

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения, или ГИТ, – это осложнение терапии гепарином, вызванное иммунной реакцией организма. Несмотря на то что терапия гепарином проводится для того, чтобы предотвратить тромботическое событие, образующиеся в ответ на гепарин антитела вызывают активацию тромбоцитов и последующее высвобождение тромбина, что приводит к противоположному результату: увеличению риска венозного и/или артериального тромбоза. Такой парадоксальный ответ на терапию гепарином, называемый ГИТ, – довольно редкое явление. В то же время количество пациентов, получающих гепарин, огромно, поэтому абсолютное число пациентов с ГИТ, по-видимому, одно из самых больших среди всех случаев побочного воздействия лекарственных средств (не считая тромбоцитопении, вызванной химиотерапией), а среди пациентов с медикаментозными иммунными нарушениями клеток крови оно, несомненно, максимально. Своевременная диагностика и переход на альтернативные антикоагулянты негепариновой природы – ключ к предотвращению новых осложнений ГИТ.

Ключевые слова: гепарин-индуцированная тромбоцитопения, гепарин, тромбоз.

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика ГИТ затруднена. Такие основные симптомы ГИТ, как тромбоцитопения и тромбообразование, крайне неспецифичны, что осложняет постановку диагноза. Особенно это существенно для больных в критическом состоянии с уже выраженной тромбоцитопенией, для которых невозможно выявить ГИТ, основываясь только на подсчете количества тромбоцитов. К тому же более чем у 50% реанимационных пациентов наблюдается тромбоцитопения, не имеющая отношения к ГИТ. Кроме того, второй симптом – тромбообразование ставит перед клиницистами диагностическую дилемму, называемую «парадоксом ГИТ»: у некоторых больных лечение гепарином приводит к образованию тромбов. Появление новых тромбов заставляет клиницистов решать, вызвано ли тромбообразование недостаточной дозой гепарина или ГИТ?

Количество пациентов, получающих гепарин, огромно, поэтому абсолютное число пациентов с ГИТ, по-видимому, одно из самых больших среди всех случаев побочного воздействия лекарственных средств (не считая тромбоцитопении, вызванной химиотерапией)

Анализ на наличие антител к комплексу тромбоцитарного фактора 4 с гепарином (ТФ4-Г) может помочь в обнаружении пациентов с тромбоцитопенией, вызванной ГИТ. Однако антитела к ТФ4-Г обнаруживаются намного чаще, чем клинические проявления ГИТ. Следовательно, тест-системы, выявляющие антитела к ТФ4-Г, показывают высокую отрицательную прогностическую значимость, тогда как клиническая значимость антител к ТФ4-Г очень сильно зависит от клинической картины. Это правило применимо ко всем лабораторным методам диагностики ГИТ. Положительную прогно-

стическую значимость тестов на антитела к ТФ4-Г можно повысить некоторыми лабораторными приемами, в частности интерпретацией результатов теста в контексте клинических симптомов, то есть в контексте оценки риска заболевания.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Как правило, ГИТ сопровождается более чем 50%-ным снижением количества тромбоцитов (относительно максимального значения на 4-й день терапии гепарином) и нередко возникновением новых тромбов, обычно через 5–14 дней после назначения профилактической или терапевтической дозы гепарина. Тромбоэмбolicкие осложнения главным образом затрагивают венозную систему. Значительно реже встречаются некроз кожи, геморрагический некроз надпочечников или анафилактические реакции в ответ на внутривенное болюсное введение гепарина. Чем более нетипично проявляется возникновение новых тромбов во время терапии гепарином, тем вероятнее ГИТ. Зачастую появление вызванных ГИТ тромбов практически совпадает по времени с 50%-ным падением числа тромбоцитов, а у некоторых пациентов может даже опережать его на 1–2 дня (30% тромбов). Падение числа тромбоцитов в первые 4 дня терапии гепарином обычно не является ГИТ, за исключением случаев, когда пациент был иммунизирован ранее и имеет антитела к ТФ4-Г. У ранее иммунизированных пациентов количество тромбоцитов обычно падает в первые часы после введения гепарина. Этот тип ГИТ называют «ГИТ с быстрым началом». Титр гепарин-зависимых антител быстро падает, и они перестают определяться более чем у 90% пациентов в течение 100 дней. У большинства пациентов гепарин-зависимые антитела, способные активировать тромбоциты, пропадают намного раньше, обычно в течение первого месяца. По этой причине «ГИТ с быстрым началом» следует подозревать главным образом у пациентов, получавших гепарин в течение последних 30 дней.

Такая динамика ТФ4-Г-зависимого иммунного ответа имеет значение для мониторинга количества тромбоцитов во время терапии гепарином. Количество тромбоцитов должно быть определено до начала терапии гепарином (а у пациентов, получавших гепарин незадолго до планового повторного введения, и через 12–24 часа после введения для диагностики «ГИТ с быстрым началом»).

У большинства пациентов гепарин-зависимые антитела, способные активировать тромбоциты, пропадают намного раньше, обычно в течение первого месяца. По этой причине «ГИТ с быстрым началом» следует подозревать главным образом у пациентов, получавших гепарин в течение последних 30 дней

Отдельно стоит отметить особенности динамики количества тромбоцитов у хирургических больных. Сравнение текущего числа тромбоцитов с исходным при подозрении на ГИТ может стать причиной ошибки: у таких пациентов, как правило, происходит реактивное увеличение количества тромбоцитов, достигающее максимальных значений ко второй неделе после операции (рис. 1). В этом случае сравнение фактического числа тромбоцитов с исходным недооценит масштабы падения числа тромбоцитов.

ДИАГНОСТИКА ГИТ

Шкала 4T

Частота ГИТ зависит от контингента больных. Типичные черты ГИТ, описанные выше, были обобщены в балльной системе оценки, которую удобно использовать в клинической практике.

Шкала 4T, одобренная Lo с соавт. (табл. 1), оценивает состояние больного на основании четырех клинических

критериев: тромбоцитопении (Thrombocytopenia), сроков (Timing), тромбообразования (Thrombosis) и других причин (oTher reasons) тромбоцитопении. С помощью этой балльной системы врач-клиницист может оценить риск ГИТ как низкий (0–3 балла), умеренный (4–6 баллов) или высокий (7–8 баллов).

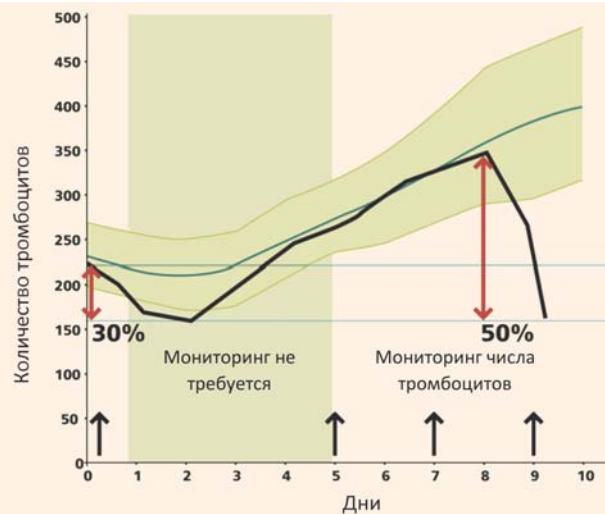
У пациентов с низким баллом (<4) вероятность иммunoопосредованной ГИТ <5%, и тестирование на антитела к ТФ4-Г не требуется. Тогда как у пациентов с умеренной (4–6 баллов) и высокой (7–8 баллов) клинической вероятностью необходимо выполнить лабораторный анализ на наличие антител к ТФ4-Г. Далее лечащий врач по своему усмотрению может подтвердить диагноз ГИТ с помощью функционального теста или переключиться на альтернативный антикоагулянт. Во всех случаях балльную систему следует использовать, проявляя осмотрительность, при этом может потребоваться «детективное расследование» истории болезни.

Вторым по важности критерием подтверждения диагноза ГИТ у больных с клиническими проявлениями, помимо балльной системы, является обнаружение у них антител к ТФ4-Г. Так, в исследовании свыше 2000 больных, направленных в референсную лабораторию для подтверждения клинического диагноза ГИТ, анализ на наличие антител к ТФ4-Г позволил исключить ГИТ у более чем 90% из них.

Лечение

В случае стойких подозрений на наличие ГИТ отмена терапии гепарином сама по себе недостаточна. Чтобы предотвратить образование новых тромбов, нужна антикоагулянтная терапия негепариновыми препаратами. В случае острой ГИТ ни в коем случае нельзя вводить препараты антагонистов витамина К (АВК). Из-за своего раннего воздействия на протеин С АВК могут вызвать венозную гангрену конечностей и/или некроз кожи в условиях высокой гиперкоагуляции, характерной для ГИТ. Если же к моменту обнаружения ГИТ лечение с

Рисунок 1. Мониторинг количества тромбоцитов



Характерная динамика количества тромбоцитов с реактивным ростом после травматологической операции. Реактивный тромбоцитоз, развивающийся после крупных операций, – очень частое явление и обычно рассматривается как доброкачественное состояние, что затрудняет диагностику ГИТ. Для обнаружения 50%-ного падения числа тромбоцитов, являющегося одним из основных симптомов ГИТ, необходимо сравнение текущего количества тромбоцитов с их количеством на 5–10-й дни. Некорректно сравнивать текущее количество тромбоцитов с исходным значением до введения гепарина, потому что в этом случае произойдет заниженная оценка уменьшения числа тромбоцитов. В основе ГИТ лежат иммунные механизмы. Так как антитела к ТФ4-Г не достигают клинически значимых концентраций до 5-го дня, достаточно начать мониторинг количества тромбоцитов на 5-й день терапии. Симптомы ГИТ начинают проявляться у большей части пациентов на 12–14-й дни, а количество тромбоцитов достигает пиковых значений на 10–12-й дни. В связи с этим определение количества тромбоцитов на 5, 7 и 9-й дни необходимо для своевременного обнаружения ГИТ.

Таблица 1. Клиническая балльная система оценки риска ГИТ

БАЛЛЫ	2	1	0
Тромбоцитопения (Thrombocytopenia)	> 50%-ное падение количества тромбоцитов или минимальное количество тромбоцитов $20 - 100 \times 10^9/\text{л}$	30–50%-ное падение количества тромбоцитов или минимальное количество тромбоцитов $10 - 19 \times 10^9/\text{л}$	< 30%-ное падение количества тромбоцитов или минимальное количество тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$
Сроки (Timing) падения количества тромбоцитов или других осложнений	Четкое начало на 5–10-й день или < 1 дня (если был контакт с гепарином в течение последних 100 дней)	Согласуется с иммунизацией, но не четко (например, отсутствуют данные о числе тромбоцитов), или начало тромбоцитопении на > 10 -й день	Количество тромбоцитов падает слишком рано (при отсутствии недавнего контакта с гепарином)
Тромбообразование (Thrombosis) или другие осложнения (например, повреждение кожи)	Новые тромбы; некроз кожи; острая системная реакция на болюсное введение гепарина	Прогрессирующий или повторяющийся тромбоз; эритемные повреждения кожи; предполагаемый, но пока недоказанный тромбоз	Отсутствует
Отсутствие других причин (oTher) тромбоцитопении	Нет других выраженных причин падения количества тромбоцитов	Есть вероятность другой причины	Имеется конкретная другая причина

Примечание. Первый день иммунизирующего воздействия гепарина считается 0-м днем; день начала падения количества тромбоцитов считается днем начала тромбоцитопении (обычно для пересечения условного порогового значения, определяющего тромбоцитопению, требуется на 1–3 дня больше). По материалам Warkentin TE. British Journal of Haematology, 2003, 121: 535–555; July 2010.

помощью АВК уже было начато, рекомендуется введение витамина К с целью обратить противосвертывающее действие АВК.

Применение всех альтернативных антикоагулянтов сопровождается высокой опасностью массивных кровотечений (0,8–1,25% на каждый день лечения), при этом ни один из них не имеет известных антидотов

Для антикоагулянтной терапии больных с ГИТ одобрены три лекарственных препарата: два ингибитора тромбина прямого действия (ИТПД), лепирудин (lepirudin) и аргатробан (argatroban), а также данапароид (danaparoid) из группы гепариноидов. Бивалирудин (bivalirudin, ИТПД) и фондапаринукс (ингибитор фактора Xa) могут также быть использованы для лечения ГИТ

Применение всех альтернативных антикоагулянтов сопровождается высокой опасностью массивных кровотечений (0,8–1,25% на каждый день лечения), при этом ни один из них не имеет известных антидотов. Только у 5% пациентов с подозрением на ГИТ патология в действительности подтверждается (среди реанимационных больных это цифра еще меньше). Основная причина подозревать ГИТ у реанимационных больных – тромбоцитопения. Однако, несмотря на высокую частоту тромбоцитопении (у ~50% реанимационных больных развивается тромбоцитопения), частота ГИТ у них составляет всего ~0,5%. Риск кровотечений у реанимационных больных с тромбоцитопенией повышен. Поэтому в ожидании результатов лабораторного обследования реанимационных больных с низким и средним риском ГИТ может быть показано использование профилактических, а не терапевтических доз альтернативных антикоагулянтов.

Методы диагностики ГИТ

Лабораторные тесты, выявляющие антитела ГИТ, делятся на функциональные (тесты с активацией тромбоцитов) или антигенные (с использованием ТФ4-Г в качестве антигена). Доступные в настоящий момент коммерческие методики определения антител ГИТ обобщены ниже (рис. 2).

Функциональные тесты

Функциональные тесты для обнаружения антител к ТФ4-Г основаны на способности этих антител активировать тромбоциты. Использование активации тромбоцитов дает таким тестам заметное преимущество, выражющееся в имитации активности антител *in vivo*, но в то же время оно обуславливает существенный практический недостаток: для выполнения теста необходимы нормальные человеческие тромбоциты. Кроме того, нормальным донорским тромбоцитам свойственны индивидуальные различия в способности к активации антителами ГИТ, поэтому лабораториям, выполняющим функциональное тестирование ГИТ, необходимо сначала выявить нормальных доноров, подходящих для выполнения определенных тестов. Нехватка потенциальных доноров может отбить охоту у многих лабораторий к повседневному выполнению функциональных тестов, особенно это отно-

Рисунок 2. Классификация методов диагностики ГИТ

сится к лабораториям с ограниченными донорскими возможностями. Также стоит отметить, что использование отмытых нормальных тромбоцитов, а не богатой тромбоцитами плазмы повышает чувствительность функциональных тестов на антитела к ТФ4-Г, но при этом отмыка технически усложняет процедуру, оставляя использование таких тестов только опытным лабораториям.

В основе ГИТ лежат иммунные механизмы. Так как антитела к ТФ4-Г не достигают клинически значимых концентраций до 5-го дня, достаточно начать мониторинг количества тромбоцитов на 5-й день терапии

Агрегация тромбоцитов

В 1984 г. Carter CJ с соавт. первыми описали функциональный тест на антитела к ТФ4-Г, назвав его реакцией агрегации тромбоцитов (PAT). В этом методе происходит измерение агрегации тромбоцитов здоровых людей после инкубации с пробами сыворотки, содержащими различные концентрации гепарина. В основе метода лежит высокая агрегация тромбоцитов в присутствии терапевтических, но не превышающих терапевтические дозы гепарина. Преимущество PAT заключается в простоте выполнения теста за счет использования богатой тромбоцитами плазмы. Чувствительность теста варьирует и зависит от концентрации гепарина и особенностей донорских тромбоцитов.

Тест на высвобождение серотонина

Тест на высвобождение серотонина, предложенный в 1986 г., выполняется с помощью отмытых тромбоцитов. Главное достоинство метода на высвобождение серотонина заключается в высокочувствительном обнаружении активации тромбоцитов благодаря использованию радиоизотопной метки. К недостаткам метода стоит отнести необходимость манипуляций с радиоактивными материалами, которых многие лаборатории стараются избегать, а также сравнительно продолжительную процедуру теста.

Тест на гепарин-индуцированную активацию тромбоцитов (ГИАТ)

В 1991 г. Greinacher с соавт. описали быстрый и чувствительный функциональный метод определения антител к ТФ4-Г, основанный на визуальной оценке гепарин-индуцированной агрегации тромбоцитов в лунках микропланшета. Достоинства метода ГИАТ – его относительная простота и оценка результата по конечной точке. Однако интерпретация результатов зависит от визуальной оценки и опыта специалиста. Тест требует использования отмытых тромбоцитов, а также проведение предварительного скрининга доноров для получения максимальной чувствительности и специфичности.

Проточная цитометрия

Warkentin с соавт. обнаружили, что в присутствии гепарина сыворотка пациентов с клиническим диагнозом ГИТ приводит к образованию микросгустков из отмытых

тромбоцитов. Впоследствии они разработали тест для обнаружения ГИТ методом проточной цитометрии, при котором происходит измерение гепарин-зависимого образования микроагрегатов тромбоцитов. Затем были описаны и другие тесты для диагностики ГИТ, основанные на методе проточной цитометрии, в которых используются разные подходы для обнаружения активации тромбоцитов в присутствии антител к ТФ4-Г и гепарину.

АНТИГЕННЫЕ ТЕСТЫ

Твердофазный ИФА

Для обнаружения человеческих антител к ТФ4-Г было разработано как минимум пять коммерческих иммунохимических тест-систем. Две твердофазные иммуноферментные тест-системы, первоначально описанные Amiral J с соавт. и Visentin с соавт., главным образом различаются антигенами, покрывающими лунки микропланшетов: ТФ4 с гепарином или ТФ4 с поливинилсульфонатом (ПВС) соответственно.

Тест-системы позволяют получить результаты в качественном формате, время анализа составляет около двух часов. В зависимости от используемых антител, меченных ЩФ/ПХ, тест-системы могут выявлять иммуноглобулины всех классов (суммарные IgG, IgA и IgM) или каждого класса в отдельности (IgG или IgA или IgM).

ГИТ сопровождается более чем 50%-ным снижением количества тромбоцитов (относительно максимального значения на 4-й день терапии гепарином) и нередко возникновением новых тромбов, обычно через 5-14 дней после назначения профилактической или терапевтической дозы гепарина

Иммуноанализ на частицах позволяет получить качественные результаты тестирования на наличие ГИТ без использования специального оборудования или анализатора. В настоящее время имеется два типа таких методов: метод иммунофильтрации и метод агглютинации в геле. Оба типа анализа выполняются вручную и состоят из нескольких стадий, что увеличивает вероятность человеческой ошибки. Антитела к ТФ4-Г сыворотки пациента связываются с комплексами ТФ4-Г на поверхности микрочастиц. Индикатором наличия антител может служить изменение цвета или агглютинация, а интерпретация результатов (положительный или отрицательный) зависит от визуальной оценки специалиста, выполняющего тест.

Иммунотурбидиметрия

HemosIL HIT-Ab(PF4-H) (Instrumentation Laboratory/Werfen, Испания) – первая и единственная иммунотурбидиметрическая тест-система (основанная на методе латексной агглютинации) для определения антител к ТФ4-Г на автоматических коагулометрах. Метод позволяет за минуты обнаружить суммарные иммуноглобулины к комплексам ТФ4-Г.

Таблица 2. Сравнение имеющихся на рынке антигенных тестов диагностики ГИТ

	Иммунотурбидиметрия (HemosIL HIT-Ab)	Коммерческие ИФА-системы	Иммунофильтрация	Агглютинация в геле
Определяемые антитела	Суммарные иммуноглобулины	IgG/A/M	Суммарные иммуноглобулины	IgG/A/M
Автоматизация	Полностью автоматизированный	Ручной	Ручной	Ручной
Время до получения результата	13 минут	2 часа	До 80 минут	20 минут
Результат	Полуколичественный	Качественный	Качественный	Качественный
Состав набора реагентов	<ul style="list-style-type: none"> • Жидкие • Готовые к использованию • Специализированные контроли 	<ul style="list-style-type: none"> • Лиофилизированные или жидкие • Многокомпонентные 	Шесть мини-реакционных устройств	<ul style="list-style-type: none"> • Карты, частицы • Положительные и отрицательные контроли
Калибровочная кривая	Да	Нет	Нет	Нет
Контроли	Отдельные, специализированный набор	В составе набора реагентов	В составе набора реагентов	В составе набора реагентов
Тип пробы	Свежая или замороженная цитратная плазма	Свежая или замороженная цитратная плазма и/или сыворотка	Свежая сыворотка	Сыворотка
Интерпретация результатов	$\geq 1 \text{ E/ml}$	0,1 > установленного значения	Визуальная оценка	Визуальная оценка
Повторность	Один повтор	Два повтора	Один повтор	Один повтор

Сравнение антигенных методов

Методики определения антител ГИТ отличаются по разным параметрам: по времени получения результата, формату, составу набора и другим аналитическим характеристикам. Иммунотурбидиметрическая тест-система HemosIL HIT-Ab(PF4-H) позволяет значительно сократить время исследования и иные издержки (табл. 2).

С целью оценки потенциального клинического и экономического эффектов применения срочного лабораторного иммунотурбидиметрического тестирования на ГИТ был проведен анализ публикаций, а также организовано первичное исследование в Великобритании, Германии и США. В исследовании было смоделировано лечение 1000 гипотетических пациентов с ГИТ с использованием одного из четырех описанных ниже сценариев и с разделением пациентов на диагностические группы. Также была проведена оценка общих затрат на лечение пациентов по каждому из сценариев.

Авторы показали эффективность использования набора HemosIL HIT производства Instrumentation Laboratory/Werfen в областях:

- Помощи пациентам посредством ускорения принятия клинического решения и уменьшения побочных эффектов, а также посредством уменьшения риска развития осложнений при подтверждении диагноза ГИТ.
- Сокращения затрат посредством снижения частоты необоснованного перехода на альтернативные антикоагулянты (АК).

Для оценки потенциального клинического и экономического эффектов от срочного тестирования ГИТ все пациенты, имеющие подозрение на ГИТ, были оценены по шкале 4Т, после чего было смоделировано четыре сценария:

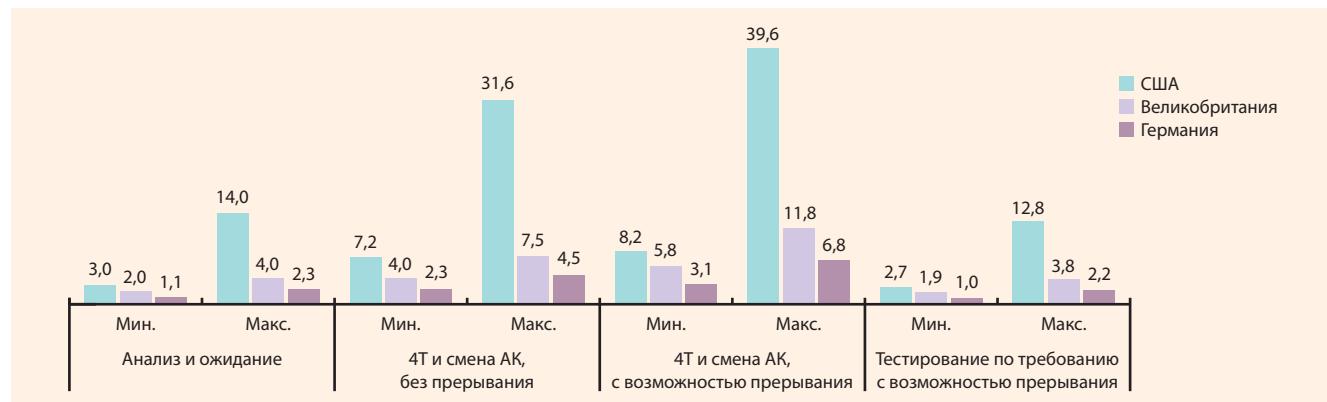
- 4Т, анализ и ожидание – риск по шкале 4Т высокий или средний, заказано ИФА-исследование на антитела (с накапливанием образцов, для тестирования в партии), пациент остается на гепарине и ожидает результата тестирования всей партии образцов.

В случае стойких подозрений на наличие ГИТ отмена терапии гепарином сама по себе недостаточна. Чтобы предотвратить образование новых тромбов, нужна антикоагулянтная терапия негепариновыми препаратами

- 4Т и смена АК без прерывания терапии гепарином – риск по шкале 4Т высокий или средний, заказано ИФА-исследование на антитела (с накапливанием образцов, для тестирования в партии), пациенту меняют АК на основании 4Т. Альтернативный АК продолжает применяться независимо от результата анализа.

- 4Т и смена АК с возможностью прерывания терапии гепарином – риск по шкале 4Т высокий или средний, заказано ИФА-исследование на антитела (с накапливанием образцов, для тестирования в партии), пациенту меняют

Рисунок 3. Стоимость перевода на терапию альтернативными антикоагулянтами (в млн долл. на тысячу пациентов) для гипотетической выборки из 1 000 пациентов с подозрением на ГИТ для четырех сценариев



АК на основании 4Т. В случае отрицательного результата анализа пациент возвращается на гепарин.

Срочное иммунотурбидиметрическое тестирование позволяет начать раннее целенаправленное лечение в случае подтверждения ГИТ. Такой подход способствует улучшению клинических исходов для пациентов с ГИТ при одновременном сокращении расходов на их лечение

■ 4Т, срочное тестирование с возможностью прерывания терапии гепарином – риск по шкале 4Т высокий или средний, заказано срочное иммунотурбидиметрическое исследование на антитела, пациенту меняют АК на основании результата анализа.

Результаты исследования позволили сделать вывод о том, что сценарий со срочным иммунотурбидиметрическим тестированием приводит к наиболее благоприятному клиническому и экономическому результату за счет меньшего количества побочных эффектов и снижения затрат, связанных с сопутствующим лечением. Срочное тестирование ГИТ позволяет улучшить клинический исход для пациентов с ГИТ за счет своевременного и правильного метода лечения, а также позволяет уменьшить затраты за счет предотвращения осложнений, приводящих к существенному удорожанию лечения. У пациентов, не страдающих ГИТ, срочное тестирование позволяет снизить затраты на лечение альтернативными АК.

ВЫВОДЫ

Задержки с постановкой диагноза ГИТ приводят к дополнительным затратам на лечение, так как в спорной ситуации врачи обычно предпочитают перевести пациентов на дорогостоящие альтернативные антикоагулянты. С другой стороны, если пациента оставляют на гепарине на время ожидания лабораторного заключения по

ГИТ, у него могут развиться более тяжелые осложнения. В дополнение к увеличению затрат на необоснованную смену АК для пациентов, в действительности не страдающих ГИТ, задержка в получении результата анализа может привести к ухудшению клинического состояния пациента, поскольку причины, вызвавшие подозрение на ГИТ, остаются неопределенными.

Средние затраты на лечение ГИТ варьируют между странами: от 2 090–3 200 € в Германии, 3 330–3 700 € в других европейских странах и до 35 400–64 800 \$ в США. Как видно на рисунке 3, сценарий «4Т, срочное тестирование с возможностью прерывания терапии гепарином» имеет наименьшую стоимость на альтернативные АК во всех странах.

Сценарий со срочным иммунотурбидиметрическим тестированием приводит к наиболее благоприятному клиническому и экономическому результату за счет меньшего количества побочных эффектов и снижения затрат, связанных с сопутствующим лечением

Данное исследование позволило сделать вывод о том, что сценарий «4Т, срочное тестирование с возможностью прерывания терапии гепарином» имеет крайне положительные клинический и экономический эффекты, заключающиеся в улучшении клинического исхода и уменьшении затрат по сравнению с другими сценариями диагностики и лечения ГИТ. Срочное иммунотурбидиметрическое тестирование позволяет начать раннее целенаправленное лечение в случае подтверждения ГИТ. Такой подход способствует улучшению клинических исходов для пациентов с ГИТ при одновременном сокращении расходов на их лечение. В то же время своевременное информирование лечащего врача об отрицательном результате на ГИТ приводит к снижению затрат, связанных с переходом на терапию альтернативными АК.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ГИТ

Для оценки клинической вероятности развития ГИТ была разработана шкала 4Т:

	2	1	0	Количество баллов
Тромбоцитопения	>50% падение или падение уровня тромбоцитов на 20-100 x 10 ⁹ /L	30-50% или падение уровня тромбоцитов на 10-19 x 10 ⁹ /L	Падение <30% или падение уровня тромбоцитов на <10 x 10 ⁹ /L	
«Тайминг» падения числа тромбоцитов	Очевидное начало между 5 и 10 днем; или менее, чем за 1 день (если пациент подвергался гепаринотерапии в течение последних 100 дней)	Начало тромбоцитопении после 10 дня	Падение числа тромбоцитов слишком рано (если не было недавно терапии гепарином)	
Тромбозы или др. последствия (например повреждения кожи)	Новые тромбозы, некрозы кожи; острая системная реакция после приема дозы гепарина	Прогрессирующие или рекуррентные тромбозы, эритемы на коже; тромбозы еще не доказаны	Нет	
Других причин для тромбоцитопении нет	Нет других причин падения тромбоцитов	Возможны и другие причины падения тромбоцитов	Определенно существуют и другие объективные причины	
Сумма				

Высокая (8 - 6)

Средняя (5 - 4)

Низкая (3 - 0)

Принцип метода

Антитела к комплексу ТФ4-Гепарин

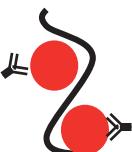
ТФ4-Гепарин



Положительный образец

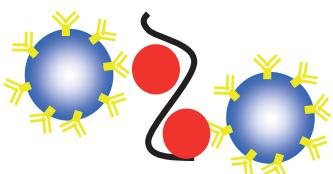


Положительный образец



Нет агглютинации

Отрицательный образец



Агглютинация

Оценка баллов по шкале «4Т»

>3

100%

HemosIL HIT-Ab(PF4-H)
(00020301200)

10%
присутствуют

≤3

90%
отсутствуют

Исключение
диагноза ГИТ,
пересмотр
клинической
картины

Требуется отмена гепарина
и выбор подходящей
альтернативной
антикоагулянтной терапии¹



¹ На усмотрение врача решение об изменении терапии может быть принято до или после подтверждения функциональным методом с очищенными тромбоцитами.

