

Н.Ю. СЕМИГОЛОВСКИЙ^{1,2}, д.м.н., профессор, Т.В. ВАВИЛОВА³, д.м.н., профессор, В.А. КАЩЕНКО^{1,2}, д.м.н., С.Н. СЕМИГОЛОВСКИЙ², А.А. САПЕГИН¹, к.м.н.

¹ Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Выраженная тромбоцитопения значимо (в разы и десятки раз) повышает госпитальную летальность, особенно пациентов общехирургического, сосудистого, ортопедического и травматологического профилей в сравнении с кардиохирургически больными и – в меньшей степени – интервенционными кардиологическими пациентами. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения является иммуноопосредованным осложнением и парадоксально сопровождается частыми тромбозами. Риск тромбоза варьирует от 30–50% при умеренной и до 90% – при выраженной тромбоцитопении. Венозные тромбозы при этом преобладают над артериальными, особенно распространены тромбозы глубоких вен нижних конечностей и тромбозы легочной артерии. Нередки инсульты, острый инфаркт миокарда, тромбоз мезентериальных сосудов, позвоночной артерии, центральных катетеров и т. д. Задержка с диагностикой и отменой гепаринов, введение тромбовези, неназначение альтернативных антикоагулянтов ухудшают прогноз и повышают летальность.

В настоящее время для оценки вероятности развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении у конкретного больного используется балльная шкала 4 Т. Она содержит неточности и предусматривает подсчет баллов по 4 критериям и 3 степеням, что затрудняет ее использование. В начале 2014 г. на основании анализа литературы и собственного опыта нами было разработано упрощенное правило экспресс-диагностики этого состояния. В обзоре описываются патофизиология, эпидемиология, диагностика и аспекты современного лечения этого грозного осложнения, которое можно эффективно профилактировать и успешно лечить. Приводятся клинические примеры, подтвержденные иммунотестом. В следующем сообщении будет приведен 3-летний анализ распространенности, причин и динамики осложнений этого состояния в многопрофильном стационаре, а также результаты внедрения оригинального правила.

Ключевые слова: тромбоцитопения, гепарины, гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), иммунодиагностика, тромбоз.

N.Yu. SEMIGOLOVSKII¹, MD, professor, T.V. VAVILOVA³, MD, professor, V.A. KASHCHENKO^{1,2}, MD, S.N. SEMIGOLOVSKII², A.A. SAPEGIN¹, PhD in medicine

¹Sokolov' Hospital №122 of Federal Medical and Biological Agency

²Sankt-Petersburg State University

³Almazov' Federal medical Research Centre

HEPARININDUCED THROMBOCYTOPENIA IN PATIENTS WITH VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS – CLINICAL CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE

Severe thrombocytopenia significantly (at times and dozens of times) increases in-hospital mortality, especially for General surgical, vascular, orthopedic and traumatological patients in comparison with cardiac surgery and interventional cardiac patients. Heparin-induced thrombocytopenia is immune-mediated complication, paradoxically accompanied by frequent thrombosis. The risk of thrombosis varies from 30–50% for moderate and up to 90% in severe thrombocytopenia. Venous thrombosis predominate over the arterial, especially thrombosis of deep veins of lower extremities and pulmonary thromboembolism. Strokes, acute myocardial infarction, thrombosis of the mesenteric, vertebral arteries, central catheters are also not rare. The delay in diagnosis and in cessation of the heparins, the use of tromboconcentrate, not appointment of alternative anticoagulants – all of it worsen prognosis and increase mortality. Currently, in order to assess the possibility of Heparin-induced thrombocytopenia «Scale 4 T» is often in usage. It contains inaccuracies and provides 4 criteria and 3 degrees, that to some extent complicates its use. In early 2014, on the basis of literature analysis and own experience, we have developed a simplified «Rule» for the rapid diagnosis of this condition. Key points are highlighted in review regarding the pathophysiology, epidemiology, diagnosis, aspects of modern management, as well as the economic impact of heparin-induced thrombocytopenia and clinical examples in surgical patients confirmed by immunoassay. The next message will show a 3-year analysis of the incidence, causes, dynamics of outcomes in a multidisciplinary hospital, and the results of the implementation of the original «Rule».

Keywords: thrombocytopenia, heparins, heparin-induced thrombocytopenia (HIT), immunodiagnosics, thrombosis.

Расстройства гемостаза в хирургии играют ключевую роль в выживаемости больных после оперативных вмешательств. Венозные тромбоэмболические осложнения периоперационного периода при этом – одна из самых частых причин предотвратимой смерти в стационаре [15].

Последние Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) (2015) [4] содержат указание на необходимость использования в оценке риска ВТЭО т. н. шкалы Caprini J.A. (2005) [16]. Эта проверенная в многочисленных исследованиях шкала [1, 39] приводит гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ) как фактор риска ВТЭО с оценкой в 3 балла, т. е. ГИТ сразу способна сделать риск ВТЭО «высоким».

Клинический случай 1

Пациент Ж., 78 лет, поступил в отделение кардиореанимации 4.08.15 из хирургического отделения спустя неделю консервативного лечения с диагнозами: основной – «острый холецистопанкреатит»; сопутствующий – «ИБС; постинфарктный кардиосклероз (2013). Гипертоническая болезнь 3-й ст. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2 ф.к. Желудочковая экстрасистолия. ЦВБ. Дисциркуляторная энцефалопатия».

Пациента беспокоили одышка в покое, трофические расстройства кожи отежных голеней и непостоянные летучие боли в животе и нижних конечностях. Не исключалось обострение хронического холецистита (по данным компьютерной томографии – уплотнение стенок желчного пузыря). Были обнаружены флеботромбоз глубоких вен правой голени, высокое давление в легочной артерии (60 мм 04.08.15) на фоне гиперкоагуляции – D-димер – 8250 нг/мл (при норме до 250 нг/мл), в связи с чем заподозрена тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Отмечена также крайне низкая фракция выброса левого желудочка (24% при норме свыше 55%). По результатам анализа крови от 03.08.15 усилилась печеночная недостаточность – гиперферментемия по аспаратаминотрансферазе и аланинаминотрансферазе. Заподозрена «диабетическая стопа», однако убедительных данных за сахарный диабет у больного не получено (критерий – гликированный гемоглобин), как и за сепсис (прокальцитониновый тест – норма, при СРБ – 83,4 мг/л при норме до 10 мг/л). Диагноз ТЭЛА подтвержден при спиральной компьютерной томографии в ангиорежиме от 06.08.15. Проводилась активная антикоагулянтная терапия: 4.08.15 – нефракционированный гепарин внутривенно – 500 Ед/ч под контролем АЧТВ, с 5.08.15 – эноксапарин натрия – 0,4 х 2 подкожно, инотропная, антибактериальная терапия (моксифлоксацин + Эртрапенем).

В ходе лечения у больного отмечалось прогрессивное снижение уровня тромбоцитов (до $72 \times 10^9/\text{л}$ от 09.08.15), была заподозрена гепарин-индуцированная тромбоцитопения. Анализ крови на ГИТ-антитела выявил увеличение этого показателя – 5,8 У/мл (при норме до 1,0 У/мл). С 8.08.15 гепарин в лечении заменен на введение Фондапаринукса (2,5 мг подкожно ежедневно). В итоге

отмечено восстановление уровня тромбоцитов ($197 \times 10^9/\text{л}$ от 13.08.15) при снижении уровня D-димера с 8 250 до 1 760 нг/мл от 10.08.15. Отмечена положительная динамика уровня лимфоцитов (1% от 07.08.15 до 8% от 13.08.15). Состояние больного компенсированное. Больной выписан с диагнозами: основной – «тромбоз суральных вен правой голени. ИБС. Стенокардия 2-го функционального класса. Постинфарктный кардиосклероз (2013). Гипертоническая болезнь 3-й ст.»; осложнения основного – «двусторонний гидроторакс, желудочковая экстрасистолия. ХСН 2.ф.к. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения»; сопутствующий – «фликтена правой стопы на фоне отежного синдрома. Хронический некалькулезный холецистит».

Клинический случай 2

Пациент С., 83 года, лечился в 5-м хирургическом (сосудистом) отделении с 18.06.15 с диагнозами: основной – «сахарный диабет 2-го типа. Синдром диабетической стопы справа. Смешанная форма. Влажная гангрена II пальца правой стопы. Диабетическая ангиопатия правой нижней конечности. Окклюзия подколенно-берцового сегмента справа. Хроническая артериальная недостаточность 4-й ст. по А.В. Покровскому»; сопутствующий – «генерализованный атеросклероз. ИБС. ПИКС (ОИМ неизвестной давности). Ишемическая кардиомиопатия. ГБ III ст. Риск ССО 4-й ст. Постоянная форма фибрилляции предсердий, субтотальная АВ-блокада. Постоянный электрокардиостимулятор с 2004 г. ХСН III ФК. ДГПЖ. Стриктура уретры. Эпизицистостома. Диабетическая нефропатия. Синдром ХПН. Ампутация левой нижней конечности на уровне верхней трети бедра от 15.04.14 г. Послеоперационная вентральная грыжа.

18.06.15 г. – у больного выполнена ампутация II пальца правой стопы. 01.07.2015 г. произведена ангиопластика подколенно-берцового сегмента справа. Выявлен также неокклюзирующий тромбоз поверхностной бедренной, подколенной и берцовых вен правой нижней конечности (без УЗ-признаков флотации). С 08.07.15 г. отмечена олигурия, нарастание почечной недостаточности, в связи с чем переведен в отделение общей реанимации, где до 13.07.15 г. проводилась антибактериальная, антикоагулянтная (эноксапарин натрия), инфузионная, нейропротекторная, антиоксидантная и мочегонная терапия, коррекция водно-электролитного и белкового баланса. С 14.07.15 г. narosла одышка в покое, заподозрены острый повторный инфаркт миокарда, отказ кардиостимулятора. Был переведен в отделение кардиореанимации, где острого инфаркта не выявлено, как и поломки кардиостимулятора (тропонин – норма, ритм сердца по данным прикроватного ЭКГ-мониторирования устойчивый). Диагностирована ТЭЛА (давление в легочной артерии 72 мм рт. ст., объемная перегрузка правых камер, D-димер 1186 нг/мл при норме – до 250 нг/мл, по данным сцинтиграфии легких – дефекты перфузии), возникшая на фоне гепарин-индуцированной тромбоцитопении (тромбоцитопения – $60 \times 10^9/\text{л}$). Анализ крови на ГИТ-антитела выявил увеличение этого показателя – 8,2 У/мл (при норме – до 1,0 У/мл). Улучшение состо-

яния достигнуто путем замены эноксапарина натрия на фондапаринукс) и Соталола на Верапамил, использования мочегонных и сердечных гликозидов. Отмечено постепенное улучшение самочувствия, общего состояния, легочной вентиляции, восстановление уровня тромбоцитов.

Тромбоцитопению относят к маркерам высокого риска поскольку, она способна в разы увеличивать летальность стационарных больных [12, 22, 36]. Выраженная тромбоцитопения сопровождается повышением 30-дневной летальности у больных после общехирургических, сосудистых и травматолого-ортопедических операций [22].

Вместе с тем вопросы необходимого объема предоперационного обследования хирургических больных до сих пор являются дискуссионными [13, 22]. Это касается, в частности, сомнений в необходимости обязательного определения исходного уровня тромбоцитов и проведения гемокоагуляционных тестов [22, 28, 36]. В таблице 1 представлены данные литературы по влиянию тромбоцитопении на исходы оперативных вмешательств у больных различного профиля.

Недавнее (2014) крупное американское исследование – ретроспективный анализ историй болезни 316 644 больных, подвергшихся некардиохирургическим вмешательствам [22], было направлено на выяснение вопроса: влияет ли уровень тромбоцитов у пациентов без геморрагического синдрома на последующие периоперационные осложнения, а также на летальность и необходимость гемотрансфузий после вмешательства. Это исследование было призвано в т.ч. оценить прогностическую роль уровня тромбоцитов для формирования последующих клинических рекомендаций.

Выяснилось, что у пациентов с тромбоцитопенией (<100 x 10⁹/л) 30-дневная летальность после некардиохирургических вмешательств составила 15,6% против 0,1% у пациентов с нормальным уровнем тромбоцитов. В случае легкой тромбоцитопении (от 100 до 150 x 10⁹/л) риск 30-дневной летальности был повышен на 31%, а вероятность последующей гемотрансфузии у больных с выраженной и легкой тромбоцитопенией повышалась на 75 и 31%,

соответственно. В то же время тромбоцитоз (>450 x 10⁹/л) не оказывал влияния на периоперационную летальность.

Сразу после операций на открытом сердце снижение уровня тромбоцитов может достигать 30% и удерживаться в пределах 40–60% от исходного на 2–3-й послеоперационные дни [58]. Геморрагические осложнения после операций с искусственным кровообращением, по оценке отечественных и зарубежных специалистов, встречаются в 3–5% случаев, однако точная частота тромбогеморрагических осложнений в хирургии до настоящего времени не оценена из-за отсутствия четкого определения понятия синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и единых диагностических критериев [5].

Опасность ГИТ заключается в парадоксальном развитии тромбозов (до 50% случаев) как артериального, так и венозного русла. Летальность при ГИТ достигает, по данным литературы, 20–30%

Тромбоцитопения нередко встречается и в рентгенангиохирургии. Падение уровня тромбоцитов ниже 100 x 10⁹/л отмечают у 2,4–9,2% пациентов после чрескожных коронарных вмешательств, при которых используются антитромбоцитарные средства: аспирин, клопидогрел, абциксимаб и др. [46].

Одной из возможных причин снижения количества тромбоцитов является ГИТ. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что тромбоцитопения имеет место у больных инфарктом миокарда с использованием тромболитика (и гепарина), т.е. в ситуации, когда частота таких причин как кровопотеря, гемодилюция, посттрансфузионные реакции, сепсис невысока.

Опасность ГИТ заключается в парадоксальном развитии тромбозов (до 50% случаев) как артериального, так и венозного русла [2, 54, 57]. Летальность при ГИТ достигает, по данным литературы, 20–30% [2, 31].

При ретроспективном анализе базы данных 9 638 кардиохирургических пациентов НЦССХ им. А.Н. Бакулева [5] паде-

Таблица 1. Частота выраженной тромбоцитопении и соотношение летальности у больных с выраженной тромбоцитопенией и с нормальным уровнем тромбоцитов

Нозология	Частота тромбоцитопении, %	Летальность, %		Соотношение летальности при тромбоцитопении и без нее
		При тромбоцитопении	При нормальном уровне тромбоцитов	
Некардиохирургические операции (общая хирургия, сосудистые, ортопедические)*	7,7	15,6	0,1	156:1
Операции на открытом сердце**	6,5	24,0	1,6	15:1
Чрескожные коронарные вмешательства***	3,9	12,4	1,1	11:1
Инфаркт миокарда/тромболитис***	16,4	16,1	3,3	5:1
Острый коронарный синдром***	1,0	11,5	5,7	2:1

* Цит. по [22]. – ** Цит. по [5]. – *** Цит. по [36].

Таблица 2. Сравнительная характеристика 2 типов тромбоцитопений, обусловленных применением гепаринов

Характеристика	1-й тип (гепарин-ассоциированный)	2-й тип (гепарин-индуцированный, ГИТ)
Механизм	Неиммунный	Иммунный
Количество тромбоцитов	$\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ или $\geq 50\%$ от исходного уровня	$\leq 100 \times 10^9/\text{л}$ или $\leq 50\%$ от исходного уровня
Манифестация	В течение первых 4 дней	В течение 5–15 дней
Тромбозы	Редко	Часто
Лечение	Отмена гепарина	Отмена гепарина и назначение альтернативных антикоагулянтов. Переливание тромбоцитарной взвеси противопоказано

ние уровня тромбоцитов на 50% и выше в послеоперационном периоде, расцененное как ГИТ, встречалось в среднем в 6,5% случаев (у 3% детей и у 14% взрослых). При этом летальность в группе больных без тромбоцитопении составила 1,6%, а в группе больных с предполагаемой ГИТ – 24%, т. е. оказалась в 15 раз выше. Между тем ГИТ, являющуюся потенциально фатальной, можно эффективно профилактировать и успешно лечить [2, 12].

По механизмам развития, скорости падения уровня тромбоцитов и принципам лечения различают 2 типа тромбоцитопении, связанной с использованием гепаринов

(табл. 2). 1-й тип – гепарин-ассоциированная неиммунная тромбоцитопения – возникает у 10–30% больных, сопровождается снижением количества тромбоцитов на 10–30%, носит транзиторный характер и не требует дополнительного лечения кроме отмены препарата. Ее механизмом считают прямую активацию тромбоцитов через специфические рецепторы P2Y12 и IIb/IIIa, что ведет к агрегации тромбоцитов. Тромбозы при этом виде развиваются редко.

Второй тип – гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – представляет собой иммуноспецифическую реакцию, связанную с образованием аутоантител к комплексу гепарина и 4-го тромбоцитарного фактора (ТФ4). ГИТ возникает в течение 5 и более (до 15) суток у 1–5% пациентов, получающих нефракционированный гепарин (НФГ) и до 1% – у леченных низкомолекулярными гепаринами (НМГ) [58].

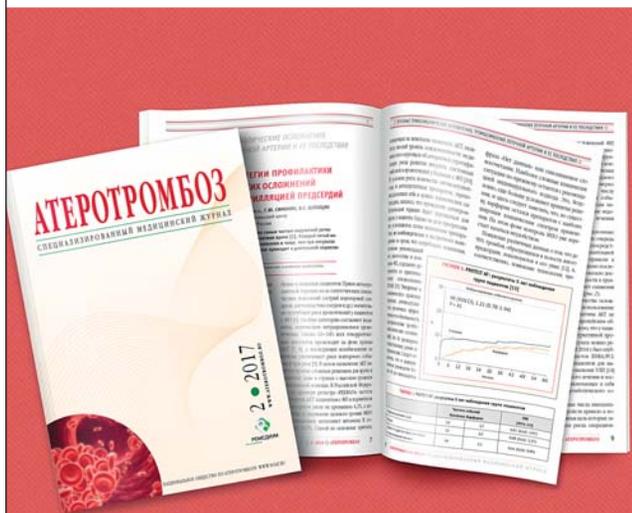
Развитие ГИТ может быть и более стремительным у больных, получавших гепарин ранее. Чаще ГИТ развивается у хирургических больных, нежели у терапевтических [51], у женщин (в 1,7 раза чаще, чем у мужчин) и у пожилых (старше 60 лет). Для нее характерно падение уровня тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ или на 50% от

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

www.aterotromboz.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ



105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru

исходного. Именно ГИТ присуще развитие парадоксальных тромбозов.

В настоящее время установлено, что в основе ГИТ лежит формирование гепарин-зависимых антител (анти-тела ГИТ), распознающих «собственный» протеин ТФ4, обнаруживаемый в тромбоцитарных гранулах [7]. 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 [30, 38]. Цепь гепарина, состоящая из 12 и более сахаридных мономеров, плотно связывается с ТФ4, что, возможно, объясняет, почему НФГ относительно чаще вызывает ГИТ, чем короткие молекулы НМГ [50]. Между тем, литературные данные по соотношению ГИТ при использовании НМГ и НФГ варьирует в широких пределах – от 1:2 до 1:30 [9, 20, 58, 59].

Помимо активации тромбоцитов, антитела ГИТ вызывают гиперкоагуляцию, оказывая повреждающее действие на эндотелиоциты и моноциты с повышением экспрессии тканевого фактора и генерации тромбина, что доказано клиническими и экспериментальными исследованиями [9, 47, 52]. Активация коагуляции при ГИТ происходит также в результате прокоагулянтных изменений мембраны тромбоцитов [49]. У 5–10% больных ГИТ наблюдается снижение фибриногена, указывающее, в частности, на развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [53]. Если эти механизмы уже запущены, риск тромбоза сохраняется от нескольких дней до недель даже после прекращения применения гепарина [48, 51].

Обычно ГИТ развивается в срок от 5 до 15 дней после начала курса гепаринотерапии [54]. Однако при предшествующем использовании гепарина ГИТ может начаться и раньше в результате наличия циркулирующих антител ГИТ. Полагают, что риск быстрого начала ГИТ ограничен первыми 100 днями после лечения любыми гепаринами, поскольку антитела ГИТ недолговечны. Кроме того, антитела ГИТ могут и не вырабатываться повторно при последующем применении гепарина [42, 54].

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 преобладают над артериальными (соотношение 4:1), особенно распространены тромбозы глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоз эмболии легочной артерии.

Другие осложнения ГИТ включают инсульт, острый инфаркт миокарда, тромбоз мезентериальных сосудов, тромбоз позвоночной артерии и т. д. [51, 53]. Необычным и опасным проявлением ГИТ может стать также некроз надпочечников, приводящий к острой или хронической надпочечниковой недостаточности [14, 53].

При лечении ГИТ недостаточно только отменить гепарин [32, 48, 51]. Важно проводить профилактику тромбозов или лечение уже состоявшихся осложнений. В соответствии с современными европейскими и американскими рекомендациями [61, 33], препаратами выбора являются Бивалирудин, Лепирудин, Агратробан, Данапароид и Фондапаринукс. В настоящее время установлено, что

Фондапаринукс является эффективным и безопасным препаратом выбора при развитии ГИТ [11, 29, 44], о чем свидетельствуют и приведенные клинические наблюдения, а также при первичном его использовании вероятность ГИТ крайне низкая, что дает препарату преимущества как в плане эффективности, так и экономичности использования [25, 45].

Больные с выявленными ГИТ-антителами должны получать негепариновые антикоагулянты не менее 6 месяцев [31, 61]. Продленная профилактика включает пероральные антикоагулянты, в первую очередь Варфарин. Вместе с тем последний может вызвать микротромбозы у больных ГИТ за счет резкого снижения протеина С при активной гипокоагуляции (МНО > 4.0). Поэтому, по мнению Warkentin T.E. и Greinacher A. (2016), начало приема Варфарина должно быть поэтому отложено до момента восстановления уровня тромбоцитов свыше $150 \times 10^9/\text{л}$ [60]. Данные последних лет позволяют высказать оптимизм в отношении использования ривароксабана в качестве альтернативного антикоагулянта.

Переливание тромбоцитарной взвеси больным ГИТ противопоказано по причине тромбогенности такой процедуры и вероятности дополнительной активации продукции антител [2, 40, 60]. Имеются отдельные сообщения об эффективности эфферентных методик лечения ГИТ и, в частности, плазмообмена [26].

Лабораторная диагностика ГИТ затруднена, дорогостояща, непрерывно совершенствуются и до последнего времени апробируются в клинических условиях [10, 40]. Используются функциональные и антигенные тесты.

Функциональные тесты:

1. Тест высвобождения серотонина – «золотой стандарт» выявления антител к комплексу гепарин/ПФ4. Чувствительность 60–80%, специфичность до 90%. Используется C_{14} -меченный серотонин. Для проведения теста необходимо специальное оборудование и изотоп. Применяется этот метод ограниченно, в основном центрами, специализирующимися на изучении ГИТ.
2. Тест гепарин-индуцированной агрегации тромбоцитов (НІРА). Чувствительность от 39 до 81%, специфичность до 90%. Это – наиболее широко используемый диагностический тест (ответ можно получить за 2–3 часа).

Антигенные тесты:

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 (ГИТ-Ab), в т. ч. с использованием портативных одноразовых картриджей для исключения ГИТ.

Несмотря на то что у тромбоцитопении достаточно много причин, известная фатальность ГИТ и доступность дорогостоящих иммунотестов побуждает клиницистов за рубежом к гипердиагностике ГИТ [34], достигающей, по данным недавнего (2011) исследования, 100% [18]. Возможности такой диагностики в нашей стране ограни-

Таблица 3. Балльная шкала риска развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении 2-го типа [24, 34]

Признак	2 балла*	1 балл*	0 баллов*
Тромбоцитопения	Падение Тр** более 50% или $Tr \geq 20 \times 10^9/l$	Падение Тр на 30–50% или $Tr \geq 10-19 \times 10^9/l$	Падение Тр менее 30% или $Tr \leq 10 \times 10^9/l$
Время манифестации	5–10 суток или в первые сутки (с анамнезом инфузии гепарина за последние 30 дней)	≥ 10 суток или ≥ 1 дня (с анамнезом инфузии гепарина за последние 30 дней)	≤ 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

* 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.

ченны как по финансовым соображениям, так и по технологическим причинам.

В соответствии с современными рекомендациями диагностика ГИТ должна начинаться с оценки вероятности данного состояния с использованием балльной шкалы – шкалы 4 Т (табл. 3) [18, 55, 56,], которая предусматривает подсчет баллов по 4 критериям и 3 степеням, что в известной мере затрудняет ее использование. Кроме того, в разделе «Время манифестации» имеется расхождение мнений – указание на использование гепарина в пределах последних 30 дней или 100 дней, как это было установлено [54].

С учетом сказанного выше в начале 2014 г. на основании анализа литературы и собственного опыта нами было разработано упрощенное правило экспресс-диагностики ГИТ – «100–5–100» – падение уровня тромбоцитов периферической крови до $100 \times 10^9/l$ на 5-й день применения гепаринов или в пределах 100 дней от их предшествующего использования. Указанный уровень тромбоцитопении, согласно различным зарубежным и

отечественным Стандартам лечения, является пограничным для принятия решения об отмене гепарина [3].

Применение этого правила на практике в многопрофильном стационаре, а также внедрение принципов современного ведения больных ГИТ сопровождается снижением количества случаев осложненной ГИТ как у хирургических, так и у терапевтических пациентов. Данные готовятся к печати и будут представлены в следующей публикации.

В целом ГИТ представляет также заметную экономическую проблему здравоохранения. Так, в США подсчет дополнительных затрат на лечение больных с ГИТ в стационаре показал их рост на 14–41 тыс. долл. с увеличением койко-дня на 2 недели по сравнению с пациентами, у которых ГИТ не выявлялась [17, 43]. Сходным образом в Европе дополнительные затраты на лечение ГИТ были определены в размере 3,5–9 тыс. евро, причем у хирургических больных они выше, чем у пациентов терапевтического профиля. В расчеты включены удлинение сроков госпитализации и цена альтернативных антикоагулянтов [21, 62].

Таким образом, ГИТ является 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. Проблема диагностики ГИТ остается открытой, а методы лечения продолжают совершенствоваться.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринов В.Е., Лобастов К.В., Бояринцев В.В., Счастливец И.В. Клиническая оценка шкалы «CAPRINI» для индивидуального прогнозирования риска развития послеоперационных венозных тромбозов у хирургических пациентов. *Фундаментальные исследования*, 2013, 12, 1: 11–16. / Barinov VYe, Lobastov KV, Boyarintsev VV, Schastlvtsev IV. Clinical evaluation of the CAPRINI scale for individual prediction of the post-operative venous thromboembolism risk in surgical patients. *Fundamentalnyye Issledovaniya*, 2013, 12, 1: 11–16.
2. Бокерия Л.А., Чичерин И.Н. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (современное состояние проблемы). М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. 96 с. / Bokeria LA, Chicherin IN. Heparin-induced thrombocytopenia (status update on the problem). М.: Bakoulev SCCS, RAMS, 2007. 96 p.
3. Дуткевич И.Г., Сухомлина Е.Н., Селиванов Е.А. Основы клинической гемостазиологии. СПб.: ООО ИПК Коста, 2010. 144 с. / Dutkevich IG, Sukhomlina EN, Selivanov EA. Fundamentals of clinical hemostasiology. SPb.: IPK Costa LLC, 2010. 144 p.
4. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*, 2015, 4(2): 2–52. / Russian clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEO). *Flebologiya*, 2015, 4 (2): 2–52.
5. Полетаева Г.С., Рогальская Е.А., Климович Л.Г. и др. Оценка частоты встречаемости ГИТ у пациентов с тромбоцитопенией. Мат. XXI Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов, «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, 22–25 ноября 2015 г. [Электронный ресурс]. 2015. Режим доступа: http://racvs.ru/events/archive/xxi_vserossiyskiy_sezd_serdechnososudistykh_khirurgov/otsenka_chastoty_vstrechaemosti_git_u_patsientov_s_trombotsitopeniy/ Дата доступа: 11.10.2015. / Poletaeva GS, Rogalskaya EA, Klimovich LG, et al. Evaluation of the incidence of heparin-induced thrombocytopenia in patients with thrombocytopenia. Based on the materials of 21st All-Russia Congress of Cardiovascular Surgeons, Bakoulev SCCS of the Ministry of Health of the Russian Federation, 22 November 25, 2015 [Electronic resource]. 2015. Access mode: http://racvs.com/events/archive/xxi_vserossiyskiy_sezd_serdechnososudistykh_khirurgov/otsenka_chastoty_vstrechaemosti_git_u_patsientov_s_trombotsitopeniy/ Accessed date: 11.10.2015.
6. Самсонова Н.Н., Климович Л.Г., Рогальская Е.А. Патогенез послеоперационных коагулопатий. *Клиническая физиология кровообращения*, 2014, 4: 17–24. / Samsonova NN, Klimovich LG, Rogalskaya EA. The pathogenesis of post-operative coagulopathies. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya*, 2014, 4: 17–24.

7. 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. 68. 95–96.
8. 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. 98. 1252–1254.
9. Arepally G.M., Ortel T.L. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 2006. 355. 8. 809–817.
10. Bakchoul T., Zöllner H., Greinacher A. Current insights into the laboratory diagnosis of HIT. *Int. J. Lab. Hematol.* 2014. 36. 3. 296–305.
11. Barilla D., Martinelli G.L., Cotroneo A., Romano A., Iacopino Thrombosis due to Heparin-induced Thrombocytopenia in Cardiac Surgery: is Fondaparinux an Effective Treatment? *J Cardiovasc Dis Diagn.* 2016. 4. 3. 240–245.
12. Battistelli S., Genovese A., Gori T. Heparin-induced thrombocytopenia in surgical patients. *Am. J. Surg.* 2010. 199. 1. 43–51.
13. Bito S., Miyata S., Migita K., et al. Mechanical prophylaxis is a heparin-independent risk for anti-platelet factor 4/heparin antibody formation after orthopedic surgery. *Blood.* 2016. 127. 8. 1036–1043.
14. 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. 157. 192–193.
15. Bozzato S., Galli L., Ageno W. Thromboprophylaxis in surgical and medical patients. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012. 33. 2. 163–175.
16. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon.* 2005. 51. 70–78.
17. Creekmore F.M., Oderda G.M., Pendleton R.C., Brixner D.I. Incidence and economic implications of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients receiving prophylaxis for venous thromboembolism. *Pharmacotherapy.* 2006. 10. 1438–1445.
18. Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in 2011: an epidemic of overdiagnosis. *Thromb Haemost.* 2011. 106. 6. 993–994.
19. Cuker A., Gimotty A., Crowther M.A., Warkentin T.E. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2012. 120. 2. 4160–4167.
20. Datta I., Ball C.G., Rudmik L., et al. Complications related to deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: a systematic review of the literature. *J Trauma Manag Outcomes.* 2010. 4. 1. 21.
21. Elalamy I., Le Gal G., Nachit-Ouinekh F., et al. Heparin-induced thrombocytopenia: an estimate of the average cost in the hospital setting in France. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009. 15. 4. 428–434.
22. Glance L.G., Blumberg N., Eaton M. et al. Preoperative Thrombocytopenia and Postoperative Outcomes after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2014. 120. 1. 62–75.
23. Greinacher A., Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia. New York, N.Y.: Marcel Dekker. 2004. 106–107.
24. Greinacher A., Warkentin T.E. Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: review and update. *Thromb Res.* 2006. 118. 2. 165–176.
25. Gordois A., Posnett J., Borris L., et al. The cost-effectiveness of fondaparinux compared with enoxaparin as prophylaxis against thromboembolism following major orthopedic surgery. *J Thromb Haemost.* 2003. 1. 10. 2167–2174.
26. Jaben E.A., Torloni A.S., Pruthi R.K., Winters J.L. Use of plasma exchange in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a report of two cases and a review of the literature. *J Clin Apher.* 2011. 26. 4. 219–224.
27. Jang I.K., Hursting M.J. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 2005. 111. 20. 2671–2683.
28. Jia Q., Brown M.J., Clifford L. et al. Prophylactic plasma transfusion for surgical patients with abnormal preoperative coagulation tests: a single-institution propensity-adjusted cohort study. *Lancet Haematology.* 2016. 3. 3. e139 e148.
29. Kang M., Alahmadi M., Sawh S., Kovacs M.J., Lazo-Langner A. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. *Blood.* 2015. 125. 6. 924–929.
30. Kelton J.G., Sheridan D., Santos A., et al. Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory studies. *Blood.* 1988. 72. 925–930.
31. LaMuraglia G.M., Houbballah R., Laposata M. The identification and management of heparin-induced thrombocytopenia in the vascular patient. *J Vasc. Surg.* 2012. 55. 2. 562–570.
32. Lewis B.E., Wallis D.E., Berkowitz S.D., et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 2001. 103. 1838–1843.
33. Linkins L.A., Dans A.L., Moores L.K. et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012. 141. e495S e530S.
34. Lo G.K., Juhl D., Warkentin T.E., et al. Evaluation of pretest clinical score (4 Ts) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost.* 2006. 4. 4. 759–765.
35. Lo G.K., Sigouin C.S., Warkentin T.E. What is the potential for overdiagnosis of heparin-induced thrombocytopenia? *Am J Hematol.* 2007. 82. 12. 1037–1043.
36. Matthai W.H. Thrombocytopenia in Cardiovascular Patients. Diagnosis and Management. *Chest.* 2005. 127. 465–525.
37. 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 Musculoskeletal Disord.* 2011. 12. 22–34.
38. Newman 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. 96. 182–187.
39. Pannucci C.J., Bailey S.H., Dreszer G., et al. Validation of the Caprini Risk Assessment Model in Plastic and Reconstructive Surgery Patients. *J Am Coll Surg.* 2011. 212. 1. 105–112.
40. 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. 20. 4. 349–354.
41. 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. 99. 2530–2536.
42. Potzsch B., Klovekorn W., Madlener K. Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia (Letter). *N Engl J Med.* 2000. 343. 515–522.
43. Smythe MA, Koerber JM, Fitzgerald M, Mattson JC. The financial impact of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest.* 2008. 134. 3. 568–573
44. Schindewolf M., Steindl J., Beyer-Westendorf J., et al. Frequent of-label use of fondaparinux in patients with suspected acute heparin-induced thrombocytopenia (HIT) – findings from the GerHIT multi-centre registry study. *Thrombosis research.* 2014. 134. 29–35.
45. Sullivan S.D., Kwong L. Cost-effectiveness of fondaparinux compared with enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing hip fracture surgery. *Value Health.* 2006. 9. 2. 68–76.
46. Topol E.J., Moliterno D.J., Herrmann H.C., et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.* 2001. 344. 1888–1894.
47. Visentin G., Ford S.E., Scott J., 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. 93. 81–88.
48. Wallis D.E., Workman D.L., Lewis B.E., et al. Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med.* 1999. 106. 629–635.
49. Warkentin T.E., Hayward C. 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. 84. 3691–3699.
50. 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. 332. 1330–1335.
51. Warkentin T.E., Kelton J.G. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med.* 1996. 101. 502–507.
52. Warkentin T.E., Elavathil L.J., Hayward C. M., et al. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med.* 1997. 127. 804–812.
53. 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. 43–86.
54. Warkentin T.E., Kelton J.G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 2001. 344. 1286–1292.
55. Warkentin T.E., Heddle N.M. Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Curr. Hematol. Re* 2003. 2. 2. 148–157.
56. Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br. J. Haematol.* 2003. 121. 4. 535–555.
57. Warkentin T.E. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest.* 2005. 127. 35–45.
58. Warkentin T.E., Greinacher A. So, does low-molecular-weight heparin cause less heparin-induced thrombocytopenia than unfractionated heparin or not? *Chest.* 2007. 132. 4. 1108–1110.
59. Warkentin T.E., Sheppard J.A., Heels-Ansdell D., et al. Heparin-induced thrombocytopenia in medical surgical critical illness. *Chest.* 2013. 144. 3. 848–858.
60. Warkentin T.E., Greinacher A. Management of heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol.* 2016. 5. 462–470.
61. Watson H, Davidson S, Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *Br. J. Haematol.* 2012. 159. 5. 528–540.
62. Wilke T, Tesch S, Scholz A, Kohlmann T, Greinacher A. The costs of heparin-induced thrombocytopenia: a patient-based cost of illness analysis. *J Thromb Haemost.* 2009. 7. 5. 766–773.