

44. Patarid L. An insight into the role of human pancreatic lithostathine / L. Patarid, J.-Y. Lallemand, V. Stoven // JOP. J. Pancreas (Online). – 2003. – Vol. 4, N 2. – P. 92 – 103.
45. Figarella C. Alkaline phosphatase and acid lysosomal hydrolases in pancreatic juice and fibroblast cell cultures of patients with chronic calcifying pancreatitis / C. Figarella, E. Vogt, P. Hosli // Europ. J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 12. – P. 145-149.
46. Pftzter R. SPINK1 /PSTI polymorphisms act as a disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 19. – P. 615 – 623.
47. Pitchumoni C.S. Infrastructure and elemental composition of human pancreatic calculi / C.S. Pitchumoni, K.V. Viswanathan, P.J. Gee, P.A. Varghese Banks // Pancreas. – 2007. – Vol. 2. – P. 152 – 158.
48. Pitkaranta P. Experimental chronic pancreatitis in the pig / P. Pitkaranta, L. Kivisaari, S. Nordling [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 24. – P. 987-992.
49. Renner I.G. Profiles of pure pancreatic secretions in patients with acute pancreatitis: The possible role proteolytic enzymes in pathogenesis // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 75. – P. 1090-1098.
50. Sahel J., Sarles H. Modifications of pure human pancreatic juice induced by chronic alcohol consumption // Dig. Dis. Sci. 2003. – Vol. 24. – P. 897-905.
51. Whitcomb D.C. Early trypsinogen activation in acute pancreatitis // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 116. – P. 770-772.
52. Saito I. Intracellular transport of pancreatic zymogens during caerulein supramaximal stimulation / I. Saito, S. Hashimoto, A. Saluja [et al.] // Amer. J. Physiol. – 2004. – Vol. 253. – P. 517-526.
53. Sakakibara A. Ultrastructural changes in the exocrine pancreas of experimental pancreatolithiasis in dogs / A. Sakakibara, N. Okumura, T. Hayakowa, M. Kanzaki // Amer. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 77. – P. 498-503.
54. Saluja A. Subcellular redistribution of lysosomal enzymes during caerulein-induced pancreatitis / A. Saluja, S. Hashimoto, M. Saluja [et al.] // Amer. J. Physiol. – 2001. – Vol. 253. – P. 508-516.
55. Steer M.L. Frank Brooks Memorial Lecture: the early intraacinar events which occurs during acute pancreatitis // Pancreas. 2001. – Vol. 17. – P. 31-37.
56. Talamini G. Cigarette smoking: an independent risk factor in alcoholic pancreatitis / G. Talamini, C. Bassi, M. Falconi [et al.] // Pancreas. – 2003. – Vol. 12. – P. 131-137.
57. Jestoni P.A. Aetiologies of recurrent acute pancreatitis: acute or chronic relapsing disease? // JOP. J. Pancreas (Online). – 2001. – Vol. 2, N 6. – P. 357-367.
58. Tytgat G.N.J., Bruno M.J. Chronic pancreatitis.-London: Times Mirror Int. Publishers Ltd, 2001. – 852 p.
59. Comfort M.W., Gaubill E.E., Baggenstos A.M. Chronic relapsing pancreatitis: a study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastro-intestinal tract // Gastroenterology. – 1946. – Vol. 6. – P. 239.
60. Van Acker G.J. Cathepsin B inhibition prevents trypsinogen activation and reduces pancreatic severity / G.J. Van Acker, A.K. Saluja, L. Bhagat [et al.] // Amer. J. Physiol. – 2002. – Vol. 283. – P. 794-800.
61. Vaquero E. Localized pancreatic NF-kappa B activation and inflammatory response in taurocholate-induced pancreatitis // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. – 2001. – Vol. 280. – P. 1197-1208.
62. Whitcomb D.C. Hereditary pancreatitis is caused by mutation in the cationic trypsinogen gene / D.C. Whitcomb, M. Gorry, R. Preston [et al.] // Nat. Genet. – 2006. – Vol. 14. – P. 141-145.
63. Witt H. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis / H. Witt, W. Luck, H. Hennies [et al.] // Nat. Genet. -2000. – Vol. 25. – P. 213-216.
64. Yamadera K., Moriyama T. Identification of immunoreactive pancreatic stone protein in pancreatic stone, pancreatic tissue, and pancreatic juice // Pancreas. – 2007. – Vol. 5. – P. 255-260.
65. Zaninovic V. Cerulein upregulates ICAM-1 in pancreatic acinar cells, which mediates neutrophil adhesion to these cells // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. – 2000. – Vol. 279. – P. 666-676.

© Вовк К.В., Сокруто О.В., Ніколенко Є.Я., Савченко В.М., 2009

УДК: 616.155.294-085:547.995.17

ГЕПАРИНИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Н.П. Коница, Е.И. Литвин

Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины, г. Харьков, Украина

В данном обзоре рассматривается гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – патологическое состояние, которое может происходить при использовании нефракционированного гепарина (НФГ). В связи с недостаточной информированностью, отсутствием необходимых лабораторных тестов ГИТ редко диагностируется в отечественных клиниках, что влияет на правильность лечения больных и прогноз. Исследование *in vitro* продемонстрировали, что ключевым моментом в ГИТ являются иммунные процессы, которые заключаются в формировании ГИТ-антител, взаимодействия между ГИТ-антителами, комплексом гепарин-тканевый фактор-4 и FcγRII-рецепторами на тромбоцитах. Большим недостатком является недостижимость альтернативных антикоагулянтов. Лечение геморрагий при ГИТ, особенно в связи с отсутствием антидота, является проблематичным. Употребление низкомолекулярных гепаринов, а также фондапаринукса и прямых ингибиторов тромбина вместо НФГ может привести к тому, что ГИТ станет лишь историческим явлением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гепарининдуцированная тромбоцитопения, нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, прямые ингибиторы тромбина, тромботические осложнения

ГЕПАРИНІНДУКОВАНА ТРОМБОЦИТОПЕНІЯ

М.П. Копиця, О.І. Литвін

Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України, м. Харків, Україна

У даному огляді розглядається гепариніндукована тромбоцитопенія (ГІТ) – патологічний стан, що може відбуватися при використанні нефракціонованого гепарину (НФГ). У зв'язку з недостатньою інформованістю, відсутністю необхідних лабораторних тестів ГІТ рідко діагностується у вітчизняних клініках, що впливає на правильність лікування хворих та прогноз. Дослідження *in vitro* про демонстрували, що ключовим моментом в ГІТ є імунні процеси, що полягають у формуванні ГІТ-антител, взаємодії між ГІТ-антителами, комплексом гепарин-тканинний фактор-4 та FcγRII-рецепторами на тромбоцитах. Великим недоліком є неможливість альтернативних антикоагулянтів. Лікування геморагій при ГІТ, особливо у зв'язку з відсутністю антитоксичного, є проблематичним. Вживання низькомолекулярних гепаринів, а також фондапаринукса та прямих інгібіторів тромбіну замість НФГ може призвести до того, що ГІТ стане лише історичним явищем.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гепариніндукована тромбоцитопенія, нефракціонований гепарин, низькомолекулярні гепарини, прямі інгібітори тромбіну, тромботичні ускладнення

HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA

N.P. Kopytsa, O.I. Lytvyn

Institution of therapy named L.T. Malaya of the Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkov, Ukraine

This review considers heparin-induced thrombocytopenia (HIT) – pathological condition that can develop when applying non-fractionated heparin (NFH). Due to insufficient knowledge and absence of required laboratory tests HIT is a rarely diagnosed condition in our clinics that influences on the adequate treatment of patients and prognosis. *In vitro* studies demonstrated that immune processes like forming HIT-antibodies and their interaction with heparin-tissue factor-4 complex and FcγRII-receptors on the platelets is the key moment in HIT. A big disadvantage is inability to get alternative anticoagulants. Management of hemorrhage in HIT especially without antidote is problematic. Applying heparins with low molecular weight and fondaparinux and direct thrombin inhibitors instead of NFH can result in that the HIT will become only a past history event.

KEY WORDS: heparin-induced thrombocytopenia, non-fractionated heparin, low molecular weight heparin, direct thrombin inhibitors, thrombotic complications

Активное исследование и внедрение в клиническую практику новых антикоагулянтов обусловлено тем, что используемые на протяжении последних десятилетий препараты данной группы не обеспечивают достаточного клинического эффекта, также обладают достаточно серьезными побочными действиями.

В данном обзоре представлено одно из осложнений, встречающееся во врачебной практике при применении нефракционированного гепарина (НФГ) – гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ). Из-за недостаточной информированности, отсутствия необходимых лабораторных тестов ГИТ редко диагностируется в отечественных клиниках, что влияет на правильность лечения и прогноз.

НФГ является наиболее широко используемым антикоагулянтом для предупреждения и лечения артериальных и венозных тромбозов, несмотря на наличие эффективных альтернативных агентов, таких как низькомолекулярные гепарины (НМГ) и прямые ингибиторы тромбіна. Сфера использования НФГ в кардиологии включает как применение его как продолжающего тромболитическую терапию агента у пациентов с инфарк-

том миокарда с элевацией сегмента ST, так и рутинное использование у пациентов, которым проводится перкутанная коронарная интервенция или шунтирование коронарных артерий. Ограничивает применение НФГ ряд побочных действий, таких как риск геморрагических осложнений, непредсказуемость антикоагулянтного ответа и ГИТ [20].

НФГ представляет собой гетерогенную смесь мукополисахаридов, состоящую из остатков сахаридов, молекулярная масса которых колеблется в пределах 5 000–30 000 дальтон. Биологическая активность гепарина зависит от плазменного протеазного ингибитора антитромбина. Механизм действия гепарина основан на способности активировать антитромбин III (АТ III). АТ III уменьшает активность тромбіна, катализирующего превращение фибриногена в фибрин. Это создает предпосылки для подавления каскада реакций свертывания крови, благодаря чему и реализуется антикоагулянтное действие НФГ. В последние годы открыта еще одна функция гепаринов – при их фиксации на эндотелиальных клетках (ЭК) они стимулируют поступление в кровь ингибитора тканевого фактора, который, в свою очередь, блокирует протромбиназный комплекс –

центральное звено свертывания крови.

НФГ состоит из семейства молекул разного молекулярного веса, зависимость между концентрацией даваемого препарата гепарина и его действием на коагуляцию слабая. Более того, НФГ стандартизуется при помощи биологической пробы. Фармакинетика НФГ зависит от молекулярной массы, способа введения и дозы препарата. При внутривенном введении НФГ большая часть его связывается в крови крупномолекулярными гликопротеинами – фибриногеном, фибронектином и др., в основном острофазовыми белками. Увеличение содержания этих белков при ряде заболеваний ослабляет действие НФГ. Ослабление действия гепарина происходит и при снижении уровня АТ III при интенсивном его потреблении для инактивации факторов свертывания.

НФГ вызывает транзиторную ГИТ у 10-20% или более пациентов и тяжелую тромбоцитопению в 5% случаев.

ГИТ наблюдается у госпитализированных пациентов в 0,39% случаев, пациентов, подвергающихся кардиальным хирургическим процедурам – в 2-5% [2,12]. Несколько исследований предполагают, что чаще ГИТ вызывается гепарином, полученным из легких крупного рогатого скота, чем из свиной мускулатуры.

Выделяют 2 типа ГИТ: тип I и тип II. ГИТ I типа наблюдается у 10-20% пациентов в первые несколько дней (первые 1-4 дня) гепаринотерапии. При этом происходит сни-

жение числа тромбоцитов в пределах нормального уровня (не менее 100 тыс. тромбоцитов на мкл). Уменьшение количества тромбоцитов является результатом их гепарин-индуцированной агрегации, которая носит транзиторный характер [5].

ГИТ II типа (истинная) наблюдается у 0,3-3% пациентов, получающих НФГ более 4 дней. При этом отмечается снижение числа тромбоцитов ниже нормального уровня (до 30-60 тыс. ЕД), развивается тромбоцитопения, вызванная антителами, которая ассоциируется с парадоксальным тромбозом. В этом случае гепарининдуцированные антитела направлены против комплекса гепарин-тромбоцитарный фактор 4 (Г-ТФ4). Эти комплексы образуются на рецепторах тромбоцитов, вызывая агрегацию и тромбоэмболизацию. Иммунообусловленная ГИТ может быть отмечена ранее, чем через 5-10 дней от начала гепаринотерапии. Быстрое снижение числа тромбоцитов в таких случаях может наступать вследствие наличия циркулирующих анти-Г-ТФ4 антител. Циркуляция таких антител может продолжаться до 100 дней (медиана продолжительности – 50-85 дней) [16]. С другой стороны, риск возникновения ГИТ уменьшается во время продолжительного назначения гепарина, именно, более 10 дней [18]. Описана ГИТ II типа [7], наступающая отмены гепаринотерапии.

Различия между ГИТ I и ГИТ II типов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Различия между ГИТ I и ГИТ II типов

Характеристики	ГИТ I	ГИТ II
Частота встречаемости	10-20%	0,3-3,0%
Время начала	1 ^н -4 ^н дни	5 ^н -10 ^н дни
Предел уменьшения количества тромбоцитов	100 тыс./мкл	30-60 тыс./мкл
Образование тромбоцитов	Нет	Да
Тромбоэмболические осложнения	Нет	До 80%
Геморрагические осложнения	Нет	Редко
Лечение	Наблюдение	Отмена гепарина Альтернативные антикоагулянты Дополнительная терапия

Отмечено, что применение НМГ практически не вызывает ГИТ [15]. Также при применении НМГ меньше частота образования гепарин-зависимых антител класса иммуноглобулинов G против ТФ-4 (7,8 против 2,2%).

Чаще, чем геморрагические, при ГИТ наблюдаются тромботические осложнения [19]. Однако нет абсолютной зависимости между развитием ГИТ и частотой тромбоэмболических событий. Ретроспективный анализ 127 пациентов с серологически подтвержденной ГИТ выявил, что приблизительно 2/3 случаев развития ГИТ сопровождалось развитием тромботических событий с большей частотой венозных тромбозов (61%) в

сравнение с артериальными (14%). В данной когорте пациентов 30-дневный риск тромбоза составлял приблизительно 53%. Эти данные соответствовали более ранним сообщениям о тромботических событиях у пациентов с ГИТ [10, 1]. В исследовании 744 пациентов определено, что вероятность клинических проявлений ГИТ была выше у пациентов, перенесших ортопедическую операцию, против кардиальной (52,6% против 5%, $p=0,001$), несмотря на более низкий уровень формирования ГИТ-антител (3,2% против 20%, $p=0,01$). При этом 89,9% пациентов с ГИТ получали гепарин для тромбопрофилактики после ортопедической операции

[12]. Более низкая частота ГИТ-ассоциированных тромбозов (9,7%) наблюдалась при установке центральных венозных катетеров. Возможно, она возникает вследствие взаимодействия между васкулярным повреждением и системной гиперкоагуляцией [6].

Патогенез

ГИТ I типа является тромбоцитопенией, немедиированной иммунными процессами, и является результатом прямого взаимодействия НФГ с тромбоцитами, включая актива-

цию, агрегацию и удаление тромбоцитов ретикулоэндотелиальной системой [3].

ГИТ II типа является иммунномедиированной вследствие образования антител к комплексу гепарин-ТФ-4. Вследствие этого происходит не только активация тромбоцитов, но и вовлечение активированных ЭК, взаимодействие между моноцитами и включение других воспалительных механизмов (табл. 2) [14].

Таблица 2

Компоненты, вовлеченные в патогенез ГИТ II типа

Компоненты	Патогенетические механизмы
Тромбоциты	Тромбоцитарная активация – высвобождение гранул, экспрессия Р-селектина, повышение экспрессии рецепторов к фибриногену Тромбоцитарная агрегация Образование микрочастиц из тромбоцитов
ЭК	Антитела связываются с ЭК Антитела активируют ЭК, что приводит к: – высвобождению протеинов каскада свертывания и цитокинов, – повышению экспрессии молекул адгезии, тканевого фактора (ТФ), – повышению содержания ТФ в циркуляторном русле Микроваскулярные ЭК прямо активируются ГИТ-антителами Тромбоциты связываются с ЭК Моноциты связываются с ЭК в присутствии ГИТ-антител
Лейкоциты	ГИТ-антитела индуцируют нейтрофильное и моноцитарное взаимодействие с тромбоцитами, а также активируют моноциты, что приводит к: – освобождению ТФ, которое приводит к прокоагулянтному статусу, – повышению экспрессии интерлейкина-8
Воспаление	Активация моноцитов в присутствии ГИТ-антител Повышение содержания циркулирующих цитокинов и других воспалительных маркеров у пациентов с ГИТ
ГИТ-антитела	Разнообразны по структуре и функциям Являются преимущественно иммуноглобулинами класса G Могут быть иммуноглобулинами классов A и M

Примечание:

ЭК-эндотелиальные клетки, ТФ-тканевой фактор, ГИТ-гепарининдуцированная тромбоцитопения

Эти процессы при ГИТ ведут к увеличению генерации тромбина и наблюдаемую склонность к тромбозу.

ТФ-4, высоко позитивно заряженный гликопротеин-тетрамер, находится в α -гранулах тромбоцитов, присутствует в низких концентрациях в крови и его концентрация повышается при активации тромбоцитов. ТФ-4 представляет собой комплекс из 8 тетрамеров, связанных с хондроитин-содержащим протеингликаном. ТФ-4-комплекс также может связываться с протеингликанами ЭК. Ввиду большого сродства к ТФ-4-комплексу, гепарин связывается и высвобождает ТФ-4 из ЭК в циркуляторное русло. Связывание гепарином ТФ-4 также приводит к конформационным изменениям антигенной структуры ТФ-4 [4]. Иммунногенность гепарин-ТФ-4-комплекса прямо зависит от предшествующей концентрации гепарина и ТФ-4-комплекса, оптимальное взаимодействие наблюдается при соотношении 1:1 этих двух субстанций. В большинстве клинических ситуаций гепарин находится в избытке по отношению к ТФ-4, что выражается в меньшей иммунногенности. Однако в некоторых

клинических ситуациях, ассоциированных с тромбоцитарной активацией, таких как ортопедическая хирургия и сердечно-легочная хирургия (с использованием искусственного кровообращения), концентрация ТФ-4 достигает стехиометрических уровней, происходит образование антигенных гепарин-ТФ-4 комплексов и повышается риск возникновения ГИТ у таких пациентов [13].

ГИТ-антитела к гепарин-ТФ-4-комплексу не являются специфическими для гепарина и способны реагировать с другими сульфатированными полисахаридами. Они способны индуцировать конформационные изменения в ТФ-4. Связывание полисахаридов с ТФ-4 первично зависит от их длины и степени сульфатирования. Например, низкий риск ГИТ при применении НМГ или пентасакхаридных антикоагулянтов может быть результатом их минимального взаимодействия с ТФ-4 вследствие их малой длины.

Ответ на комплекс гепарин-ТФ-4

Исследования, первично проводимые *in vitro*, продемонстрировали, что ключевым моментом в ГИТ является взаимодействие между ГИТ-антителами, комплексом гепа-

рин-ТФ-4 и Fc γ RII-рецепторами на тромбоцитах.

Основание IgG, имеющего форму буквы Y, – Fc-область (Fragment, crystallizable) играет важную роль в моделировании активности клеток. Fc-область связывается с различными клеточными рецепторами, такими как Fc-рецепторы, и другими иммунными молекулами, как, например, система комплемента. Это позволяет медирировать различные такие физиологические эффекты, как опсонизация, лизис клеток, дегрануляция тучных клеток, базофилов и эозинофилов. ГИТ-антитела содержат антиген – связывающий фрагмент (Fab-фрагмент), являющийся варибельной секцией антитела, которая связывается с комплексом гепарин-ТФ-4 и Fc-фрагменты, позволяющие связываться со многими клетками: ЭК, тромбоцитами, клетками иммунной системы. Присоединение Fc-фрагментов антител к Fc γ RII-рецепторам тромбоцитов вызывает каскадную активацию тромбоцитов [11], биосинтез тромбосана, секрецию содержимого тромбоцитарных гранул.

Когда полимолекулярные комплексы гепарина, ТФ4 и ГИТ-антитела класса IgG группируются на поверхности тромбоцитов, Fc-области антител взаимодействуют с Fc-рецепторами тромбоцитов (Fc γ IIa), что приводит к активации тромбоцитов [9].

Цепь гепарина, состоящая из 12 сахаридных единиц или большей длины, плотно связывается с ТФ-4. Возможно, это объясняет, почему НФГ с гораздо большей вероятностью вызывает ГИТ, чем НМГ.

В состав тромбоцитарных гранул входит ТФ-4. Образование гепарин-ТФ-4-комплексов с последующим их связыванием ГИТ-антителами и, в итоге, тромбоцитарной агрегацией приводят к исчезновению тромбоцитов из кровеносного русла, что приводит к тромбоцитопении и часто ассоциируется с тромбозами.

Вовлечение ЭК в ГИТ

Повреждение ЭК иммунными процессами играет большую роль в патогенезе ГИТ. In vitro в присутствии тромбоцитов сыворотка от пациентов с ГИТ стимулирует ЭК к экспрессии E-селектина, межклеточной молекулы адгезии-1, сосудистой молекулы адгезии-1, тканевого фактора, интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, ингибитора активатора плазминогена-1. In vivo роль ЭК еще изучена недостаточно.

Иммуноглобулины, вовлеченные в ГИТ

В большинстве случаев антитела к комплексу гепарин-ТФ-4 начинают определяться после 5-7 дней от начала гепаринотера-

пии. ГИТ также может развиваться раньше этих временных рамок чаще всего в случаях предыдущего использования НФГ. Подтипы ГИТ-антител в большинстве случаев (80%) представлены IgG. Также в небольшом количестве случаев они могут быть представлены IgA и IgM, что труднообъяснимо ввиду отсутствия у тромбоцитов рецепторов к данным классам иммуноглобулинов.

Тромбоз при ГИТ

ГИТ ассоциируется с тромбозом чаще, чем геморрагии. Также частота встречаемости ГИТ не зависит от уровня тромбоцитов. Случаи ГИТ могут наблюдаться в любое время применения НФГ. Тромбоз может наблюдаться при начальном снижении уровня тромбоцитов, во время развернутой тромбоцитопении и после полного восстановления уровня тромбоцитов. Тромботические осложнения при ГИТ могут отмечаться в фазе восстановления уровня тромбоцитов, несмотря на прекращение введения НФГ. Случаи тромбозов после прекращения гепаринотерапии при ГИТ II могут наблюдаться на протяжении 30 дней в 38-50% случаев. Серьезные последствия ГИТ и длительный период риска ее возникновения, несмотря на прекращение введения НФГ, требуют назначения альтернативных антикоагулянтов.

Локализация тромбов

Локализация тромбов у пациентов с ГИТ строго зависит от клинических факторов, таких как послеоперационное состояние, атеросклероз, присутствие и локализация внутрисосудистых катетеров. Например, артериальный тромбоз чаще наблюдается у послеоперационных пациентов. Наличие центральных венозных катетеров ассоциируется с развитием восходящего тромбоза глубоких вен. В целом, венозные тромбозы манифестируются тромбозами глубоких вен, тромбозом болиями, тромбозами церебрального синуса, гангреной конечностей, адреналовым геморрагическим инфарктом.

Артериальные тромбозы могут приводить к инсультам, инфарктам миокарда, ишемии конечностей, инфарктам органов (мезентериальным, почечным). Микроваскулярные тромбозы также могут быть ассоциированы с ГИТ и называются синдромом белого сгустка, который вызывается богатым тромбоцитами тромбом в артериальном русле.

К дополнительным осложнениям ГИТ относят:

- некроз кожи, особенно над жировыми отложениями, часто в области живота, также над конечностями и носом, проявляющийся эритемой, последующими пурпурой и геморрагией, аналогичные варфариновому поражению кожи [8];

- острые системные реакции, проявляющиеся лихорадкой, холодовой тахикардией, тахипноэ, грудной болью, фатальным сердечно-сосудистым коллапсом, транзиторной глобальной амнезией, наблюдающейся на протяжении 5-30 мин. после болюса гепарина у пациентов с циркулирующими ГИТ-антителами [7], этот синдром характеризуется внезапным транзиторным снижением количества тромбоцитов, он сходен с тромбоцитарными трансфузионными реакциями и предположительно обусловлен цитокин-медирированной транзиторной клеточной активацией;

- гепаринорезистентность.

Трудности в достижении и поддержании терапевтической гипокоагуляции при помощи гепарина может быть результатом ГИТ-ассоциированного тромбоза. Патофизиология предполагает нейтрализацию гепарина ТФ-4, высвобождающимся из активированных тромбоцитов или микрочастицами, образованными тромбоцитами.

Диагноз

Диагноз ГИТ основывается на симптомах, обязательно подтвержденный лабораторными тестами (табл. 3).

Таблица 3

Лабораторные тесты, используемые для диагностики ГИТ

Название теста	Характеристики теста
Серотониновый тест	Радиологический метод, количественное определение тромбоцитарной активации при помощи подсчета C^{14} -серотонина, освобожденного из плотных гранул активированных тромбоцитов
Гепарин-индуцированная тромбоцитарная агрегация	Визуальный подсчет агрегированных отмытых тромбоцитов донора в присутствии сыворотки пациента с добавлением низких или высоких доз гепарина
Количественный иммунологический тест для определения гепарин-ТФ-4 комплекса	Идентификация наличия ГИТ-антител Высокая чувствительность и низкая специфичность

Лечение. ГИТ I типа не требует прекращения гепаринотерапии, однако при подозрении на ГИТ II типа ведение пациента должно включать прекращение введения НФГ.

ГИТ II типа лечится полным прекращением введения всех форм гепарина, включая использование покрытых гепарином центральных венозных катетеров. Однако, полное прекращение введения гепарина недостаточно для пациентов с высоким риском тромбообразования. Для них рекомендовано назначение данапароида, лепирудина и аргатробана, в перспективе, после проведения дополнительных исследований, – бивалирудина и фондапаринукса. Назначение варфарина не рекомендуется в связи с риском гангрены конечностей. Использование НМГ как альтернативных антикоагулянтов не рекомендуется, поскольку в 80-100% случаев *in vitro* они дают перекрестную реакцию.

Фибринолизис может быть показан для пациентов с ГИТ. Стрептокиназа, урокиназа или тканевой активатор плазминогена, назначенные локально или системно, могут применяться как дополнительная терапия у больных ГИТ.

Внутривенный гаммаглобулин может быть успешным для лечения пациентов с тромбозом, угрожающим жизни или потерей конечности. Механизм его действия основан на блокировании FC-рецепторов тромбоцитов.

Плазмаферез основывает свое действие на удалении ГИТ-антител и иммунных ком-

плексов, сохранении относительного дефицита одного или более естественных антикоагулянтных протеинов.

Хирургическая тромбоэмболектомия при ГИТ не имеет своим противопоказанием тромбоцитопению и требует назначения альтернативных к гепарину антикоагулянтов периперационно.

Повторное применение гепарина при наличии позитивных лабораторных тестов на ГИТ-антитела ассоциируется с высоким риском тромбоцитопении и тромбозов. Однако, повторное применение гепарина после исчезновения ГИТ-антител (100 дней после эпизода ГИТ) представляется возможным в таких клинических ситуациях, как операции в условиях искусственного кровообращения или хронический гемодиализ.

Заключение

Поскольку гепарин является наиболее используемым антикоагулянтом в настоящее время, не является сюрпризом, что может наблюдаться одно из наиболее тяжелых его осложнений – ГИТ. Важным является то, что основой терапии является полное прекращение введения гепарина с последующим назначением альтернативных антикоагулянтов. Большим ограничением является недоступность альтернативных антикоагулянтов в настоящее время. Вызывает настороженность риск возникновения геморрагий при ГИТ, особенно ввиду отсутствия антидота. Применение НМГ, а также фондапаринукса, вместо НФГ может привести к тому, что ГИТ станет только историческим явлением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boshkov L.K. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: clinical and laboratory studies / Boshkov L.K., Warkentin T.E., Hayward C.P., [et al.] // Br.J. Haematol. – 1993 – № 84. – P. 322-328.
2. Gilorami B. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study/ Gilorami B., Prandoni P., Stefani P.M., et al // Blood. – 2003. – № 101. – P. 2955-2959.
3. Greinacher A. Antigen generation in heparin-associated thrombocytopenia: the nonimmunological type and the immunological type are closely linked in their pathogenesis. // Semin Thromb Hemost. – 1995. – № 21. – P. 106-116.
4. Greinacher A. Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen // Greinacher A., Potzsch B., Amiral J., [et al.] // Thromb. Haemost. – 1994. – № 71. – P. 247-51.
5. Harenberg J. Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology and new treatment options / Harenberg J., Jorg I., Fenyvess T. // Pathophysiol. Haemost. Thromb. – 2002. – № 32. – P.289-294.
6. Hong A.P. Central venous catheter and upper extremity deep vein thrombosis complicating immune heparin-induced thrombocytopenia / Cook D.J., Sigouin C.S., Warkentin T.E. // Blood. – 2003. – № 101. – P.3049-3051.
7. Ling E. Intraoperative heparin flashes and subsequent acute heparin-induced thrombocytopenia // Ling E., Warkentin N.E. // Anesthesiology. – 1998. – № 89. – P.1567-1569.
8. Mar A.W. Skin necrosis following subcutaneous heparin injection // Mar A.W., Dixon D., Ibrahim K., Parkin J.D. // Australas J. Dermatol. – 1995. – № 36. – P.201-203.
9. Newman P.M. Heparin-induced thrombocytopenia: new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparin antibodies to platelets and the resultant platelet activation / Newman P.M., Chong B.H. // Blood. – 2000. – № 96. – P. 182-187.
10. Silver D. Heparin-induced thrombocytopenia, thrombosis, and hemorrhage / Silver D., Kapsh D.N., Tsoi E.K. // Ann Surg. – 1993. – № 198. – P. 301-306.
11. Greinacher A. Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen / Potzsch B., Amiral J., [et al.] // Thromb. Haemost. – № 71. – P.247-251.
12. Verma A.K. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia in critical care patients / Verma A.K., Levine M., Shalansky S.J., [et al.] // Pharmacotherapy. – 2003. – № 23. – P.745-753.
13. Visentin G.P. Patients treated with unfractionated heparin during open heart surgery are at high risk to form antibodies reactive with heparin: platelet factor 4 complexes / Visentin G.P., Malic M., Cyganiak K.A., Aster R.H. // J. Lab. Clin. Med. – 1996. – № 128. – P.376-83.
14. Walegna J.M. Newer insights on the mechanism of heparin-induced thrombocytopenia. / Walegna J.M., Jeske W.P., Prechel M.M., Bakhos M. // Semin Thromb Hemost. – 2004. – № 30 (Suppl). – P. 57-67.
15. Askari A.T. Management Strategies in Antithrombotic Therapy/ Askari A.T., Messerli A.W., Lincoff A.M. – England, Wiley, 2007. – 350 p.
16. Warkentin T. E . Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis / Warkentin T. E ., Kelton J. G. // Ann. Intern. Med. – 2001. – № 135. – P. 502-506.
17. Warkentin T. E . Temporal aspects of heparin – induced thrombocytopenia / Warkentin T. E ., Kelton J. G // N. Eng J. Med. – 2001. – № 344. – P. 1286-1292.
18. Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin / Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J., et al. // N. Engl. J. Med. – 1995. – № 332. – P. 1330-1335.
19. Wester J.P. Thrombosis and hemorrhage in heparin-induced thrombocytopenia in seriously ill patients / Wester J.P., Haas F.J., Biesma D.H., [et al.] // Intensive Care Med. – 2004. – № 30. – P. 1927-1934.
20. Yirsh J . Heparin and low – molecular weight heparin: mechanism of action , pharmacokinetics , dosing , monitoring , efficacy , and safety / Yirsh J., Warkentin T. E., Shaughnessy S. G. [[et al.]] // Chest. – 2001. – № 119. – P. 64 S -94 S.

© Копиця М.П., Литвин О.І., 2009

УДК: 616-005.8-085.273.55

ДОГОСПИТАЛЬНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Н.П. Копиця, Н.В. Титаренко, Н.В. Белая

Институт терапии имени Л.Т.Малой АМН Украины, г. Харьков, Украина

В обзорной статье представлены данные последних клинических исследований, регистров и практические рекомендации относительно реперфузионной терапии у больных острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST на электрокардиограмме. Оценены роль и место перкутанных коронарных вмешательств и догоспитальной тромболитической терапии в системе оказания помощи больным. Проведение догоспитального тромболитического является на сегодняшний день методом выбора в условиях нашей страны, который должен дополняться системным или спасательным перкутанным коронарным вмешательством.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: догоспитальная тромболитическая терапия, инфаркт миокарда