

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений и гепарин-индуцированная тромбоцитопения у больного с острой воспалительной полиневропатией (синдромом Гийена-Барре)

М.А. Пирадов, В.М. Городецкий, Ю.В. Рябинкина, Г.М. Галстян, А.А. Хорошун

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;

Гематологический научный центр Минздрава России РФ (Москва)

Представлено описание иммунологически подтвержденного клинического случая тяжелой тромбоцитопении у мужчины 61 года с синдромом Гийена-Барре (СГБ), возникшей в результате применения прямых антикоагулянтов с целью лечения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Клиническая картина основного заболевания характеризовалась наличием острого вялого грубого тетрапареза, на фоне которого у больного развились множественные эмболические тромбозы глубоких вен голеней. В результате терапии прямыми антикоагулянтами отмечалось улучшение УЗ-картины вен нижних конечностей, вместе с тем – прогрессирующее снижение числа тромбоцитов крови и развитие геморрагического синдрома. Данных за коагулопатию потребления при исследовании факторов свертывания крови получено не было. Показатели миелограммы исключали онкологическое заболевание кроветворной системы. Учитывая сроки развития тромбоцитопении, а именно – 10-е сутки от начала терапии прямыми антикоагулянтами, было выполнено исследование антител к комплексу гепарин-тромбоцитарный фактор 4 (PF4), показавшее положительный результат. После отмены фраксипарина и проведения плазмафереза в небольшом объеме с целью элиминации аутоантител состояние больного улучшилось. Представленное наблюдение демонстрирует, что применение препаратов, направленных на коррекцию патологии системы свертывания крови, может само по себе спровоцировать развитие более тяжелых гемореологических нарушений и требует регулярного контроля всех показателей гемостаза.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, синдром Гийена-Барре

Введение

В последние годы в литературе периодически освещаются проблемы применения прямых антикоагулянтов у пациентов, находящихся в критических состояниях различного генеза [2]. Это связано как с широким распространением данных препаратов в различных областях медицины и накоплением опыта клинических наблюдений, так и с внедрением новых методик лабораторных исследований. Среди подобных сообщений особое место занимает информация о различной патологии системы свертывания крови, обусловленной приемом лекарственных средств и имеющая фатальные последствия. В 1949 г. Акройд сообщил об остро развившейся тромбоцитопенической пурпуре у пациента, получавшего седативный препарат седормид. У всех, кто принимал этот препарат ранее, развивалась повышенная чувствительность к нему. В настоящее время этот вариант индуцированной лекарствами иммунной тромбоцитопении признан классическим. В 1973 г. Ролес, Диксон и Силвер описали тромбоцитопению и тромбоз, развившиеся неделю спустя после начала лечения гепарином, причем

признаки иммунного патогенеза были очевидны [1]. В настоящее время прямые антикоагулянты широко используются в отделениях интенсивной терапии для лечения и профилактики различных заболеваний и осложнений. Однако не следует забывать и о серьезных побочных эффектах этих препаратов, применение которых требует тщательного мониторинга. Приводим описание случая тяжелой гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) у больного с синдромом Гийена-Барре, обусловленной применением антикоагулянтов, назначенных с целью профилактики ВТЭО.

Описание наблюдения

Больной Г., 61 года, находился в отделении реанимации и интенсивной терапии Научного центра неврологии РАМН с 28.05.2010 по 09.06.2010 и с 15.06.10 по 15.07.10, а также в отделении реанимации Гематологического научного центра с 09.06.2010 по 15.06.2010.

Анамнез заболевания. В середине мая 2010 г. перенес острую респираторную вирусную инфекцию. Через 2-3 дня появи-

лись колющие боли в стопах, онемение кистей рук, прогрессирующая слабость в кистях и стопах. На 7-е сутки заболевания перестал ходить. Госпитализирован в больницу по месту жительства. На 12-е сутки заболевания переведен в ОРИТ НЦН РАМН.

Сопутствующие заболевания: глаукома.

При поступлении: предъявляет жалобы на слабость в руках и ногах, наиболее выраженную в дистальных отделах конечностей, нарушение ходьбы, самообслуживания, онемение кистей рук, голеней и стоп, учащенное сердцебиение и одышку при физической нагрузке. Общее состояние средней тяжести. Температура тела нормальная. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Число дыханий (ЧД) в покое 20 в 1 мин. После небольшой физической нагрузки ЧД до 35 в 1 мин. При аускультации легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. АД 150/90 мм рт. ст. Пульс ритмичный, 85 ударов в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные. Остальные системы органов — без патологии.

Неврологический статус: сознание ясное. Сглажена правая носогубная складка, определяется слабость mm. orbicularis oris et nasalis dextri. Грубый, преимущественно дистальный тетрапарез со снижением мышечного тонуса. Самостоятельно с трудом садится в постели. Сухожильные и периостальные рефлексы на руках и ногах не вызываются, патологических рефлексов нет. Болевая чувствительность умеренно расстроена по типу «перчаток» и «носков», тактильная — снижена в стопах. Вибрационная гипестезия в пальцах рук и с уровня коленных суставов. Суставно-мышечное чувство нарушено в пальцах ног. Тазовые функции контролирует. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 84% от должных величин. NIS (Neuropathy Impairment Score) 119,5 баллов, САШ (Североамериканская шкала двигательного дефицита) IV стадия.

Дополнительные методы исследования, течение заболевания, лечение.

Электронейромиография (28.05.2010, 12-е сутки заболевания): генерализованное сенсорно-моторное невральное поражение аксонально-демиелинизирующего типа.

Исследование цереброспинальной жидкости (31.05.2010, 15-е сутки заболевания): цитоз — 2/3, белок — 0,3 г/л.

ДС вен нижних конечностей (01.06.2010, 16-е сутки заболевания): острый тромбоз глубоких вен голеней обеих нижних конечностей.

Анализ крови на кислотно-щелочное равновесие (КЩР) (28.05.2010, 12-е сутки заболевания): pH — 7,430, pCO₂ — 32 мм рт. ст., BE — 2,0, pO₂ — 64 мм рт. ст., HbO₂ — 93.

Клинический анализ крови (31.05.2010, 15-е сутки заболевания): Нв — 162 г/л, эритроциты — 5,4x10¹²/л, цв. показатель — 0,9, тромбоциты — 209,0x10⁹/л, лейкоциты — 12,2x10⁹/л, нейтрофилы: палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 72%, эозинофилы — 0%, базофилы — 0%, лимфоциты — 19%, моноциты — 8%, СОЭ — 10 мм/ч.

Коагулограмма (31.05.2010, 15-е сутки заболевания): гематокрит — 46%, фибриноген — 6,872 г/л, протромбиновое время — 12,8 сек, протромбиновый индекс — 86,3%, МНО

— 1,070, АЧТВ — 19,7 сек, Б-фибриноген — резко положительный, Д-димеры >3,0 мкг/мл, антитромбин III — 109%.

Результаты прочих исследований (электролитного состава крови, цереброспинальной жидкости, общего анализа мочи и содержания порфибилиногена) были в норме. Осмотр терапевта не выявил патологии. Эндокринологом на основании осмотра и лабораторных данных был поставлен диагноз: сахарный диабет 2 типа, впервые выявленный, субкомпенсация.

Лечение: курс программного плазмафереза, на фоне которого отмечена положительная неврологическая динамика (9000 мл плазмы удалено за курс с 01.06.10 по 07.06.10, гепарина введено 60 000Ед за 3 операции плазмафереза); профилактика ВТЭО: низкомолекулярный гепарин (фраксипарин) в дозе 0,6 мл/сут п/к, эластическая компрессия нижних конечностей.

На 16-е сутки заболевания при динамическом УЗ-исследовании вен нижних конечностей у больного были выявлены острые неэмбологенные тромбозы глубоких вен голеней, при ЭХО-КГ — признаки легочной гипертензии 1 степени. Доза фраксипарина увеличена до 1,2 мл/сут. Вечером того же дня у больного внезапно развился эпизод тахипноэ до 40 в 1 мин., тахикардия — до 100 уд/мин, АД 125/85 мм рт. ст., ЖЕЛ 73% от должная ЖЕЛ (ДЖЕЛ). На 17-е сутки заболевания при проведении КТ органов грудной клетки в режиме ангиографии выявлены признаки тромбоэмболии ветвей легочной артерии. В тот же день установлен временный катетер в нижнюю полую вену, продолжена терапия фраксипарином в дозе 1,2 мл/сут. На фоне проводимого лечения отмечалось постепенное уменьшение числа тромбоцитов крови. На 21-е сутки заболевания отмечался подъем температуры тела до 40,0° С. В посевах крови выявлена бактериемия. При УЗ-исследовании селезенки — спленомегалия. Начата антибактериальная терапия. На 22-е сутки заболевания проведен очередной сеанс плазмафереза. На 23-сутки появилась генерализованная петехиальная геморрагическая сыпь, имеющая сливной характер; выявлено снижение тромбоцитов до 31x10⁹/л; отмечено нарастание дыхательной недостаточности — увеличение ЧД до 40 в минуту, pO₂ — 58,0 мм рт. ст., pCO₂ — 42,5 мм рт. ст. при инсфуляции кислорода со скоростью 3 л/мин; ЖЕЛ снизилась до 56% от должных величин. Были отменены препараты, способные угнетать гемопоэз (линезолид, кансидас, эторикоксиб). Пациент консультирован гематологом, для дообследования и лечения на 24-сутки основного заболевания переведен в Гематологический научный центр МЗСР РФ, где проводился дифференциальный диагноз между потреблением тромбоцитов на фоне сепсиса, иммунной тромбоцитопенией и гепарин-индуцированной



рис. 1: Геморрагическая сыпь при тромбоцитопении.

тромбоцитопенией. Учитывая отсутствие признаков коагулопатии потребления (МНО — 0,870, протромбиновый индекс — 126%, антитромбин III — 92%, протеин С — 82%, протеин S — 127%, фактор VIII — 207%), септическое потребление тромбоцитов было исключено. При исследовании миелограммы данных за опухолевое заболевание системы крови не получено, продукция тромбоцитов сохранена. Больному проведен анализ крови на наличие антител к комплексу гепарин-тромбоцитарный фактор 4, который оказался положительным.

Таким образом, причиной развития у больного тромбоцитопении с выраженными кожными проявлениями явилась специфическая неблагоприятная реакция на прямые антикоагулянты, так называемая гепарин-индуцированная тромбоцитопения.

Гепарин был отменен, начата терапия селективным ингибитором фактора Ха (фондапаринукс) в дозе 5 мг/сут. С целью элиминации антител к гепарину проведен один сеанс плазмафереза с удалением 900 мл плазмы. На фоне проводимого лечения состояние больного улучшилось, проявления кожного геморрагического синдрома регрессировали, количество тромбоцитов возросло до $130 \times 10^9/\text{л}$. Для дальнейшего лечения основного заболевания больной был переведен в ОРИТ НЦН РАМН.

Обсуждение

Настоящее сообщение демонстрирует трудности ведения больных в критических состояниях, обусловленные не только осложнениями основного заболевания, но и последствиями проводимой медикаментозной терапии.

Иммунная ГИТ — это одна из наиболее неблагоприятных в клинической медицине реакций на препарат, требующая не только систематического, но и комплексного контроля состояния пациента [2].

Частота гепарин-индуцированной тромбоцитопении заметно варьирует, главным образом в зависимости от использованного гепарина и длительности его применения. В среднем ГИТ происходит в 8–10 раз реже, если применяются низкомолекулярные гепарины, а не нефракционированные [2]. Парадоксально, но, несмотря на снижение числа тромбоцитов и применение гепарина, у пациентов с этим синдромом повышается риск тромбоза [9].

Клиническое значение имеет ГИТ II типа, в основе которой — иммунная реакция, приводящая к активации и агрегации тромбоцитов с высвобождением веществ с прокоагулянтной активностью, а также активации эндотелия с образованием тканевого тромбопластина. Подобная стимуляция свертывающей системы крови значительно повышает риск тромбообразования, поэтому тромбоцитопения и наличие тромбозов определяют клиническую картину и исход заболевания.

Типичные клинические проявления ГИТ — это падение числа тромбоцитов, которое начинается спустя 5–10 дней после начала курса гепарина. Среднее снижение их числа составляет $60 \times 10^9/\text{л}$. Примерно у 80% пациентов наименьшее число тромбоцитов находится в пределах от 20 до $150 \times 10^9/\text{л}$, примерно у 10% пациентов число пластинок составляет менее 20 или более $150 \times 10^9/\text{л}$.

Как было отмечено выше, ГИТ — это иммунное опосредованное нарушение, при котором применение гепарина приводит к формированию гепарин-зависимых антител, распознающих «собственный» протеин, фактор тромбоцитов 4, обычно обнаруживаемый в тромбоцитарных гранулах. Когда полимолекулярные комплексы гепарина, PF4 и антитела класса IgG формируются на поверхности кровяных пластинок, фрагменты антител ГИТ взаимодействуют с определенными рецепторами тромбоцитов, что приводит к активации последних. За исключением этой активации, антитела ГИТ вызывают гиперкоагуляцию, что показано *in vivo* повышенным уровнем молекулярных маркеров продуктов тромбина.

Также у 5–10% пациентов происходит уменьшение фибриногена, указывающее на декомпенсацию диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Активация коагуляции происходит в результате прокоагулянтных изменений мембраны тромбоцитов. Более того, исследования *in vitro* показывают, что антитела ГИТ вызывают повреждение и выработку тканевого фактора эндотелиальными клетками и моноцитами. Если эти механизмы запускаются, протромботический риск сохраняется от нескольких дней до нескольких недель даже после прекращения применения гепарина. Кроме того, антитела ГИТ не обязательно повторно вырабатываются при последующем применении гепарина [5, 7].

ГИТ-ассоциированный тромбоз происходит у основной массы пациентов с серологически-подтвержденной гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. Риск тромбоза варьирует от 30 до 50% у пациентов с незначительной тромбоцитопенией, до 90% — у пациентов с тяжелой тромбоцитопенией и ДВС. Венозные тромбозы преобладают над артериальными (соотношение 4:1), с глубокими венозными тромбозами и эмболией легких, как наиболее частыми последствиями. Артериальные тромбозы, вовлекающие большие артерии ног, также относительно частые. Другие осложнения включают инсульт, острый инфаркт миокарда, тромбоз мезентериальных сосудов и т.д. Необычным, но важным последствием ГИТ является геморрагический некроз надпочечников, который может быть двусторонним и приводит к острой или хронической надпочечниковой недостаточности.

В настоящее время применяют методы лабораторной диагностики ГИТ, однако клинические данные являются основными при установлении диагноза.

Иммуно-ферментный анализ — метод выявления антител ГИТ против PF4-зависимого антигена — все чаще используется для подтверждения или исключения диагноза ГИТ [6, 8]. В «промышленном масштабе» на сегодняшний день есть два вида исследования: тест, представленный на рынок Diagnostica Stago (Франция), для определения антител против комплексов PF4/гепарин, и тест от GTI (Брукфилд, штат Висконсин, США) использует PF4, связанные с поливинилсульфонатом. Оба исследования определяют антитела IgG, IgM и IgA; однако это не может быть преимуществом, т.к. антитела ГИТ класса IgG объясняет большинство случаев [4]. Это помогает понять большую специфичность методов определения точной активации тромбоцитов при клинически значимых антителах ГИТ.

Увеличивающееся число подтвержденных случаев ГИТ показывает, что отмена гепарина часто не несет успеха при

предотвращении тромбоза у пациентов с изолированной ГИТ. Таким образом, формируется мнение, что гепарин должен быть заменен на альтернативную антикоагулянтную терапию у больных с ГИТ.

Представленное наблюдение дает повод для поиска более безопасных средств антитромботической терапии. Прекращение терапии гепарином, как уже говорилось, не предотвращает дальнейшее развитие тромбоза, что делает необходимым ингибирование тромбина или его дегенерацию посредством быстро действующих негепариновых антикоагулянтов. Антикоагуляция кумарином (варфарином) существенно увеличивает риск тромбоза, вызывая гангрену конечностей и кожные некрозы, поэтому противопоказана в острой тромбоцитопенической фазе. Среди альтернативных

препаратов — аргатробан, лепирудин (одобрен FDA — Food and Drug Administration — и рекомендованы), данапароид (в США не используется, но применяется в континентальной Европе, Канаде, Австралии), бивалирудин фондапаринукс. В нашем случае применялся последний препарат, однако и он в виду отсутствия соответствующих исследований не может пока быть однозначно рекомендован для лечения ГИТ.

В заключение еще раз следует подчеркнуть, что причиной развития тромбоцитопении может быть проводимая по различным показаниям антикоагулянтная терапия, об осложнениях которой должен быть информирован каждый врач, назначающий прямые антикоагулянты.

Список литературы

1. Артамонов Р. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения. По материалам «New England Journal of Medicine». Медицинская газета 2 июля 2010 г.
2. Барыхин Н.И., Чумаков А.А., Барыхин Е.Н., Багракова С.В. Рецидивы венозных тромбозов у больных с флеботромбозом нижних конечностей при лечении гепарином. www.it_medical.ru
3. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения: механизмы развития, профилактика, лечение. Часопис, № 4 (18) VII—VIII 2000 г.
4. Lindhoff-Last E., Gerdson F., Ackermann H., Bauersachs R. Determination of heparin-platelet 4-IgG antibodies improves diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2001; 113: 886–900.
5. 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; 343: 515.
6. Warkentin T.E., Greinacher A. Laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin T.E., Greinacher A. (Eds.). *Heparin-induced Thrombocytopenia*, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 2001: 231–269.
7. Warkentin T.E., Kelton J.G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1286–1292.
8. Warkentin T.E. Laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 10: 35–45.
9. 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.

Prevention of venous thromboembolic complications and heparin-induced thrombocytopenia in patient with acute inflammatory polyneuropathy (Guillain-Barre syndrome)

M.A. Piradov, V.M. Gorodetsky, Y.V. Ryabinkina, G.M. Galstyan, A.A. Khoroshun

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;
Research Center of Hematology, Ministry of Health and Social Development (Moscow)*

Key words: venous thromboembolic complications, heparin-induced thrombocytopenia, Guillain-Barre syndrome

The case of severe thrombocytopenia caused by direct anticoagulant therapy, immunologically confirmed in patient with Guillain-Barre syndrome, is presented. The clinical presentation was characterized by acute peripheral tetraparesis, accompanied by multiple embologenic thrombosis in deep venous system of shanks. As a result of direct anticoagulant treatment, improvement of ultrasonic image was demonstrated. At the same time the decay of the thrombocytes level and development of haemorrhagic syndrome were observed. The assay of coagulation factors didn't demonstrate consumption coagulopathy. The results of the bone marrow exam-

ination excluded the oncological process in haematopoietic system. Considering that the thrombocytopenia developed exactly 10 days after the onset of the direct anticoagulant therapy, the analysis of the antibodies to the platelet factor 4/heparin complex was performed; the result was positive. Withdrawal of fraxiparine and implementation of plasmapheresis to eliminate the antibodies improved the patient's condition. The presented case demonstrates the necessity of regular control of all parts of haemostasis, because treatment with remedies intended to correct the coagulation system may cause itself strong hemorheological disorders.

Контактный адрес: Хорошун Анна Александровна – врач-невролог, лаб. клинической нейрофизиологии ФГБУ «Научного центра неврологии» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-08, факс 490-22-10; e-mail: neuro-ka@mail.ru.

Пирадов М.А. – зам. директора по научной работе ФГБУ «НЦН» РАМН;

Городецкий В.М. – зам. директора по научной работе Гематологического научного центра Минздравсоцразвития РФ, директор НИИ переливания крови;

Рябинкина Ю.В. – старш. науч. сотр. реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Галстян Г.М. – рук. клинического отделения реанимации и интенсивной терапии Гематологического научного центра Минздравсоцразвития РФ.