

ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Доцент кафедры внутренних болезней №3 ФГБОУ ВО
ДОНГМУ Минздрава России,
зав. отделом гематологии ФГБУ «ИНВХ им. В.К. Гусака»
Минздрава России
к.мед.н. Склянная Елена Валериевна

Донецк, 2024

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ)

- снижение уровня тромбоцитов вследствие реакции на нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины

История изучения

- 1957 год - R. E. Weismann и R. W. Tobin - первая публикация о возможности развития парадоксальных тромбозов при лечении гепарином
- 1969 год - E. A. Natelson – сообщение о сопутствующей тромбозам тромбоцитопении
- 1973 год - D. Silver et al. - причина тромбозов само введение гепарина, возможность иммунного механизма развития этого состояния

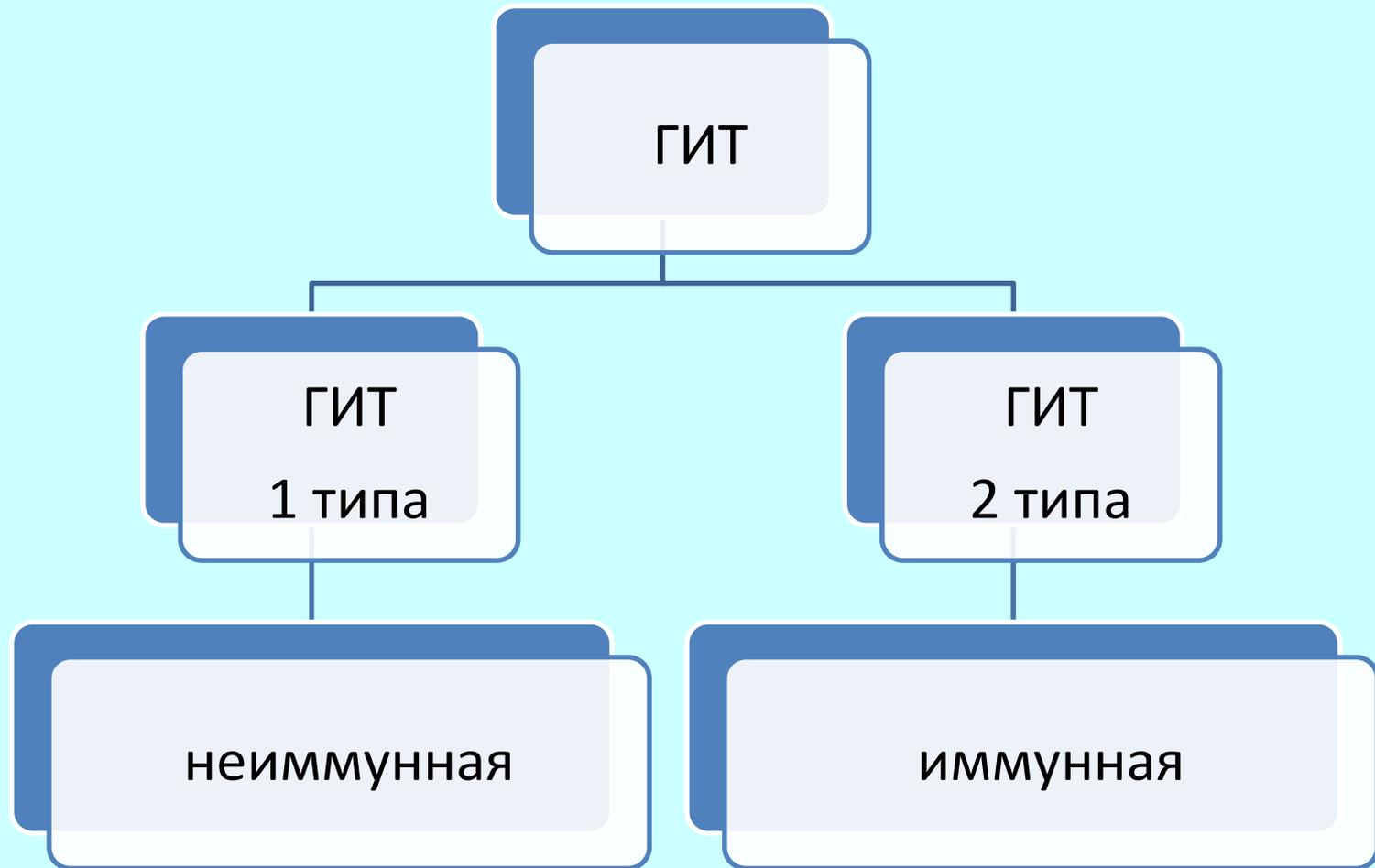
Распространенность

- 11–25 % от общего числа пациентов, получающих нефракционированный гепарин (НФГ)
- у женщин риск развития ГИТ в 2 раза выше, чем у мужчин
- у 17–55 % больных венозные тромбозы и тромбоэмболия легочной артерии
- у 3–10 % больных артериальные тромбозы (конечностей, ишемический инсульт, инфаркт миокарда)

Распространенность

**Наибольшая частота ГИТ регистрируется у
пациентов после кардиохирургических
вмешательств и ортопедических
операций!!!**

Классификация



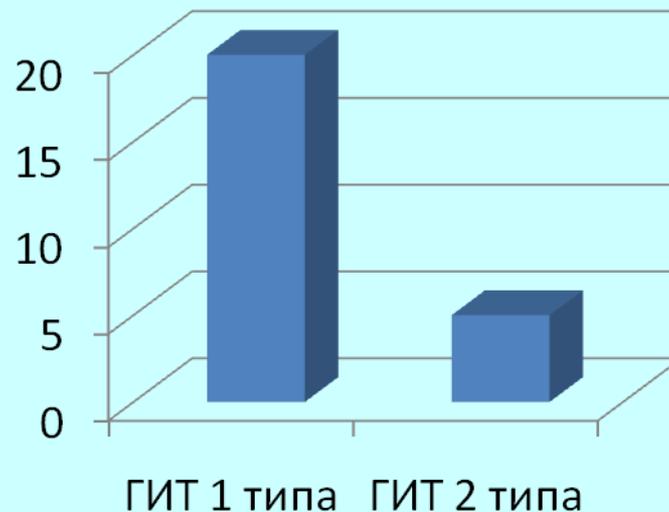
Эпидемиология

ГИТ 1 типа

- 10-20% пациентов, получающих гепарины

ГИТ 2 типа

- 1-5 % пациентов, получающих НФГ
- 0,1-1% пациентов, получающих НМГ



Патогенез

ГИТ 1 типа

- прямое (неиммунное) взаимодействие молекул гепарина с мембраной Тр, вызывающее активацию и агрегацию Тр с развитием тромбоцитопении

ГИТ 2 типа

- синтез специфических антител к комплексу гепарин – тромбоцитарный фактор 4



ГИТ 2 типа. Патогенез

Антитела к комплексу
гепарин-тромбоцитарный фактор 4



Разрушение тромбоцита, выделение
вазоактивных веществ и прокоагулянтов



Увеличение уровня тромбина

Клинические проявления ГИТ 2 типа

- тромбоз, ассоциированный с уменьшением количества Тр (на 50 % и более) – парадоксальный тромбоз
- гепарин-индуцированные повреждения кожи
- острые системные реакции с лихорадкой, тахикардией, тахипноэ, болью в грудной клетке, кардиоваскулярным коллапсом
- кровотечения, кровоизлияния (геморрагический некроз) в надпочечники, внутричерепные и ретроперитонеальные кровоизлияния

**Клинические проявления ГИТ 1 типа
отсутствуют**

Диагностика (общий анализ крови)

ГИТ 1 типа

Тромбоцитопения

100-150 Г/л

ГИТ 2 типа

Тромбоцитопения

менее 100 Г/л

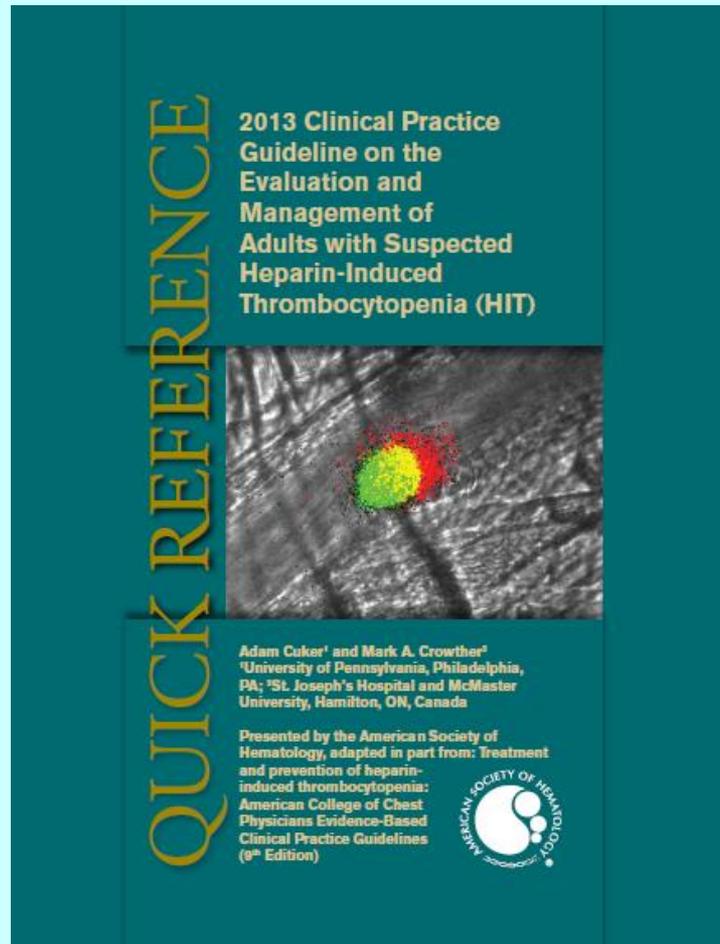
Мониторирование количества Тр (особенно у больных, ранее леченных гепарином в течение 30–100 предшествующих дней). Необходимо определение исходного количества Тр до начала применения гепарина и затем ежедневно.

Подозрение на ГИТ 1 типа.

Что делать?

- Обязательная отмена гепарина не требуется
- Можно продолжать гепаринотерапию по показаниям, при возможности отменить гепарин
- Терапия не требуется

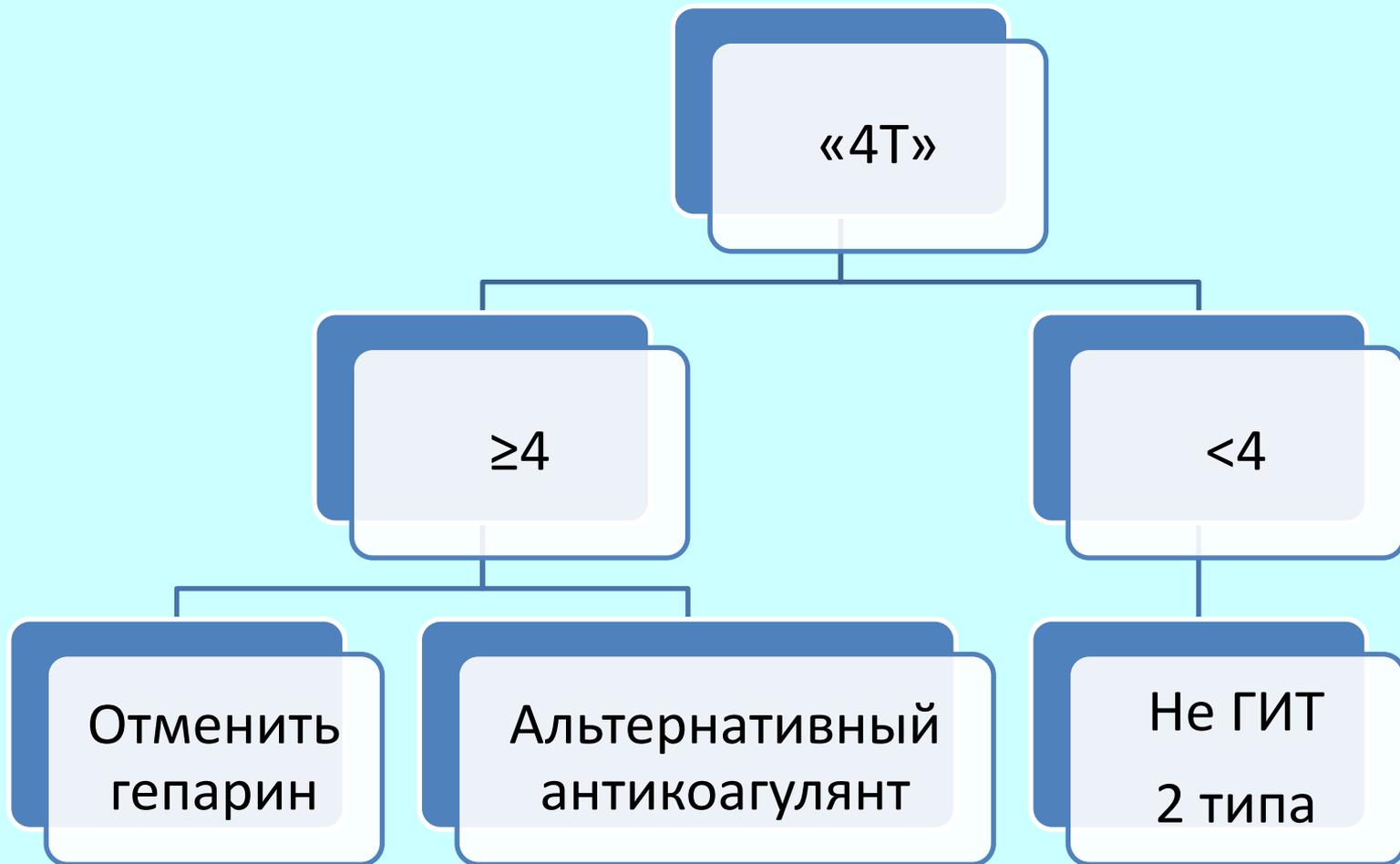
Подозрение на ГИТ 2 типа. Что делать?



Шкала «4Т» для клинической оценки вероятности ГИТ 2 типа

Вероятность ГИТ баллы: 6-8 = Высокая 4-5 = Средняя 0-3 = Низкая	Баллы (0, 1, 2 для каждой из категорий: максимально возможное кол-во баллов = 8)		
	2	1	0
Т ромбоцитопения	>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 или падение уровня тромбоцитов на <10 x 10 ⁹ /L
« Т айминг» 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)
Т ромбозы или др. последствия (н. п. 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 не Т	Нет других причин падения тромбоцитов	Возможны и другие причины падения тромбоцитов	Определенно существуют и другие объективные причины

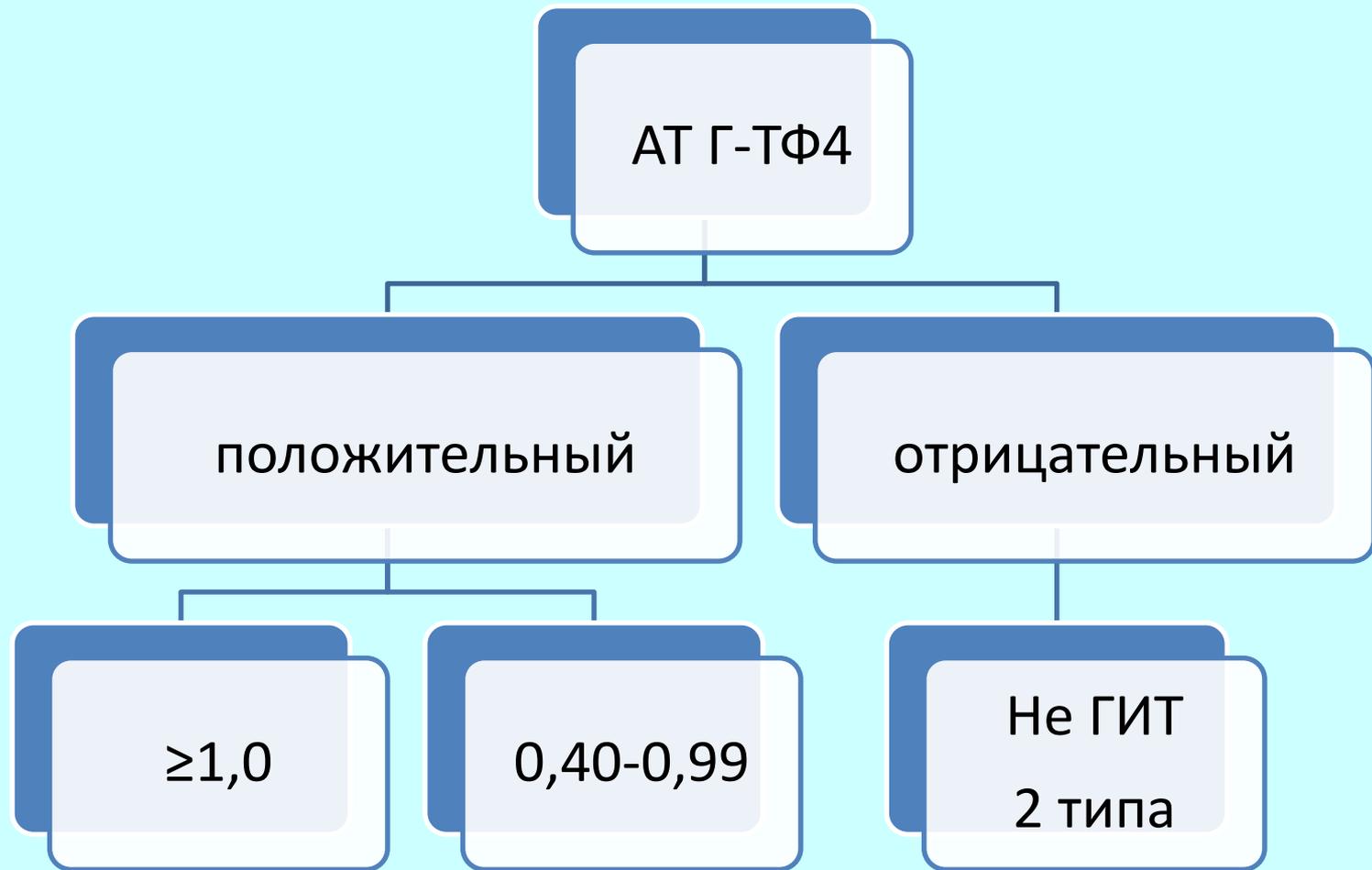
Подозрение на ГИТ 2 типа. Что делать?



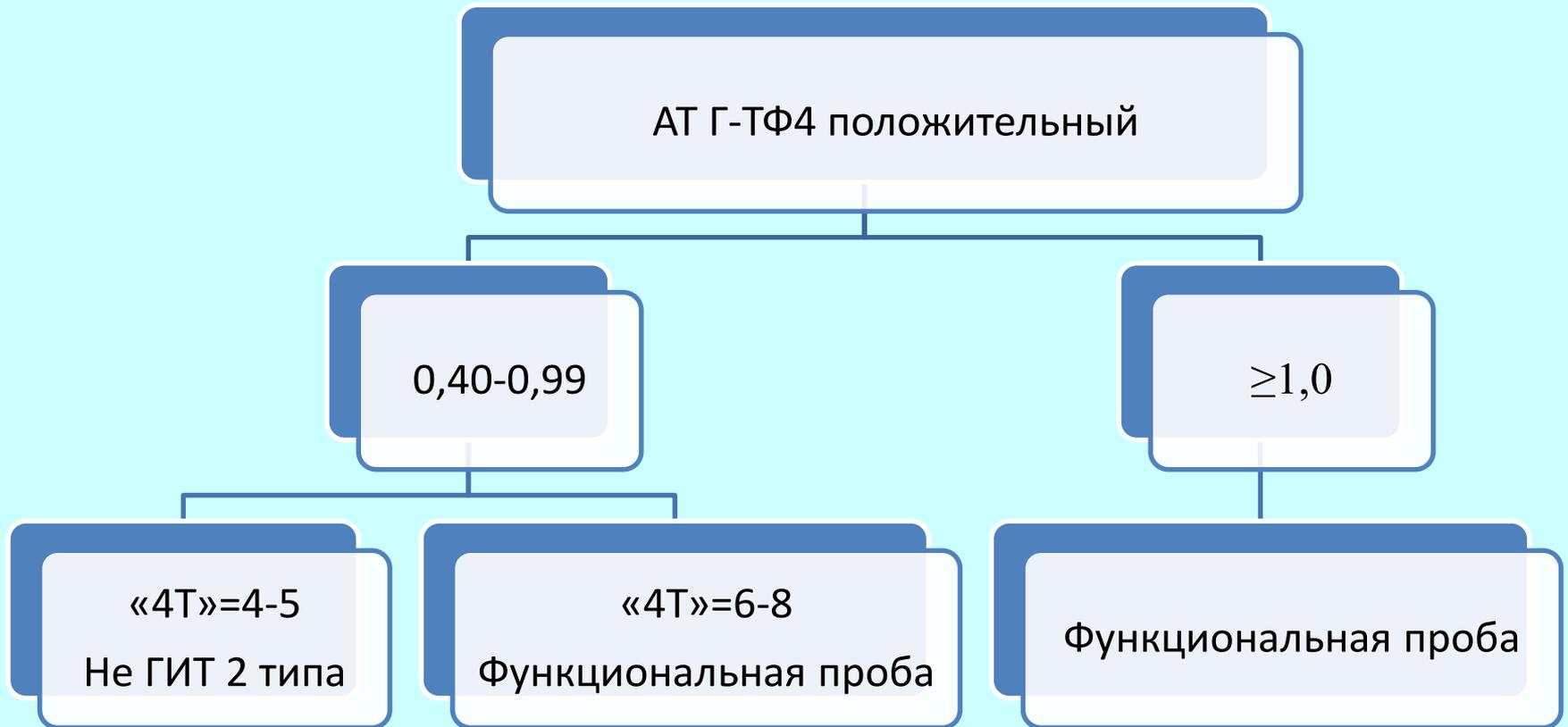
Диагностика (иммунологическая)

- **АТ к комплексу
гепарин – тромбоцитарный фактор 4 (АТ Г-ТФ4).
Чувствительность 95 %, специфичность 80 %**
- АТ к гепарину.
Высокая чувствительность и низкая
специфичность

Подозрение на ГИТ 2 типа. Что делать?



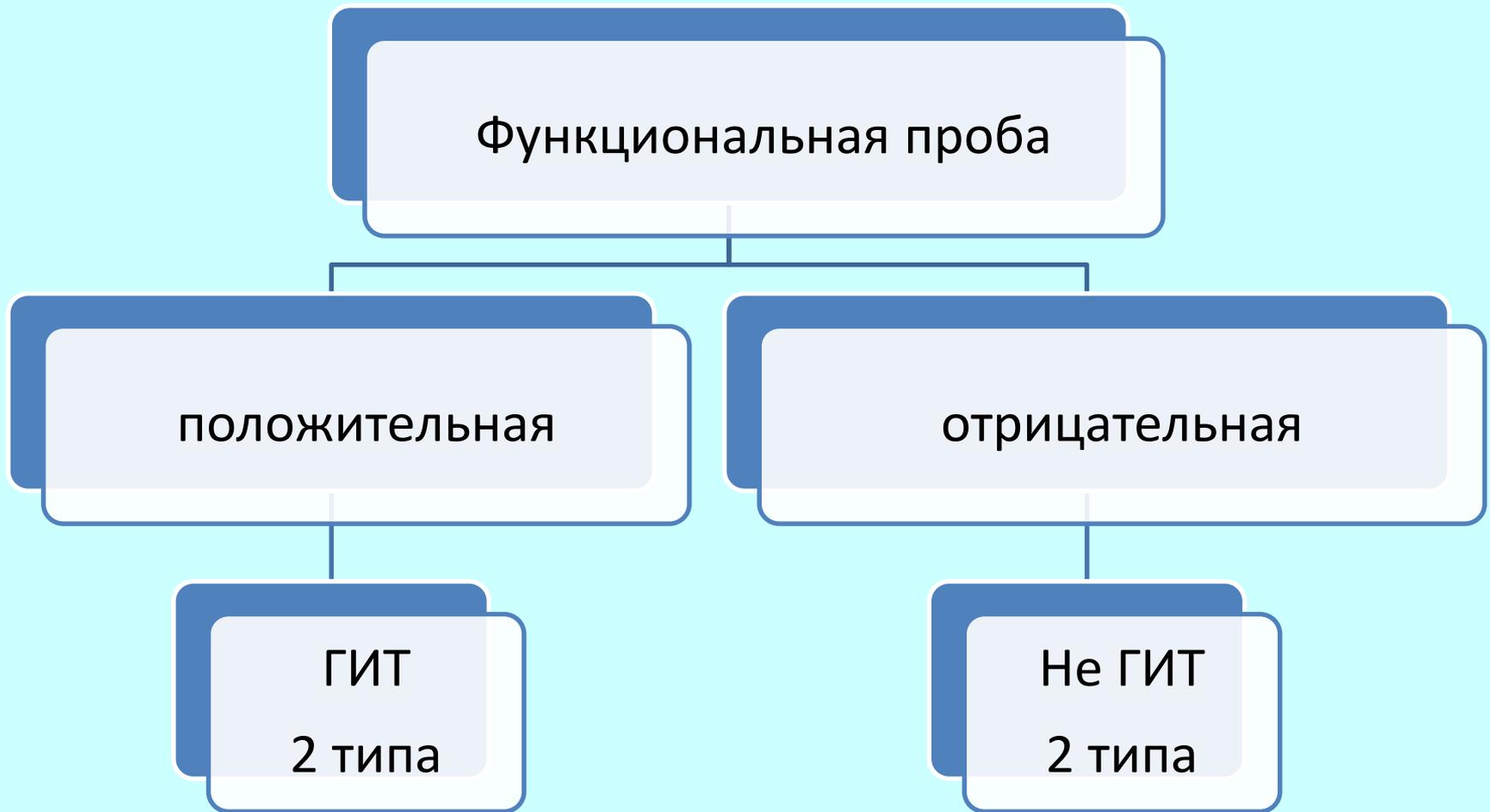
Подозрение на ГИТ 2 типа. Что делать?



Диагностика (функциональная)

- Тест высвобождения серотонина .
Чувствительность 80 % и специфичность >90 %
- Тест агрегации тромбоцитов гепарином.
Чувствительность 90 %, специфичность 30–50 %

Подозрение на ГИТ 2 типа. Что делать?



Не ГИТ 2 типа

- Возобновить введение НФГ/НМГ по показаниям
- Поиск альтернативной причины тромбоцитопении и тромбоза

Другие причины развития тромбоцитопении

- послеоперационная гемодилюция;
- избыточное потребление Тр (кровотечение, массивные гематомы, ДВС-синдром, малярия, сепсис, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, наличие внутрисосудистых устройств);
- псевдотромбоцитопения (EDTA – опосредованная тромбоцитопения, GP-IIb/IIIa тромбоцитопения при проведении тромболитической терапии);
- повышенное разрушение Тр (токсическое воздействие, воздействие радиации);
- недостаточное образование Тр (гематологические заболевания);
- секвестрация Тр (гипотермия, гиперспленизм);
- антифосфолипидный синдром

ГИТ 2 типа

- Отменить гепарин (в т.ч. «скрытые источники»)
- Назначить альтернативные антикоагулянты
- Не переливать тромбоконцентрат (**склонность к тромбозам!!!**)
- Не назначать варфарин (**риск варфаринового некроза кожи и гангрены - дистальные ишемические некрозы в отсутствии артериальной окклюзии!!!**)

Альтернативные антикоагулянты

- Прямые ингибиторы тромбина
 - Аргатробан
 - Бивалирудин (**Ангиокс**)
- Ингибиторы активированного фактора X
 - Данапароид
 - Фондапаринукс (**Арикстра**)

Альтернативные антикоагулянты

Ангиокс

постоянная в/в инфузия 0,15
мг/кг/час. АЧТВ 1,5-2,5 от
исходного



Арикстра

<50 кг → 5 мг п/к 1 р/д
50-100 кг → 7.5 мг п/к 1 р/д
>100 кг → 10 мг п/к 1 р/д



Трансфузия тромбоцитов

У пациентов с ГИТ и тяжелой тромбоцитопенией применение трансфузий Тр показано только при кровотечении или при инвазивных процедурах с высоким риском кровотечения!!!

Варфарин

- Переход на варфарин выполняется при увеличении уровня Тр более 150 Г/л
- Необходимо параллельное назначение альтернативных антикоагулянтов и варфарина в течение 5 дней
- Длительность терапии варфарином
 - Тромбоз есть – 3 месяца
 - Тромбоза нет – 2-4 недели

ГИТ 1 типа vs ГИТ 2 типа

	ГИТ 1 типа	ГИТ 2 типа
Частота	10-20%	1-5%
Время начала	1-4 день	4-15 день
Количество Тр	Более 100 Г/л	Менее 100 Г/л
Патогенез	Спонтанная агрегация	Иммунный
Тромботические осложнения	Нет	Да
Геморрагический синдром	Нет	Возможно
Прогноз	Спонтанное разрешение	Наращение проявлений
Отмена гепарина	Можно продолжать гепаринотерапию по показаниям	Обязательно
Терапия	Не требуется	Альтернативные антикоагулянты

Благодарю за внимание!