

ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ (КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

А. В. Иванов, Е. С. Медведева, В. Н. Ерофеичев, С. А. Воробьев

*ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет
Минздрава России*

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) — особая форма тромбоцитопении, вызываемая применением гепарина, который широко используется в клинической практике с целью профилактики и лечения тромбозов, в том числе при острых формах ИБС (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда). ГИТ является редкой, но непростой клинической ситуацией в связи с серьезностью прогноза и сложностью лечебной тактики.

Как правило, ГИТ развивается при использовании нефракционированного (крупномолекулярного) гепарина (НФГ). Вероятность ее возникновения на фоне терапии НФГ составляет до 1-5 %. Существенно реже ГИТ возникает на фоне лечения низкомолекулярными гепаринами (фраксипарин, эноксапарин и др.). Этиология и патогенез ГИТ до конца не установлены. В зависимости от особенностей патогенеза выделяют 2 типа гепарин-индуцированной тромбоцитопении. При первом типе ГИТ происходит прямое (не иммунное) взаимодействие молекул НФГ с мембраной тромбоцитов, вызывающее впоследствии их активацию, агрегацию и снижение количества. По причине не иммунного характера взаимодействия клинические проявления отмечаются на 1-4 день применения гепарина и характеризуются изолированным падением числа тромбоцитов не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. При своевременной отмене НФГ количество тромбоцитов восстанавливается самостоятельно в течение 2-4 недель и не требует какого-либо дополнительного лечения.

ГИТ 2 типа — редкая иммунноопосредованная реакция, суть которой заключается в необъяснимом синтезе специфических антител класса IgG (значительно реже IgA и IgM классов) к комплексу гепарин-тромбоцитарный фактор 4 (данный фактор выделяется из активированных гепарином α -гранул тромбоцитов) с образованием иммунных комплексов (ИК). ИК адсорбируются на мембране тромбоцитов и активируют их, после чего в кровь выделяются vasoактивные и прокоагулянтные вещества, повышающие уровень тромбина. Возникает ГИТ 2 типа в течение первых 5—10 суток применения гепарина, проявляется резким падением уровня тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ и парадоксальными тромбозами.

Сложность диагностики ГИТ заключается в многофакторности этиологии тромбоцитопений и дифференциальной диагностике между типами заболевания. Решающее значение имеет тщательный сбор анамнестических сведений и оценки связи тромбоцитопении со временем введения гепарина.

Для доказательной диагностики ГИТ 1 и 2 типа медицинское учреждение должно располагать возможностями не только сделать развернутый клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов в мазке крови, но и выполнять расширенные тесты по оценке нарушений сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостазов:

1. *Тромбоэластография (ТЭГ)* - метод графической регистрации процессов свертывания крови, позволяющий интегрально оценить особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, плазменного гемостаза и фибринолиза;

2. *Иммунологический тест для определения АТ к гепарину методом ИФА*;

3. *Wp-NIPA* - визуальный подсчет агрегированных отмытых тромбоцитов донора в присутствии сыворотки пациента с добавлением низких или высоких доз гепарина;

4. *Серотониновый тест (Serotonin release assay;SRA)*- радиологический метод, количественного определения тромбоцитарной активации при помощи подсчета C^{14} - серотонина, освобожденного из плотных гранул активированных тромбоцитов.

Мы наблюдали 2-х пациентов с ГИТ в кардиологическом отделении БСМП г. Твери.

Пациент А., 69 лет, поступил в кардиологическое отделение БСМП г. Твери с клиническим диагнозом: ишемическая болезнь сердца: прогрессирующая стенокардия напряжения. На момент поступления в клиническом анализе крови количество тромбоцитов составило $219 \times 10^9/\text{л}$. Согласно клиническим рекомендациям, пациенту был назначен гепарин по 10000 ЕД 2 раза в день п/к. На следующий день в клиническом анализе крови зарегистрирована тромбоцитопения лёгкой степени - $110 \times 10^9/\text{л}$. В дальнейшем уровень тромбоцитов нормализовался до исходного в течение недели без отмены препарата. Тромбоэмболические и геморрагические осложнения не отмечались. Таким образом, данная патология соответствовала ГИТ 1 типа, так как тромбоцитопения легкой степени ($>100 \times 10^9$) появилась на 2-й день терапии гепарином, восстановилась спонтанно, протекала без осложнений, не потребовала специального медицинского вмешательства и отмены/снижения дозировки гепарина.

Пациентка В., 75 лет, поступила с клиническим диагнозом: флеботромбоз задней большеберцовой вены справа, подколенной большой вены слева, осложнившийся тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии. В день поступления в клиническом анализе крови количество тромбоцитов составило – $479 \times 10^9/\text{л}$. Пациентка получала НФГ в дозе 2500 ЕД 4 раза в день п/к. На 2-день терапии количество тромбоцитов пределах нормы ($445 \times 10^9/\text{л}$). Однако на 6-й день терапии отмечено снижение тромбоцитов до $45 \times 10^9/\text{л}$, что получило поводом для срочной отмены гепаринотерапии. На следующий день после отмены НФГ количество тромбоцитов $36 \times 10^9/\text{л}$. Проводилось динамическое наблюдения за показателями крови без специфической терапии. Спустя 7 дней после отмены препарата отмечено повышение количества тромбоцитов до $118 \times 10^9/\text{л}$, спустя 8 дней - до $126 \times 10^9/\text{л}$. Пациентка выписана с улучшением,

рекомендован контроль клинического анализа крови, ограничения по приему антиагрегантов и антикоагулянтов. Развившаяся тромбоцитопения расценена, как ГИТ 2 типа поскольку, уровень тромбоцитов резко снизился на 6 день от начала терапии до $45 \times 10^9/\text{л}$. Для устранения ГИТ потребовалась отмена гепарина. В течение недели количество тромбоцитов повысилось, однако не достигло границы нормы.

Выводы: гепарин-индуцированная тромбоцитопения – это редкое осложнение терапии гепарином. Существенно серьезнее прогноз при ГИТ 2 типа, влекущей за собой риск тромбозов, а также отмену необходимой пациенту терапии. Настороженность врача в отношении ГИТ, мониторинг количества тромбоцитов при гепаринотерапии является необходимостью, позволяющей избежать тяжелых последствий этого состояния.

Литература

1. Бокерия Л. А., Чигерин И. Н. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (современное состояние проблемы). М.: Изд. НЦССХ им. А. Н. Бакулева, 2007. - 96 с.
2. Буланов А. Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике. Атлас ТЭГ. М.: Ньюдиамед, 2015.
3. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения при сердечно-сосудистых вмешательствах. Механизмы развития, диагностики и методы коррекции / Пирогов А. Л.// Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. - № 4.
4. Cuker A. et al. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*, 2012; 120 (20): 4160-4167.
5. Thromboelastography and the Functional Confirmation of Heparin-Induced Thrombocytopenia in Donor Whole Blood / Mike Ero, Bynagari Yamini, Bradley Lewis, Kathleen Powers, Jacob Cota and Lauren Switala // *Blood*, 2016. Vol. 128. P. 4924.
6. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / L. Linkins [et al.] // *Chest*. 2012. Vol. 141 (2 suppl.). P. 495–530.