

В.А. Гурьянов¹, Г.Н. Толмачев²

ГЕПАРИНИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

¹ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава, Москва;

²ФГБУЗ Волгоградский медицинский клинический центр Федерального медико-биологического агентства

Представлена подробная информация об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, профилактике и лечении тяжелого осложнения гепаринотерапии: гепарининдуцированной тромбоцитопении.

Ключевые слова: гепарин, осложнение гепаринотерапии, гепарининдуцированная тромбоцитопения

HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA: THEORY AND PRACTICE

Guryanov V.A.¹, Tolmachev G.N.²

¹Sechenov First Moscow State Medical University; ²Volgograd Medical Clinical Centre of the Federal Medical and Biological Agency

The article deals with detailed information about etiology, pathogenesis, clinical signs, prophylactics and treatment of a heparin-induced thrombocytopenia.

Key words: heparin, heparin therapy complications, heparin-induced thrombocytopenia

Выбирая тему лекции, мы провели опрос среди курсантов — врачей анестезиологов-реаниматологов. Результат оказался удручающим: меньше 10% знают, что есть такое осложнение гепаринотерапии, как гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ), причем без разделения на ГИТ-1 и ГИТ-2. О степени серьезности осложнений что-то знают единицы. О необходимости создания протокола (клинических рекомендаций) профилактики, диагностики и лечения последствий, не думал никто. Итак, ГИТ.

Гепарин по-прежнему остается наиболее универсальным парентеральным антикоагулянтом и в ряде случаев препаратом выбора для профилактики и лечения артериальных и венозных тромбозов и некоторых других заболеваний. Популярность его во многом объясняется хорошими антикоагулянтным, противотромботическим и некоторым антитромбоцитарным эффектами, быстрым началом действия при внутривенном введении, возможностью управлять дозой и сравнительно простыми методами контроля. Один из ведущих специалистов по антикоагулянтной терапии проф. Терлик считает, что: "Противопоказанием к назначению антикоагулянтной терапии является незнание патофизиологии тромбогеморрагических состояний и фармакологии антикоагулянтов". Известный французский гематолог К. Борде солидарен с профессором: "При употреблении антикоагулянтов осторожность — не мать безопасности, она — дочь малодушия и некомпетентности". Учитывая такую значимость профилактического и лечебного назначения антикоагулянтов, возростающий интерес к побочным эффектам и осложнениям их применения. Наиболее тяжелым осложнением профилактики и терапии гепарином является ГИТ, ведущая к развитию тяжелых форм венозных и/или артериальных тромбозов иммунного генеза.

В 1957 г. на V конгрессе Международного общества ангиологов в Нью-Йорке R.E. Weismann и R.W. Tobin представили 3-летний опыт наблюдения неожиданного развития периферических артериальных тромбозов в процессе системного применения гепарина у 10 пациентов. Начало артериальных тромбозов произошло на 7—15-й день применения гепарина. Множественные тромбозы произошли у 9 пациентов, из которых 6 умерли

в результате этих осложнений, 2 больных перенесли обширные ампутации.

Следующим этапом в развитии представлений о патогенезе ГИТ было выявление тромбоцитопении у больных с тромбозами с осложнениями, развившимися на фоне гепаринотерапии. До 1970 г. подсчет количества тромбоцитов не был рутинным лабораторным исследованием. Однако это не помешало Natelson и соавт. в 1969 г. выявить значительное уменьшение количества тромбоцитов к 10-му дню лечения гепарином 68-летнего пациента с раком предстательной железы и ТЭЛА. Окончательно существование связи между тромбоцитопенией, гепаринотерапией и тромбозом было признано после описания сосудистым хирургом D. Silver и соавт. двух больных, у которых развилась тяжелая тромбоцитопения ($8 \cdot 10^9$ и $10 \cdot 10^9$ /л соответственно) с петехиальной сыпью, острый инфаркт миокарда и гепаринорезистентность. После отмены гепарина количество тромбоцитов восстановилось до нормы, но после возобновления гепаринотерапии через 1 нед вновь быстро уменьшилось. Увеличение количества мегакариоцитов при этом свидетельствовало о повышенном потреблении тромбоцитов. Авторами была идентифицирована субстанция, наличие которой в плазме пациентов вызывало агрегацию донорских нормальных тромбоцитов в присутствии гепарина, ею оказался класс IgG.

Следующий этап исследований патогенеза ГИТ был посвящен изучению антител. В течение 5 лет (1975—1980 гг.) по меньшей мере 8 исследовательских групп, наблюдая пациентов с ГИТ, подтвердили наличие гепаринзависимых антител, активирующих тромбоциты. Проведенные исследования позволили Vabcock и соавт. (1976) заявить, что "этот синдром может развиваться гораздо чаще, чем это предполагалось".

В 1980 г. Bell и Royall показали, что частота развития тромбоцитопении была выше (26%) у больных, получавших бычий (из легких быка) гепарин, чем у пациентов (8%), получавших свиной (из слизистой оболочки кишечника свиней). Эти же исследования заставили усомниться в иммунной природе тромбоцитопении — не были выявлены тромбоцитактивирующие антитела. В результате появилась терминологическая путаница, конец которой положили исследования доктора Beng Chong и соавт. (1981), опубликованные в журнале "Lancet". Авторы выделили 2 формы ГИТ: раннюю неиммунную — ГИТ-1 и позднюю иммунную — ГИТ-2. Эти термины используют до сих пор

Информация для контакта:

Гурьянов Владимир Алексеевич (Gur'yanov Vladimir Aleksevich), e-mail: guryanovva@mail.ru

для дифференциации механизма ГИТ и степени тромбоопасности.

Следующим этапом изучения ГИТ была разработка методов лабораторной диагностики, основной проблемой которой была низкая чувствительность. В 1983 г. сотрудникам лаборатории Макмастерского университета удалось решить эту проблему. Они обнаружили, что отмытые тромбоциты в суспензии с буфером, содержащим физиологические концентрации бивалентных катионов, очень чувствительны к активации под действием сыворотки больных с ГИТ. Эта методика известна как исследование реакции высвобождения серотонина.

Разработка методов лечения и профилактики ГИТ началась в 1982 г. Проф. J. Nagenberg впервые успешно применил гликозаминогликановый антикоагулянт данапароид у 48-летнего американца с тромбозом глубоких вен и ТЭЛА, у которого лечение гепарином осложнилось тромбоцитопенией и прогрессированием тромбоза. Лечение тромбозов, рецидивирующих у больного в последующие 6 лет, этим препаратом было так же эффективно. В дальнейшем были проведены крупные рандомизированные исследования, подтвердившие эффективность данапароида в клинической практике. Параллельно исследовали и другие препараты, в частности А. Greinacher впервые применил рекомбинантный гирудин — лепирудин у больного с ГИТ-2 после трансплантации сердца, после чего препарат был одобрен для парентерального введения Евросоюзом (1997) и США (1998). Исследования по применению варфарина у больных с ГИТ-2 показали, что препарат может способствовать прогрессированию тромбоза, а у некоторых пациентов — развитию варфарининдуцированных некрозов кожи.

В последние годы ГИТ-2 рассматривают как синдром, характеризующийся множеством протромботических нарушений, включая не только активацию тромбоцитов и эндотелиальных клеток, но и значительную активацию путей свертывания крови.

Частота ГИТ-2 в среднем составляет 1—5% и считается высокой, если развивается более чем у 1% больных, средней — если возникает у 0,1—1% пациентов и низкой — если развивается менее чем у 0,1% больных. Особенно часто гепарининдуцированные антитела выявляют у пациентов кардиохирургических стационаров (ИК с большими дозами нефракционированного гепарина — НФГ), у больных, получавших НФГ в течение минимум 1 нед после ортопедических операций, хирургических вмешательств на сосудах, абдоминальных операций. Актуальность проблемы ГИТ связана с очень тяжелыми последствиями: в 35—70% случаев развиваются тромбозы, в 20% возникает необходимость в ампутации и в 30% ГИТ приводит к летальному исходу (Warkentin и соавт., 2005). Венозные тромбозы почти в 50% случаев могут осложняться ТЭЛА.

Учитывая возможность чрезвычайно серьезных осложнений ГИТ-2, практикующему врачу необходимо знать (но хорошо бы иметь в виде протокола) следующее.

1. Тромбоцитопения у пациентов, получающих гепарин (снижение началось на 5—10-й день применения), должна расцениваться как ГИТ с высокой степенью вероятности.

2. Развитие венозного или артериального тромбоза через 4—14 дней после начала применения гепарина, позволяет предполагать развитие ГИТ с очень высокой степенью вероятности.

3. Быстрое снижение количества тромбоцитов после начала применения гепарина (в первые 24 ч) характерно для ГИТ-2, если пациент получал гепарин в пределах предшествующих 100 дней. Такое "моментальное" развитие ГИТ обусловлено не сенсибилизацией к гепарину, а наличием транзиторных антител, которые перестают выявляться в среднем через 50—80 дней после перенесенной ГИТ (зави-

сит от чувствительности метода определения антител). Применение гепарина у больных, перенесших ГИТ, возможно, так как новые антитела к гепарину появляются минимум через 5 дней его применения, как и в первый раз.

4. В 3—5% случаев ГИТ может развиваться через несколько дней после отмены гепарина. При этом серологические тесты выявляют высокий титр антител, а сыворотка крови вызывает активацию тромбоцитов *in vitro* при добавлении гепарина.

5. Снижение количества тромбоцитов более чем на 50% от максимального послеоперационного уровня в период между 5-м и 14-м днями после начала гепаринотерапии может свидетельствовать о развитии ГИТ, даже если количество тромбоцитов превышает $150 \cdot 10^9/\text{л}$.

6. Петехии и другие проявления спонтанных геморрагий не являются клиническими признаками ГИТ, в том числе у пациентов с выраженной тромбоцитопенией.

7. Локализация тромбозов часто зависит от независимых клинических факторов: послеоперационное состояние, атеросклероз, наличие катетера в артерии или в центральной вене.

8. При ГИТ высока частота тромбозов, несмотря на отмену гепарина, с заменой или без замены варфарином.

9. Развитие венозной гангрены конечностей можно предотвратить, если варфарин назначать не в остром периоде, а в качестве препаратов, вводимых при отмене гепарина, использовать гепариноиды (данапароид) или инактиваторы тромбина (гирудин, лепирудин и др.).

10. Эритематозные и некротические изменения кожи в местах подкожных инъекций гепарина являются кожными проявлениями ГИТ, независимо от количества тромбоцитов (если нет возможности определить наличие ГИТ-антител). При сочетании кожных проявлений и тромбоцитопении риск венозного и особенно артериального тромбоза значительно увеличивается.

11. Любые кардиопульмональные, воспалительные или другие необъяснимые острые проявления, возникающие через 5—30 мин после болюсного внутривенного введения гепарина, расценивают как ГИТ, независимо от того, имеется ли на момент развития острой клинической ситуации лабораторное подтверждение. После такого введения гепарина необходимо немедленно определить количество тромбоцитов и сравнить его с уровнем до введения, так как резкое снижение их количества может быть транзиторным.

12. Ключевым звеном патогенеза ГИТ является массивное образование тромбина, которое у 5—10% больных приводит к декомпенсированному ДВС-синдрому.

13. В последнее время появляется все больше данных о роли синдрома системной воспалительной реакции в патогенезе ГИТ. У пациентов с острым воспалением высока вероятность развития ГИТ. IL-6 и другие медиаторы острой фазы ответа стимулируют продукцию большого количества тромбоцитов, проявляющих большую реактивность в отношении иммунных комплексов гепарин-PF-4-антитело.

14. Часто (до осознания наличия ГИТ и тромбоза) большинство врачей думают о недостаточной гепаринотерапии уже имеющегося тромбоза или его профилактики, и сопротивляются отмене гепарина, пока у больного не разовьются дополнительные осложнения.

15. ГИТ является клинико-лабораторным синдромом, поэтому диагноз должен основываться на 2 критериях:

- а) клинические проявления, тромбоцитопения с тромбозами или без них;
- б) выявление ГИТ-антител.

16. Критериями лабораторной диагностики являются: а) снижение количества тромбоцитов на 50% и более от исходного; б) функциональный тест, основанный на выявлении активации отмытых тромбоцитов донора в присутствии

плазмы пациента и гепарина в терапевтической концентрации; в) антигенный анализ определения антител к комплексу гепарин-РФ-4; г) неспецифические тесты:

- снижение уровня АТШ,
- снижение уровня протеина С,
- увеличение D-димера.

17. Существуют функциональные методы серодиагностики ГИТ:

- а) прямой тест агрегации тромбоцитов (ПАТ);
- б) реакция высвобождения серотонина (SRA) — "золотой стандарт";
- в) тест гепарининдуцированной активации тромбоцитов (НИРА),

другие тесты остаются экспериментальными, их выполняют всего в нескольких лабораториях в мире!

18. Лабораторное подтверждение ГИТ может служить лишь дополнительным методом диагностики (результаты зависят от методик и времени проведения теста по отношению к времени развития тромбоцитопении). Рутинное определение антител в отсутствие тромбоцитопении и клинических проявлений не рекомендуют. Отсрочка лечения до получения лабораторных результатов является недопустимой.

19. При подозрении на ГИТ необходимо отменить гепарин (устранить все источники, включая промывание сосудистых катетеров и т. д.), начать скрининговые ультразвуковые и другие исследования для исключения тромбозов.

20. Необходимо сразу начать альтернативную антикоагулянтную терапию. К сожалению, липерудин и аргатробан, одобренные для применения в США, в России не зарегистрированы. Данапароид, применяемый в Европе, Канаде, Японии и др., в США снят с производства в 2002 г. в связи с повышенным риском геморрагических осложнений, в России так же не зарегистрирован. Фондапаринукс (арикстра) — ингибитор фактора Ха (опосредованно через АТШ) одобрен FDA только для профилактики ГИТ, так как нет документированных случаев развития ГИТ при его использовании. В мире есть небольшой опыт его применения с хорошим результатом при ГИТ (Куо и соавт., 2005), в России препарат зарегистрирован. Кроме того, в России разрешено применение дабигатрана (продаксы), и мы на своей базе в ГКБ № 31 активно и успешно применяем оба препарата.

21. Антикоагулянт анкрод не рекомендуют применять для лечения ГИТ-2 (описаны случаи венозной гангрены конечностей при сочетании с варфарином).

22. В отдельных случаях применяют аспирин, дипиридамол, антагонисты GРIb/IIIa, но только в качестве дополнительной терапии.

23. В ряде случаев необходимо решать вопрос о внутривенном введении гамма-глобулина, фибринолитиков, тромболитиков, проведении плазмафереза, хирургической тромбэктомии.

24. Установка каво-фильтра больным с ГИТ-2 с целью профилактики ТЭЛА не показана — возможен массивный тромбоз.

25. Прямые ингибиторы тромбина назначают в дозе, поддерживающей терапевтический уровень АЧТВ (1,5—2,5). Варфарин назначают при нормализации количества тромбоцитов (не менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$, а лучше $150 \cdot 10^9/\text{л}$) и начинают с малых доз (5 мг/сут), причем в течение 5 дней параллельно с ингибитором тромбина.

26. При развитии ГИТ на фоне приема варфарина его действие необходимо прекратить назначением витамина К в дозе 5—10 мг.

27. Трансфузия тромбоцитарной массы при ГИТ противопоказана.

28. Профилактикой ГИТ является регулярный контроль количества тромбоцитов в крови и назначение НФГ строго по показаниям.

Заключение

Медицинское сообщество знает о ГИТ немало, но на уровне практикующего звена недостаточно. Знания эти, как правило, не систематизированы (в виде протокола) и не всегда используются практикующими врачами. Далеко не все лечебные учреждения, применяющие гепарин, по объективным и субъективным причинам имеют препараты (лепирудин, бивалирудин, арготробан, фондапаринукс и дабигатран), назначаемые для профилактики развития и при развитии ГИТ с целью предотвращения и лечения описанных выше тяжелых осложнений. Следовательно, в этих учреждениях высока вероятность развития осложнений, и таких учреждений немало.

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 615.273.53.03:618.3-06:616.12

Л.Р. Адилова¹, Е.М. Шифман², Л.В. Адамян¹, Е.С. Ляшко¹, Е.Е. Тюлькина³

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА (обзор международных клинических рекомендаций)

¹ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, 127473, Москва; ²ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов РФ, 117198, Москва; ³ГКБ № 15 им. О.М. Филатова, РФ, 111539, Москва

Тромбэмболические и геморрагические осложнения остаются одними из главных причин материнской заболеваемости и смертности. Физиологически протекающая беременность связана с состоянием гиперкоагуляции, а при наличии у пациентки механического протеза клапана сердца данное состояние еще больше усугубляется, вследствие чего антикоагулянтная терапия у этих больных является сложной задачей. Необходимо учитывать влияние антикоагулянтных препаратов на состояние плода, течение беременности и родов. В данном обзоре международных клинических рекомендаций представлены схемы антикоагулянтной терапии у беременных с