

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения России
Кафедра госпитальной терапии №1
СНК по госпитальной терапии

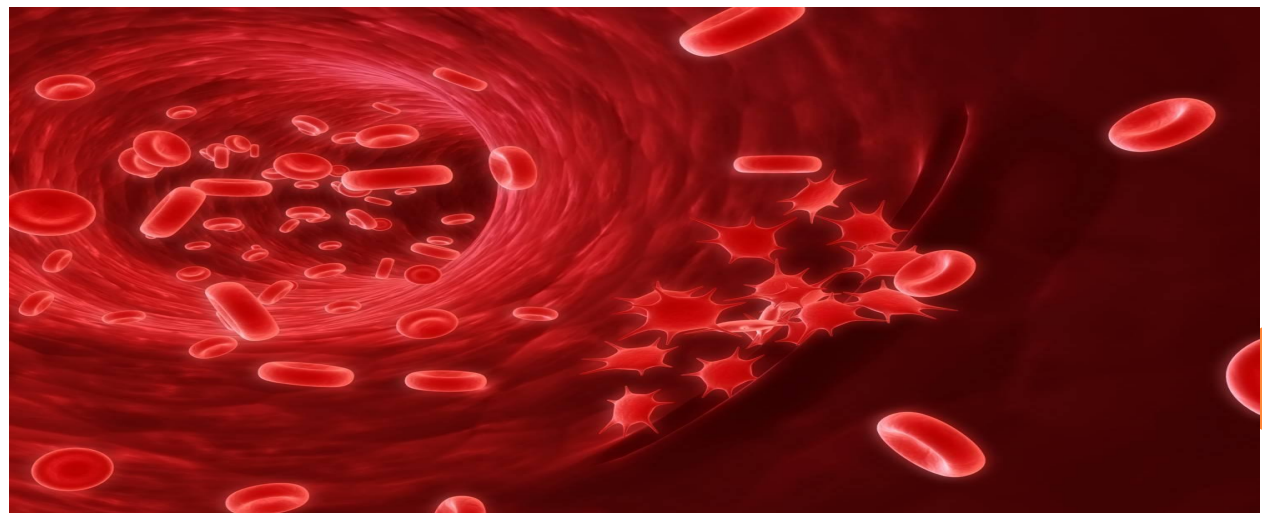
НОСОВЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ КАК МАРКЕР ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННЫХ ТРОМБОЦИТОПЕНИЙ



**Выполнила студентка лечебного факультета Л-509Б
группы Тащян С.Р.**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- ГЕПАРИНИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ (ГИТ) – это лабораторно-клинический комплекс симптомов, проявляющийся в резком снижении числа тромбоцитов на введение гепарина и восстановлении их количества после отмены гепарина.



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- ▣ Гепарин индуцированная тромбоцитопения — достаточно редкое осложнение и его частота зависит от молекулярной массы вводимого гепарина. Вероятность её возникновения не более 5% от общего числа пациентов, получающих нефракционированный гепарин (НФГ), в основном — больные, перенесшие кардиохирургическую или ортопедическую операции.

Значительно реже ГИТ возникает при использовании низкомолекулярного гепарина (НМГ).



- **Гепарин и низкомолекулярные гепарины** – прямыми антикоагулянтам (инактивируют II и X фактор свертывающей системы крови), используются для профилактики тромбозов.



- ГИТ развивается при подкожном, внутримышечном и внутривенном введении лечебных и профилактических доз гепарина или низкомолекулярных гепаринов.



КЛАССИФИКАЦИЯ

ГИТ I типа

Механизм неимунный

- *Через 1-2 дня после начала гепаринотерапии
- *Снижение тромбоцитов на 10-20% от исходных значений
- *Отмена гепарина не требуется
- *Встречается до 10% у всех пациентов, получающих гепарин

ГИТ II типа

Механизм имунный

- *Через 5-15 дней после начала гепаринотерапии
- *Снижение тромбоцитов на 50% и более от исходных значений
- *Немедленная отмена гепарина, переход на альтернативные средства
- *3-5 % больных, леченных НФГ

ГИТ I типа (НЕИММУННЫЙ ТИП)

вызывается прямым взаимодействием мембраны тромбоцитов с гепарином, реакция взаимодействия сопровождается *повышением агрегации тромбоцитов*.

характеризуется следующим:

- снижением количества тромбоцитов на 10-20% от исходных значений на 2-3 день приема прямых антикоагулянтов,
- протекает бессимптомно,
- не требует отмены антикоагулянтов,
- количество тромбоцитов восстанавливается спонтанно в ближайшие несколько дней даже при продолжении введения препарата.

Тип I гепарин-индуцированной тромбоцитопении

- ▣ Эта форма тромбоцитопении доброкачественная, не связана с кровотечением или повышенным риском тромбоза. Однако, развившаяся тромбоцитопения типа I может усиливать тромбоцитопению как результат других причин.
- ▣ *Таким образом, тип I гепарин-индуцированной тромбоцитопении клинически доброкачественный и обратимый, даже в условия продолжающейся терапии гепарином.*



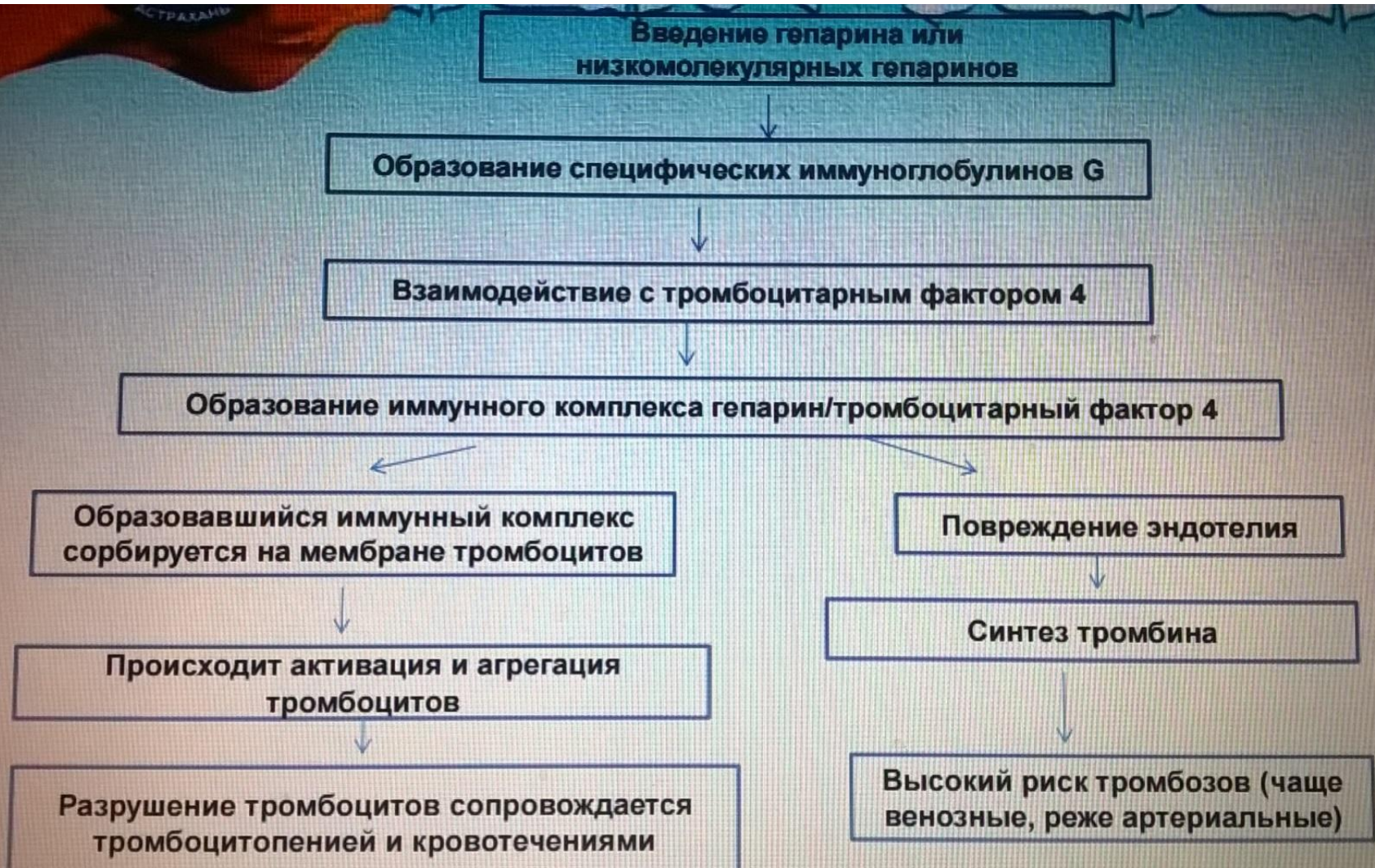
ГИТ II типа (иммунный тип)

- возникает на 5-15 день применения гепарина (количество тромбоцитов снижается на 50% и более от исходного), требует отмены прямых антикоагулянтов, протекает с развитием осложнений

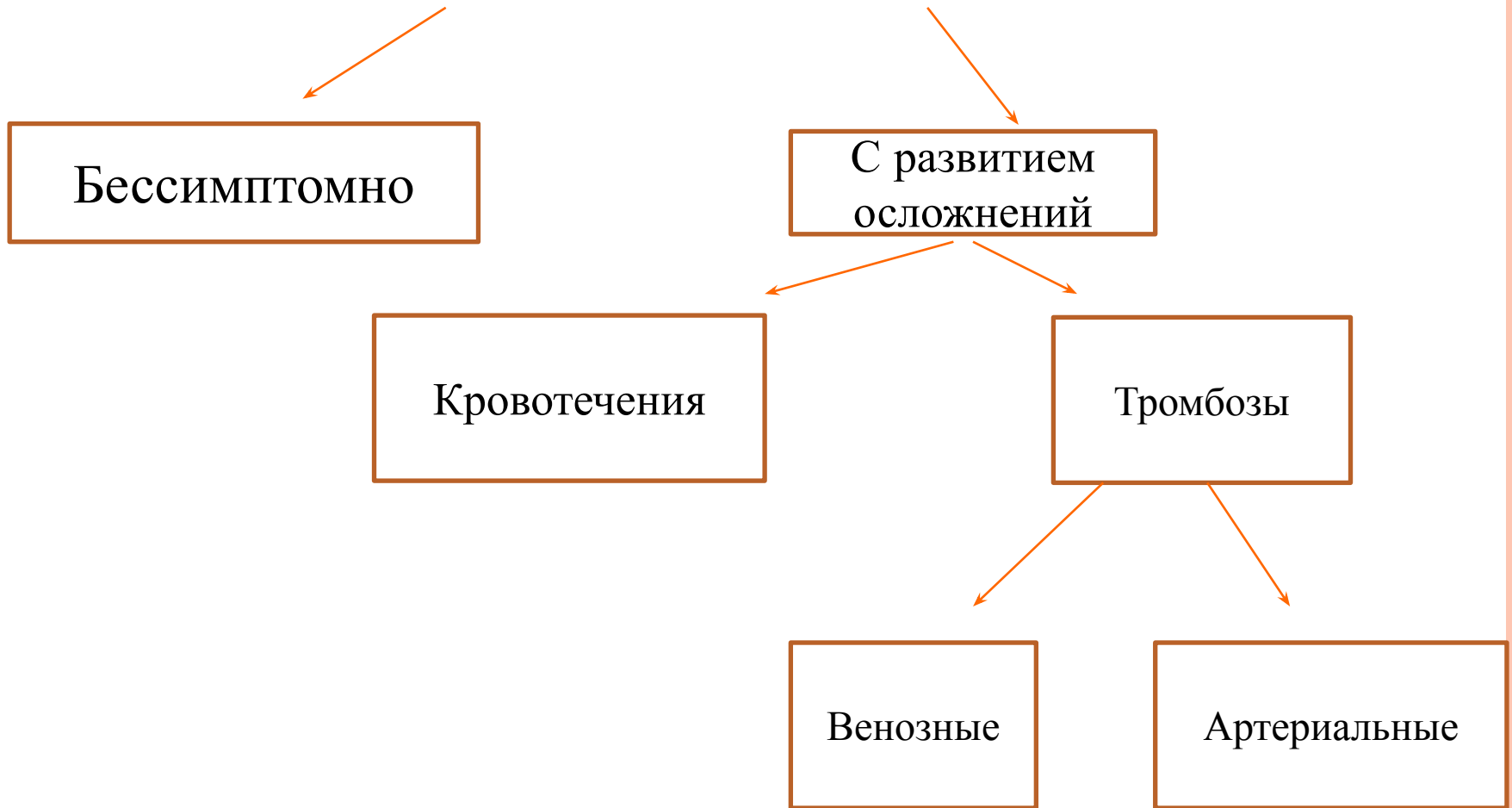
Частота развития ГИТ при использовании гепарина составляет от 1 до 5%, при использовании низкомолекулярных гепаринов — от 0,5 до 1%.



ПАТОГЕНЕЗ ГИТ II ТИПА



ТЕЧЕНИЕ ГИТ II ТИПА



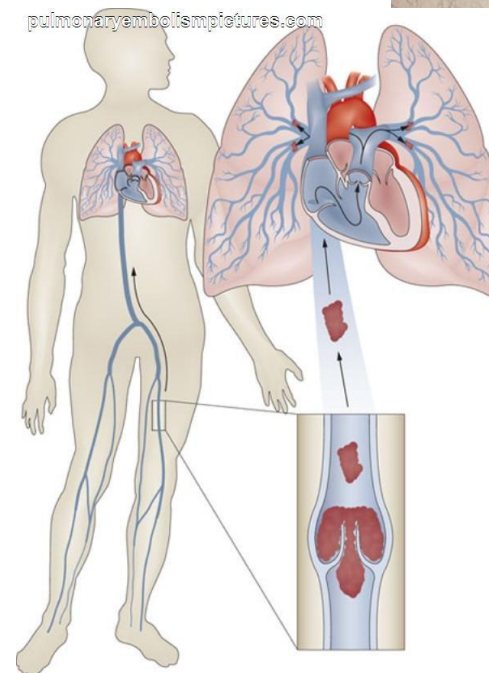
Тромбы при тип II гепарин-индуцированной тромбоцитопении в основном состоят из тромбоцитов с несколькими эритроцитами ("белые тромбы, синдром белого тромбоза»). Тромбы могут быть артериальными или венозными. Если тромбы присутствовали раньше, то с началом гепарин-индуцированной тромбоцитопении они могут распространяться и приводить в результате к легочной тромбоэмболии. Артериальные тромбы могут развиваться в любой артерии, в том числе сердца, аорты, основных ветвях аорты, или в коре почек, мезентериальных или других артериях, что приводит к инсульту, инфаркту миокарда, гангрене конечностей и другим серьезным осложнениям. Формирование тромбов может носить распространенный характер и быстро привести к катастрофе, особенно у пациентов с другими серьезными медицинскими проблемами; может наступить смерть. Меньше шансов на развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении у пациентов, получающих низкомолекулярный гепарин, который меньше связывается с ПФ 4.

Следовательно, тип II гепарин-индуцированной тромбоцитопении является редким, тяжелым, даже фатальным осложнением терапии гепарином.



Клинические симптомы ГИТ тип II

- Падение количества тромбоцитов $> 50\%$ от исходного уровня
- Тромбоэмболические осложнения
- Некрозы кожи
- Анафилактические реакции



ДИАГНОЗ ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ТРЕБУЕТ:

- Диагноз может быть поставлен на основании клинических проявлений используя бальную систему, данные лабораторных исследований могут учитываться только лишь как дополнительные, в виду низкой специфичности и частого физического отсутствия последних в лечебном учреждении, кроме того необходимо исключить все возможные другие причины клинических проявлений.



БАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ ГИТ 2 ТИПА

Признак	2 балла	1 балл	0 баллов
Тромбоцитопения	Падение Тр более 50% или $Tr \geq 20,000$	Падение Тр на 30-50% или $Tr \geq 10,000$	Падение Тр менее 30% или $Tr \leq 10,000$
Время манифестации	5-10 сутки или 1 первые сутки (с анамнезом инфузии гепарина за последние 30 дней)	≥ 10 сутки 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

- 6-8 высокий риск,
- 4-5 средний риск,
- менее 3 недостоверный риск



ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Тест высвобождения серотонина — «золотой стандарт» лабораторной диагностики ГИТ. Метод основывается на взаимодействии меченых С-14 серотонином Тр донора, гепарина и инактивированной от тромбина сыворотки пациента. При активации Тр происходит высвобождение С14серотонина, что интерпретируется как позитивная реакция. Несмотря на высокие чувствительность 80 % и специфичность >90 %, использование метода ограничено, ввиду необходимости использования радиоактивных реактивов
- Тест агрегации Тр гепарином. Визуальный подсчет агрегации Тр донора в присутствии сыворотки пациента с добавлением гепарина. Недорогой и быстрый метод, результат в течение 2-4 часов. Чувствительность 90 %, специфичность 30-50 % .



- Иммунологический тест для определения АТ к гепарину методом ИФА Elisa .Идентификация наличия ГИТ-антител высокая чувствительность и низкая специфичность ввиду неспецифичности АТ (высокая частота ложноположительных результатов), однако вероятность ГИТ при отрицательной реакции стремится к нулю
- Проточная цитометрия — основывается на поиске косвенных признаков агрегации Тр, в частности Р-селектина и аннексина. Использование полимерных частиц, покрытых ТФ-4, при взаимодействии с сывороткой пациента происходит осаждение связанных молекул. На данный момент эта методика находится на стадии апробации



ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГИТ ТИПА I

От легкой до умеренной
тромбоцитопении. Однако лабораторных тестов для типа I
гепарин-индуцированной тромбоцитопении нет.



ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГИТ ТИПА II

- Удлинены протромбиновое время (ПТВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ),
- количество тромбоцитов снижается до $<150\ 000 \times 10^9 / \text{л}$.
- В мазке периферической крови видны частые фрагментированные эритроциты. Гепарин-зависимые антитела
- могут быть обнаружены с помощью тестов активации тромбоцитов (исследование агрегации тромбоцитов, анализ высвобождения серотонина)
- или специфическими анализами на наличие антител к комплексу гепарин-ПФ 4 (ИФА, проточная цитометрия).



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Другие виды тромбоцитопений.
 - а. Послеоперационная гемоделиция.
 - б. Избыточное потребление Тр (кровотечение, ДВС, малярия, сепсис, внутрисосудистые устройства).
 - в. Псевдотромбоцитопения (ЕДТА опосредованная тромбоцитопения, GР IIb/IIIa тромбоцитопения).
 - г. Повышенное разрушение Тр (токсическое воздействие, онкогематология, радиация).
 - д. Недостаточное образование Тр.
 - е. Секвестрация Тр (гипотермия, гиперспленизм).
- Антифосфолипидный синдром.
- Идиопатическая тромбоцитарная пурпура.
- Гиперспленизм.
- Сепсис.
- Тромболитическая терапия.
- ДВС синдром.



АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ПРИ ВОЗМОЖНОЙ ИЛИ УЖЕ ПОДТВЕРЖДЕННОЙ ГИТ

- ❑ Исключить любой источник гепарина в том числе НМГ, по причине возможной перекрёстной реакции («гепариновые заглушки» и прочие скрытые источники гепарина).
- ❑ Назначить альтернативные антикоагулянты.
- ❑ Тест на антитела к гепарин-ТФ-4 любым доступным методом.
- ❑ Избежать переливание тромбоцитарной массы по причине повышенного тромбообразования.
- ❑ Так как возможно развитие варфарин-ассоциированной гангрены конечности и/или некроза кожи, не следует назначать варфарин до восстановления числа тромбоцитов хотя бы до 150 000. Пациентам, уже получившим варфарин, — назначить витамин К 10 мг per os [35][36].
- ❑ Провести дуплексное сканирование вен нижних конечностей для исключения тромбоза глубоких вен



АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ (АК)

- Альтернативные антикоагулянты являются единственным радикальным методом лечения ГИТ 2 типа. Выбор препарата зависит от множества показателей, таких как наличие почечной или печёночной недостаточности, периода полураспада препарата, технического оснащения лаборатории и др. Однако необходимо учитывать факт отсутствия антидота к любому из препаратов АК. Сегодня на рынке представлены 2 группы АК: ингибиторы тромбина и прямые ингибиторы фактора X.



ИНГИБИТОРЫ ТРОМБИНА

- 1. Лепирудин (рефлюдан) — рекомбинантный гирудин, необратимо связывающий тромбин. Применяется при ГИТ с/без осложнений. $T_{1/2}$ составляет 80 минут (до 200 минут при ХПН). Основной метаболизм — почки. Отмечены аллергические реакции: кашель, отек челюстно-лицевой области. Контроль дозы по АЧТВ (должно быть увеличено в 1.5-2.5) каждые 4 ч. • Уровень МНО • Не воздействует на активированные тромбоциты •
- Противопоказание — почечная недостаточность. Описан возможный синтез антител к лепирудину, вследствие чего может повыситься антикоагулянтный эффект (возможно из-за замедленной скорости элиминации путем почечной экскреции). Необходимо поддерживать постоянную концентрацию более 2 г/мл, в противном случае может произойти тромбоз



- Аргатробан — применяется при ГИТ с/без осложнений, требующих чрезкожных вмешательств. $T_{1/2} = 39-51$ минута. Основной метаболизм — печень. Преимущества: аллергические реакции не описаны.
- Недостатки: контроль дозы по АЧТВ (увеличение в 1.5-3.0) 1 раз/сутки. Противопоказан при печеночной недостаточности и/или повышения АлТ/АсТ более 3 раз. Не рекомендуется при кардиохирургических вмешательствах ввиду возможного кровотечения в раннем послеоперационном периоде. Аргатробан способен ингибировать как свободный, так и связанный с Тр тромбин



- 3. Бивалирудин — синтетический аналог гирудина, необратимо связывающийся с тромбином. Применяют при ГИТ с/без осложнений, в том числе при чрезкожных вмешательствах, кардиохирургических операциях с подключением к АИКу. Преимущества: • Основной метаболизм вне печени и почек • Аллергические реакции не описаны • $T_{1/2}$ составляет 25-35 минут • Не влияет на уровень МНО Недостатки: • Контроль дозы по АЧТВ (должно быть увеличено в 1.5-2.5), контроль каждые 4 ч. • Требуется дополнительной антитромбоцитарной терапии



ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА X

- 1. Фондапаринукс — показан для лечения простых форм ГИТ. $T_{1/2}$ составляет 17-21 час. Метаболизм — почки (80 %) Преимущества: • Способ введения — подкожно 1 раз/сутки • Иммуногенность стремится к нулю • Цена препарата Недостатки: • Спинальная/эпидуральная гематома — (10 %) Контроль за анти ф. X 0,5-0,8 U/ml — сложно и не всегда доступно

- 2. Данапароид — показан для лечения простых форм ГИТ. $T_{1/2}$ составляет 17-21 час. Метаболизм — почки/печень. Контроль дозы по АЧТВ Преимущества: • Способ введения — подкожно 2 раза/сутки • Не проникает через плацентарный барьер Недостатки: • Возможна перекрёстная реакция с АГ к гепарину (10—20 %) • Контроль за анти ф. X 0,5-0,8 U/ml — сложно • Большой период полувыведения

- 3. Ривароксабан. Опубликованы единичные результаты об успешном применении ривароксабана для ведения пациентов, переносящих ГИТ, однако опыт применения недостаточен для внесения его в список препаратов, рекомендованных для лечения[



ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ

- Длительность терапии не определена, однако с учетом возможного появления тромбоза в течение 6 недель и более от момента начала лечения следует постепенно переходить от АК на варфарин. Но не раньше полного восстановления уровня Тр



Спасибо за внимание

