

ГИТ в клинической практике.

Николай Иванович Чаус

к.м.н., доцент, зав. отд. анестезиологии-реанимации для
больных кардиохирургического профиля ГКБ№ 81, г.Москва;

Е. Э. Войцеховская

к.м.н., зав. КДЛ с экспресс службой ГКБ №81, г.Москва.

Историческая справка

- Впервые случаи парадоксальных тромбозов при лечении гепарином были описаны в 1957 году сосудистыми хирургами Вейсманом и Тобином.
- Через 12 лет появилось сообщение, что тромбозы сопровождались тромбоцитопенией.
- В 1973 году Дональд Сильвер и соавторы пришли к окончательному выводу, что основное звено ГИТ – тромбоцитопения, которая возможно имеет иммунный характер.

ГИТ тип I и тип II

- ГИТ 1 типа или по другой классификации Гепарин-ассоциированная тромбоцитопения – это неиммунная тромбоцитопения, возникающая после применения гепарина. Неиммунный тип гепарин-ассоциированной тромбоцитопении наблюдается у 10-30% пациентов, получающих нефракционированный гепарин.
- ГИТ 2 типа – иммуноспецифическая реакция, связанная с образованием аутоантител к комплексу гепарина и тромбоцитарного фактора ТФ4. ГИТ развивается только у 1-3% пациентов, получающих НФГ и у 0-0,5% больных, получающих низкомолекулярные гепарины в течение 5 и более дней. ГИТ 2 типа возникает в течение первых 4 – 15 суток после первого применения гепарина, характеризуется падением уровня Тр ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ или на 50% от исходного уровня и парадоксальными тромбозами.

Оценка клинической вероятности ГИТ: критерий «4Т»

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

Лабораторная диагностика ГИТ в 81 ГКБ

- Запрос от клиницистов на проведение лабораторного подтверждения ГИТ поступил в лабораторию около 2-х лет назад.
- В конце 2012 года приобретен автоматический коагулометр ACL TOP 700 BASE и, наряду с рутинными тестами, мы получили возможность количественной оценки риска развития ГИТ.
- Всего за последние 15 месяцев нами проведено 18 исследований у 10 больных отделения кардиохирургической реанимации. У четырех пациентов тесты на ГИТ были положительными и сопровождались клиникой сосудистых тромбозов у 3 пациентов.
- Описание трех различных клинических случаев серологически–подтвержденной ГИТ, которые имели место в отделении анестезиологии и реанимации для кардиохирургических больных, мы представляем вашему вниманию.

Клинический случай 1. Пациент П. 41 год

Находился в 81 ГКБ с 09.07.2013 по 30.08.2013, в том числе в 56 ОАР для кардиохирургических больных с 22.07.2013 по 12.08.2013 (21 сутки).

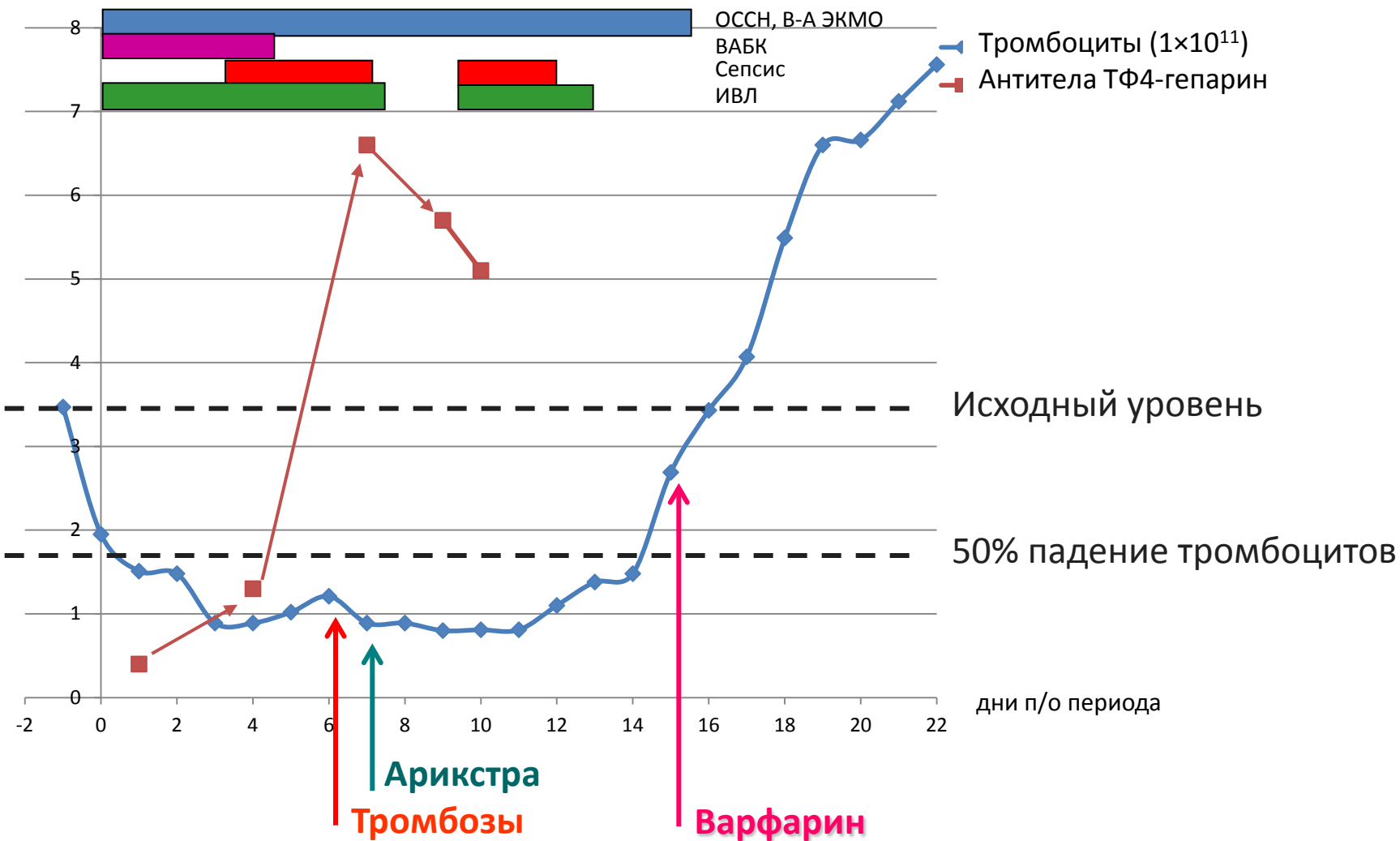
Клинический диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный (09.05.2013) кардиосклероз. Постинфарктная тромбированная аневризма левого желудочка верхушечной локализации. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Гипертоническая болезнь III стадии. АГ-1, риск 1.

Осложнения: ХСН-IIA, ФК-III.

ОПЕРАЦИЯ: АКШ, пластика митрального клапана, тромбэктомия из левого желудочка, линейный шов левого желудочка, выполненная в условиях ИК и ФХК.

интраоперационно: Гепарин **300** ед/кг (**28000 ЕД**) с последующей нейтрализацией протамина сульфатом.

Пациент 1. Особенности п/о периода, динамика количества тромбоцитов и уровня антител к комплексу ТФ4-гепарин



Клинический случай 1.

	Тромбоциты *10 ⁹ /л	Антитела к ТФ4-гепарин	Событие	Баллы (4Т)
09.05. 2013	-	-	Острый Q-ИМ передней стенки левого желудочка, острая аневризма верхушки ЛЖ, тромбоз АЛЖ. Гепарин 2 нед.	
22 июля 2013	347	-	АКШ, пластика митрального клапана, тромбозэктомия из ЛЖ. Гепарин 28 000 ед. ОССН, отек легких, ОРДС ВАБК, ЭКМО, Гепарин до АЧТВ отн 1,8-2,0	
23-24.07 2013	195 (44%↓) 151 (57%↓)	0,4	ОССН, отек легких, ОРДС ВАБК, ЭКМО, ИВЛ, Гепарин ~ 24 000 ед /сут	2 + 2
25 июля	89	1,3 (> 1)	ВАБК, ЭКМО, ИВЛ, Гепарин ~ 18 000 ед /сут	
26 июля			Двухсторонняя пневмония, сепсис, лейкоцитоз с п/я сдвигом до 34%. Переливание тромбоцитарной массы.	
28 июля	121	-	ТРОМБОЗЫ лучевой артерии и левой подключичной вены в месте стояния ЦВК. ВАБК, ЭКМО, ИВЛ , Гепарин ~ 18 т. ед /сут	2
29 июля	89	6,6	ЭКМО, ИВЛ Замена гепарина «Арикстрой» 2,5 мг x 2 р/сут	
5 августа	269	-	Варфарин.	
Итого:				6

Клинический случай 1.

	Тромбоциты *10 ⁹ /л	Антитела к ТФ4-гепарин	Событие	Баллы (4Т)
09.05. 2013	-	-	Острый Q-ИМ передней стенки левого желудочка, острая аневризма верхушки ЛЖ, тромбоз АЛЖ. Гепарин 2 нед.	
22 июля 2013	347	-	АКШ, пластика митрального клапана, тромбозэктомия из ЛЖ. Гепарин 28 000 ед. ОССН, отек легких, ОРДС ВАБК, ЭКМО, Гепарин до АЧТВ отн 1,8-2,0	
23-24.07 2013	195 (44%↓) 151 (57%↓)	0,4	ОССН, отек легких, ОРДС ВАБК, ЭКМО, ИВЛ, Гепарин ~ 24 000 ед /сут	2 + 2
25 июля	89	1,3 (> 1)	ВАБК, ЭКМО, ИВЛ, Гепарин ~ 18 000 ед /сут	
26 июля			Двухсторонняя пневмония, сепсис, лейкоцитоз с п/я сдвигом до 34%. Переливание тромбоцитарной массы.	
28 июля	121	-	ТРОМБОЗЫ лучевой артерии и левой подключичной вены в месте стояния ЦВК. ВАБК, ЭКМО, ИВЛ , Гепарин ~ 18 т. ед /сут	2
29 июля	89	6,6	ЭКМО, ИВЛ Замена гепарина «Арикстрой» 2,5 мг x 2 р/сут	
5 августа	269	-	Варфарин.	
Итого:				6

Оценка клинической вероятности ГИТ по критерию 4Т

Высокая (8 - 6)

Средняя (5 - 4)

Низкая (3 - 0)

Клинический случай 2. Пациент К. 73 года

Находился в 81 ГKB с 14.06.2013 по 26.07.2013, в том числе в 56 ОАР с 18.06.2013 по 12.07.2013 (24 сут.)

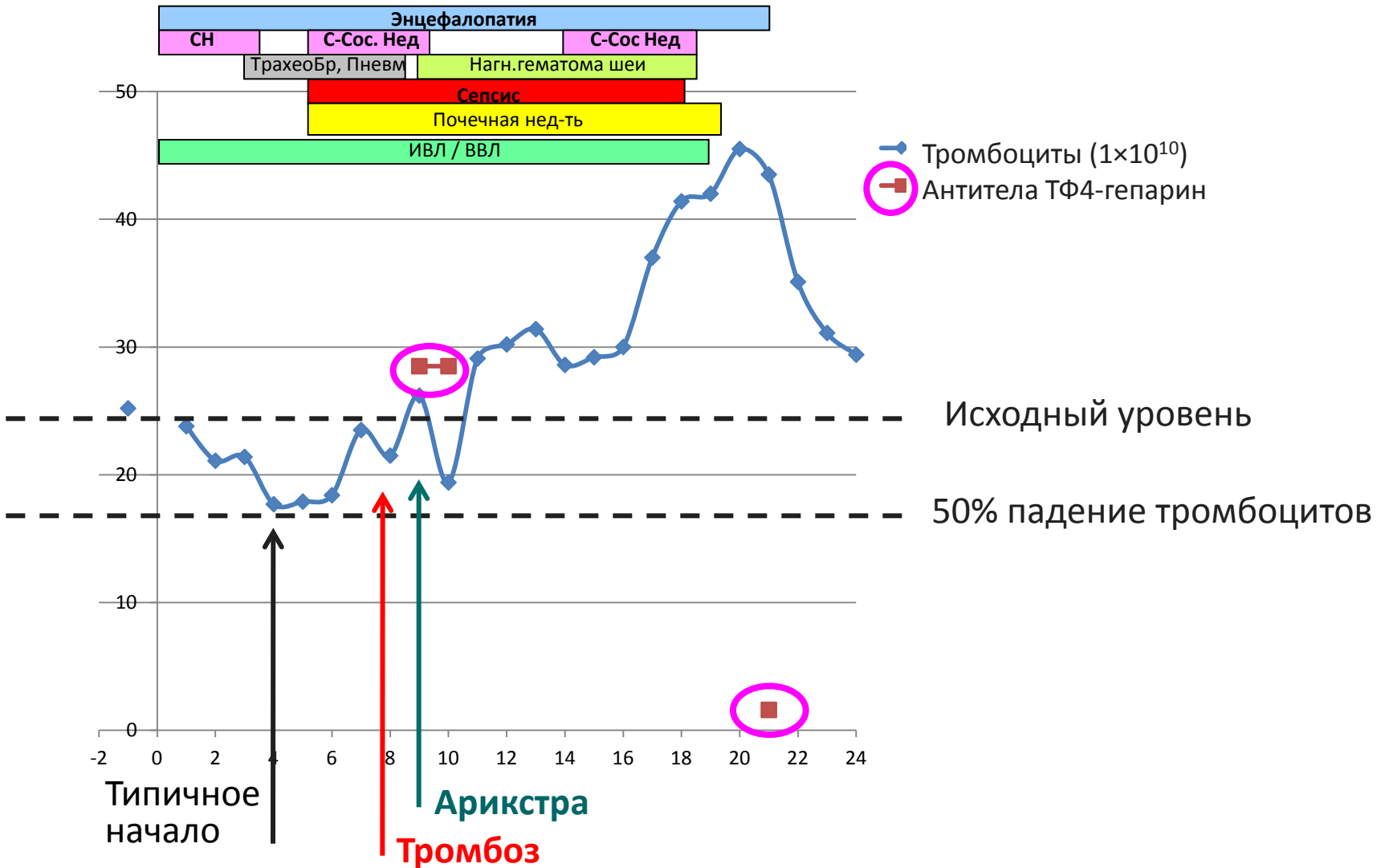
Клинический диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный (1986, 1995 г.г.) кардиосклероз. Состояние после операции АКШ 25.01.1996. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Оклюзия шунтов. Гипертоническая болезнь III стадия. АГ-2, риск - 4. ХСН-IIА, ФК-III.

Коронароангиография за 3 недели до операции (**гепарин**)

ОПЕРАЦИЯ: повторное МКШ ВТК, МКШ ИМА в условиях ИК (114 мин) и ФХК (53 мин) – 19 июня 2013г.

интраоперационно: Гепарин, **300** ЕД/кг (**30000 ЕД**) с последующей нейтрализацией протамин сульфатом.

Пациент К. Динамика осложнений п/о периода, тромбоцитов и уровня антител к комплексу ТФ4-гепарин



Клинический случай 2.

Сутки п/о	Тромбоциты *10 ⁹ /л	Антитела к ТФ4-гепарин	Событие	Баллы (4Т)
0	252	-	АКШ. Гепарин 30 000 ед.	
1-7 сутки	177 (30%↓)	-	Антикоагулянтная терапия – «Цибор». АЧТВ = 1.8	0 или 1 + 0 или 1
8 сутки	215	0,4	Тромбоз правой внутренней яремной вены.	2
9 сутки	262	28,5 (>> 1)	Назначена «Арикстра». Микроскопически видны агрегаты тромбоцитов по 3-4кл	1
10 сутки	194	28,5 (>> 1)	Дренаживание гематомы шеи с признаками нагноения	1
11 – 18 сутки	295		Сепсис, полиорганная дисфункция.	
21 сутки	435	1,6	Лейкоцитоз до 11,9 × 10 ⁹	
Итого:				4 или 6

Оценка клинической вероятности ГИТ по критерию 4Т

Высокая (8 - 6)

Средняя (5 - 4)

Низкая (3 - 0)

Клинический случай 3. Пациент Б. 63 года

- Клинические проявления ИБС с марта 2011 г. на уровне СН 1 ФК, далее - до уровня 3 ФК. В 2012 г. были выявлены рубцовые изменения ЭКГ.
- **07.10.13** г. перенес повторный передне-боковой инфаркт миокарда без подъема сегмента ST. По данным КАГ 07.10.13 г. выявлен стеноз ствола ЛКА-40%, окклюзия ПМЖВ, ВТК, критические стенозы ОВ, ВТК, ДВ, ПКА. - **ГЕПАРИН**
- **29.10.13г** - рецидив инфаркта миокарда (задне-диафрагмальный), ТЛТ «Метализе» с хорошим клинико-ЭКГ эффектом. - **ГЕПАРИН**
- **04.11.13г.** – альвеолярный отек легких, рецидив ИМ (NSTEMI).
Экстренная КАГ: Стеноз СЛКА 50%, критический стеноз и окклюзия ПМЖВ, ВТК, значимые стенозы ИА, ОА, критический стеноз доминирующей ПКА в ср3 с пристеночным тромбозом.
Стентирование ПКА стентом Nexgen (TIMI 3) в условиях ВАБК. - ГЕПАРИН
- **12.11.13г.** рецидив ИМ нижней локализации (STEMI), повторный тромболитический «Метализе» 10 000 Ед, - **ГЕПАРИН**
Экстренная КАГ: пристеночный тромбоз ПКА в области стента.
Повторная ЧКА ПКА с полным восстановлением кровотока (**TIMI 3**) - **ГЕПАРИН**

Клинический случай 3. Пациент Б. 63 года

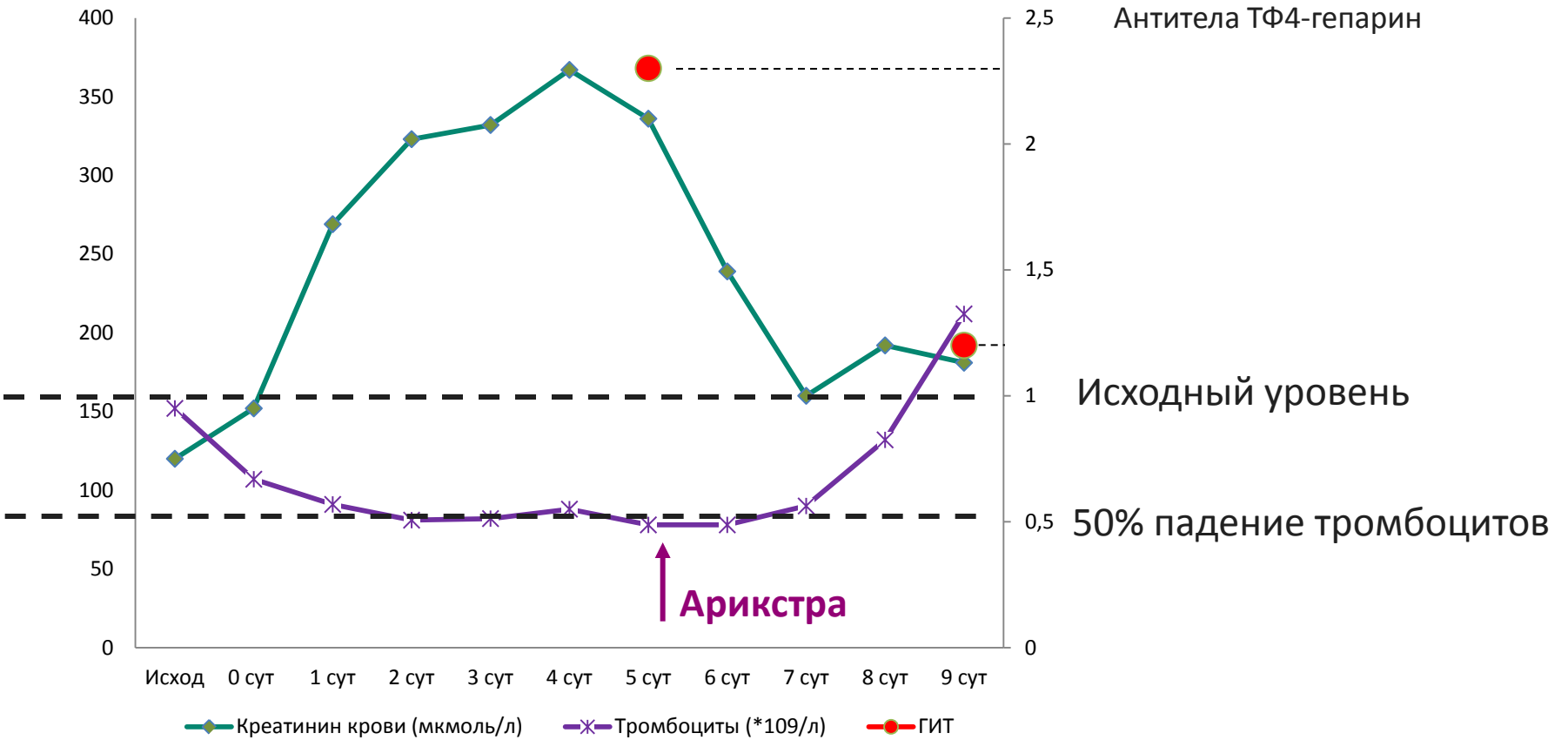
Клинический диагноз: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный кардиосклероз (неустановленной давности, 07.10.13 г., 29.10.13 г., 03.11.13 г.). Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Стентирование ПКА. Гипертоническая болезнь III стадии, АГ-2, Риск-4. ХСН-IIA, ФК-III.

ХИГМ. Атеросклероз БЦА, S-образная извитость правой ВСА, S-образные извитости обеих позвоночных артерий, эктазия правой внутренней яремной вены. Посттравматическая энцефалопатия (ЗЧМТ в 2005г). Многоуровневый атеросклероз артерий нижних конечностей. Нерасслаивающаяся аневризма интрависцерального отдела аорты с пристеночным тромбозом.

ОПЕРАЦИЯ: АКШ ЗМЖВ, ПМЖВ, маммарокоронарное шунтирование ИМА левой ВГА в условиях ИК (124 мин) и ФХК (время пережатия аорты 68 мин)

интраоперационно: Гепарин **300** ед/кг (**26000 ЕД**) с последующей нейтрализацией протамина сульфатом.

Пациент Б. Динамика креатинина крови, количества тромбоцитов и уровня антител к комплексу ТФ4-гепарин



Клинический случай 3.

	Тромбоциты *10 ⁹ /л	Креатинин	Событие	Баллы (4Т)
исход	152	120	<u>Множественные введения гепарина</u> , прошло меньше 100 дней с момента последней терапии гепарином	
0 сутки	107	152	АКШ 3 ^{ex} КА, гепарин 30 000 ед.	
1 сутки	91 (39%↓)	269	Эноксапарин 0.8 мл/сутки + кардиомагнил, сосудистая и почечная недостаточность	
2 сутки	81 (47%↓)	323	Эноксапарин 0.8 мл/сутки + кардиомагнил, почечная недостаточность	
3 сутки	82	332	Эноксапарин 0.8 мл/сутки + кардиомагнил, почечная недостаточность, Пароксизмы ФП	
5 сутки	78 (49%↓)	336	IgG ТФ4-гепарин = 2,3 Е/мл (> 1); замена на «Арикстру» 2,5мг	2 + 2
7 сутки	90	160		
9 сутки	212	181	IgG ТФ4-гепарин = 1,2 Е/мл (> 1);	
Итого:				4

Оценка клинической вероятности ГИТ по критерию 4Т

Высокая (8 - 6)

Средняя (5 - 4)

Низкая (3 - 0)

Выводы

1. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – иммунологическая реакция на введение лекарственного препарата, наблюдается у ряда кардиохирургических больных, получающих как НФГ, так и НМГ.
2. Является опасным осложнением, усугубляющим течение послеоперационного периода, истинная частота встречаемости которого на настоящий момент еще недооценена.
3. ГИТ может протекать скрыто, может быть своевременно не диагностирована, ее клинические проявления могут ассоциироваться клиницистами с тяжестью течения послеоперационного периода.
4. Этот феномен еще не получил должной оценки среди широких масс клиницистов с точки зрения его обязательной диагностики для последующего лечения и профилактики.

Выводы

5. Своевременная лабораторная диагностика вероятности ГИТ очень важна для успешного лечения тяжелых больных (в т.ч., кардиохирургических), находящихся в ОПИТ. В связи с этим внедрение в клиническую практику нашей лаборатории теста ГИТ–Ab(PF4–H) на анализаторе ACL TOP 700 BASE оказалось крайне полезным и позволило вовремя предотвратить возникновение дополнительных осложнений послеоперационного периода.

6. Набор реагентов для выявления ГИТ–Ab(PF4–H) производства Instrumentation Laboratory очень удобен в работе: все реактивы в жидком состоянии, включая калибратор. Требуют минимальной подготовки к работе, которая заключается в бережном перемешивании перед установкой на борт анализатора. Результат анализа готов менее чем через 15 минут.