дней без анамнеза инфузии гепарина
Тромбоз или др. осложнения	Доказанный тромбоз, некроз кожи или системная реакция после болюса гепарина	Тромбоз	Отсутствие доказанного тромбоза
Другие причины тромбоцитопении	Нет	Возможны	Есть

Примечание: * – При сумме баллов у конкретного больного в 6–8 предполагается высокий риск, 4–5 баллов – средний риск, менее 3 – недостоверный. ** – Тр – количество тромбоцитов относительное (%%) или абсолютное (в микролитре).

Литература

1. Бокерия Л.А., Чичерин И.Н. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (современное состояние проблемы). - М., 2007, НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. - 96 с.
2. Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J., et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin // *N Engl J Med.* -1995.- V.332.-P.1330-1335.
3. Amiral J., Bridey F., Dreyfus M., et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia (Letter) // *Thromb Haemost.* -1992.- V.68.-P.95-96.
4. Kelton J.G., Sheridan D., Santos A., et al. Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory studies // *Blood.* -1988.- V.72.-P.925-930.
5. Newman R.M., Chong B.H. Heparin-induced thrombocytopenia: new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparin antibodies to platelets and the resultant platelet activation // *Blood.* -2000.- V.96.-P.182-187.
6. Warkentin T.E., Elavathil L.J., Hayward C.P.M., et al. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia // *Ann Intern Med* 1997.- V.127.-P.804-812.
7. Warkentin T.E. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin T.E., Greinacher A. (Eds.). *Heparin-Induced Thrombocytopenia*, 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc., 2001. -P.43-86.
8. Warkentin T.E., Hayward C.P.M., Boshkov U.K., et al. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia // *Blood.* -1994.- V.84.-P.3691-3699.
9. Visentin G.P., Ford S.E., Scott J.P., Aster R.H. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells // *J Clin Invest.* -1994.- V.93.-P.81-88.
10. Arepally G.M., Maver I.M. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia simulate monocytic cells to express tissue factor and secrete interleukin 8 // *Blood* 2001.- V.98: 1252-1254.
11. Warkentin T.E., Kelton J.G. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia // *Am J Med.* -1996.- V.101.-P.502-7.
12. Wallis D.E., Workman D.L., Lewis B.E., et al. Failure of early heparin cessation as treatment of heparin-induced thrombocytopenia // *Am J Med.* -1999.- V.106.-P.629-635.
13. Warkentin T.E., Kelton J.G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia // *N Engl J Med.* -2001.- V.344.-P.1286-1292.
14. Potzsch B., Klovekorn W.P., Madlener K. Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia (Letter) // *N Engl J Med.* -2000.- V.343.-P.515-522.
15. Bleasel J.F., Rasko J.E.J., Rickard K.A., Richards G. Acute adrenal insufficiency secondary to heparin-induced thrombocytopenia-thrombosis syndrome // *Med J Aust.* -1992.- V.157.-P.192-193.
16. Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J., et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin // *N. Engl. J. Med.* -1995.- V.332.-P.1330-1335.
17. Motokawa S., Torigoshi T., Maeda Y., et al. IgG-class anti-PF4/heparin antibodies and symptomatic DVT in orthopedic surgery patients receiving different anti-thromboembolic prophylaxis therapeutics // *BMC Musculoskelet Disord.* -2011.- V.12.-P.22-34.
18. Warkentin T.E., Greinacher A. So, does low-molecular-weight heparin cause less heparin-induced thrombocytopenia than unfractionated heparin or not? // *Chest.* -2007.- V.132 (4): 1108-10.
19. Jang I.K., Hursting M.J. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia // *Circulation.* -2005.- V.111.-P.2671-2683.
20. Greinacher A., Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia. New York, N.Y: Marcel Dekker.-2004.- P.106-107.
21. Pouplard C., May M.-A., Iochmann S., et al. Antibodies to Platelet Factor 4-Heparin After Cardiopulmonary Bypass in Patients Anticoagulated With Unfractionated Heparin or a Low-Molecular-Weight Heparin: Clinical Implications for Heparin-Induced Thrombocytopenia // *Circulation.* -1999.- V.99.-P.2530-2536.
22. Datta I., Ball C.G., Rudnik L., et al. Complications related to deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: a systematic review of the literature // *J Trauma Manag Outcomes.* -2010.- №.4.-P.1-21.
23. Arepally G.M., Ortel T.L. «Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia» // *N. Engl. J. Med.* -2006.- V.355.-P.809-817.
24. Lewis B.E., Wallis D.E., Berkowitz S.D., et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia // *Circulation.* -2001.- V.103.-P.1838-1843.
25. Greinacher A., Warkentin T.E. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: an overview. In: Warkentin T.E., Greinacher A. (Eds.). *Heparin-induced Thrombocytopenia*, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, Inc. -2001.- P.291-322.
26. Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia: yet another treatment paradox? // *Thromb Haemost.* -2001.- V.85.-P.947-949.
27. Pearson M., Nadeau Ch., Blais N. Correlation of ELISA Optical Density With Clinical Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia. A Retrospective Study of 104 Patients With Positive Anti-PF4/Heparin ELISA // *Clin Appl Thromb Hemost.* - 2014.- V.20.- № 4.- P.349-354.
28. Warkentin T.E., Aird W.C., Rand J.H. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome // *Hematology (Am Soc of Hematol Educ Program).* 2003. - P.497-419.
29. Levi M. Platelets in sepsis // *Hematology.* -2005.- V.10.- Supplement 1.- P.129-131.
30. Jang I.-K., Hursting M.J. Thrombocytopenia when heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia // *Circulation.* -2005.- V.111.- P.2671-2683.
31. Aster R.H. Drug-induced immune cytopenias // *Toxicology.* - 2005.- V.209.- P.149-153.
32. Selleng K., Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients // *Crit Care Med.* - 2007.- V.35.- P.1165-1176.
33. Sakr Y. Heparin-induced thrombocytopenia in the ICU: an overview // *Crit Care.* - 2011.- V.15.- №2.- P.211.
34. Warkentin T.E. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia // *Chest.* -2005.- V.127.- P.35-45.
35. Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management // *Br. J. Haematol.* -2003.- V.121.- №4.- P.535-555.



Научно-производственный центр

ЭКО-СЕРВИС

РАСТВОРЫ ЦИТРАТА Na для лабораторий*

3,8% цитрат натрия
для стабилизации крови
при исследовании
системы гемостаза

Готовый к применению
стерильный раствор
Большой срок хранения
Удобная фасовка:
10 мл и 250 мл



5% цитрат натрия
для определения СОЭ

Готовый к применению
стерильный раствор
Большой срок хранения
Удобная мелкая фасовка
на каждый день



* Продаются как кимреактивы; в настоящее время проходят регистрацию в качестве ИМН

Санкт-Петербург 199034 Университетская наб., 7/9

Тел.: (812) 70-210-44, 450-67-79, (921) 77-525-88

E-mail: market@ecoservice-spb.ru

Факс: (812) 70-210-44, 450-67-79

http://www.ecoservice-spb.ru