

Диагностика ГИТ тип II в условиях хирургического стационара



НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ
ИМ. А.Н. БАКУЛЕВА

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии
имени академика Б.В. Петровского»

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени
А.Н. Бакулева» Минздрава РФ



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ
имени академика Б.В. Петровского

Ольга Викторовна Дымова

к.м.н., зав. лабораторией клинической биохимии

Юлия Валерьевна Фролова

д.м.н., главный научный сотрудник отделения хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности

Сергей Леонидович Дземешкевич

д.м.н., профессор, руководитель отделения хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности

©2014 Instrumentation Laboratory. All rights reserved.

РНЦХ имени академика Б.В. Петровского

Многопрофильное
хирургическое
научно-
исследовательское
учреждение



19 хирургических отделений, в том числе 4 кардиохирургических:

- Хирургии аорты и ее ветвей
- Хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности
- Хирургии пороков сердца
- Хирургии ишемической болезни сердца

Лаборатория клинической биохимии

Комплексное структурное подразделение центра

Подразделения лаборатории:

- Гематология
- Цитология
- Общеклиническая группа
- Биохимия и иммунохимия
- Гемостаз

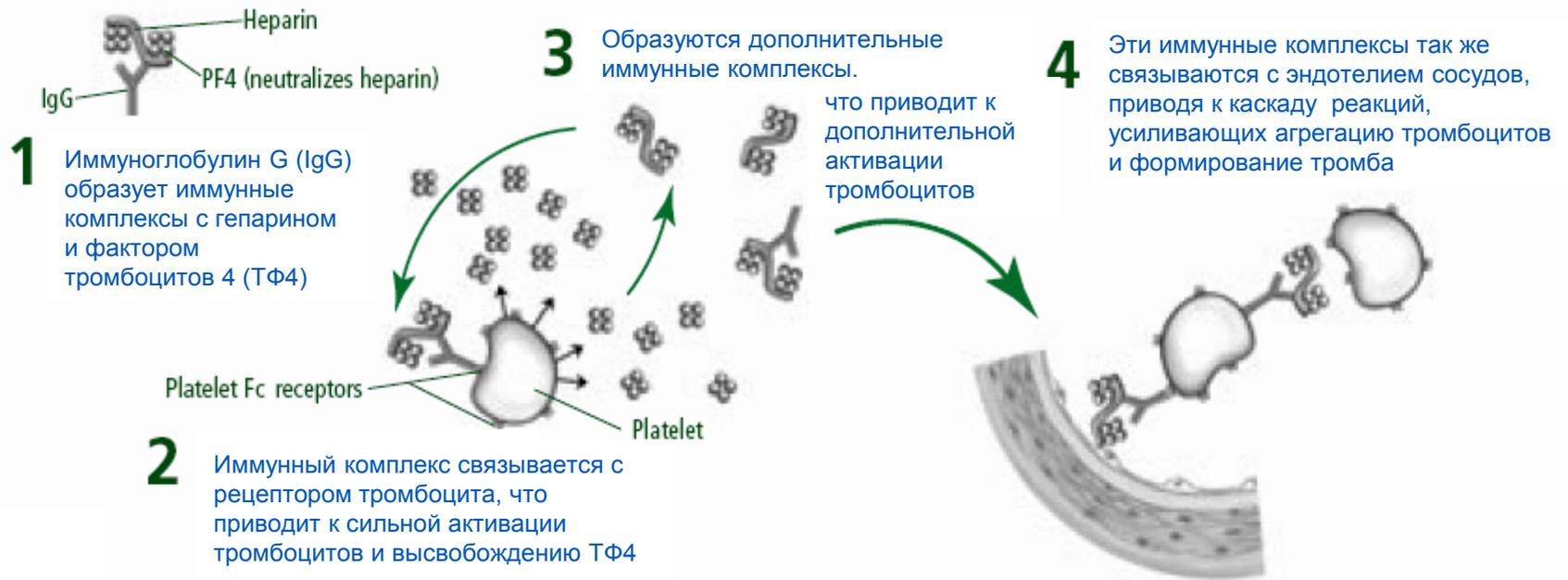


Задачи лаборатории:

- диагностика основного заболевания и сопутствующей патологии, оценка показаний и противопоказаний к проведению операций
- мониторинг гомеостаза в раннем и отдаленном послеоперационном периоде
- диагностика осложнений, контроль эффективности и безопасности проводимых лечебных мероприятий
- оценка прогноза течения послеоперационного периода
- оценка отдаленных результатов и обоснование новых подходов и методов лечения

ГИТ тип II – редкое, но потенциально опасное осложнение терапии гепарином

■ Патогенез гепарин индуцированной тромбоцитопении



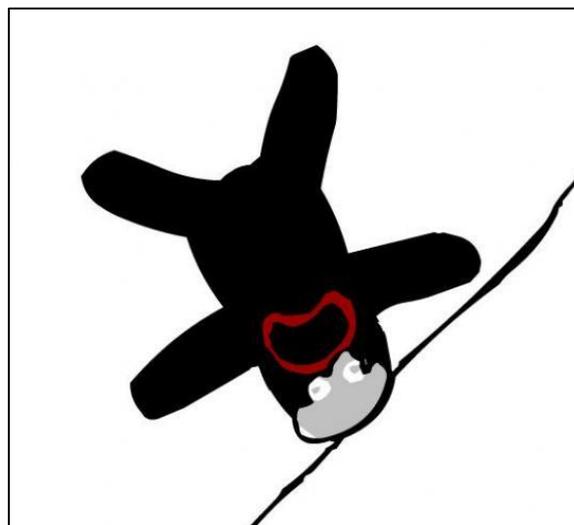
Caiola E, Cleve Clin J Med 2000; 67:621-624 Bartholomew JR et al 2005; 72(S1):S32-S36

Что такое ГИТ?

- Парадоксальная иммунная реакция организма в ответ на введение гепарина
- Приводит к противоположному результату – увеличению риска тромбоза

Клинические симптомы ГИТ

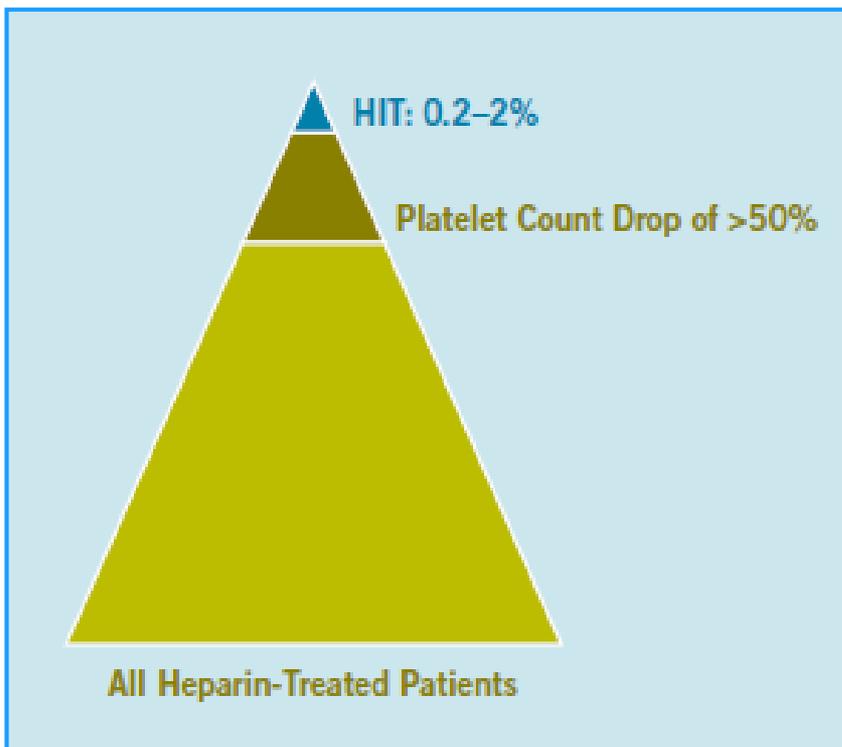
- Падение количества тромбоцитов $> 50\%$ от исходного уровня
- Тромбоэмболические осложнения
- Некрозы кожи
- Анафилактические реакции



Диагностика ГИТ

- Клинические симптомы не специфичны
- Антитела к комплексу ТФ4-гепарин обнаруживаются гораздо чаще, чем клинические проявления ГИТ, т.е. обладают ОПЗ.

Модель айсберга



Как повысить положительную прогностическую значимость теста?



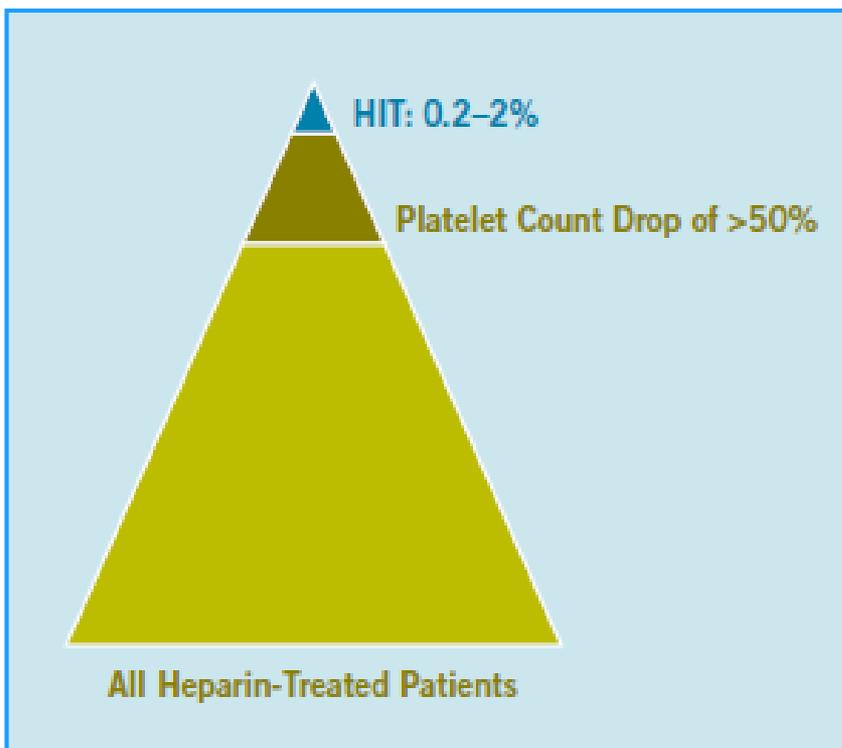
**ГИТ – это
клинико-лабораторный
диагноз**

Warkentin TE. New Approaches to the Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *CHEST*, 2005; 127:35S–45S

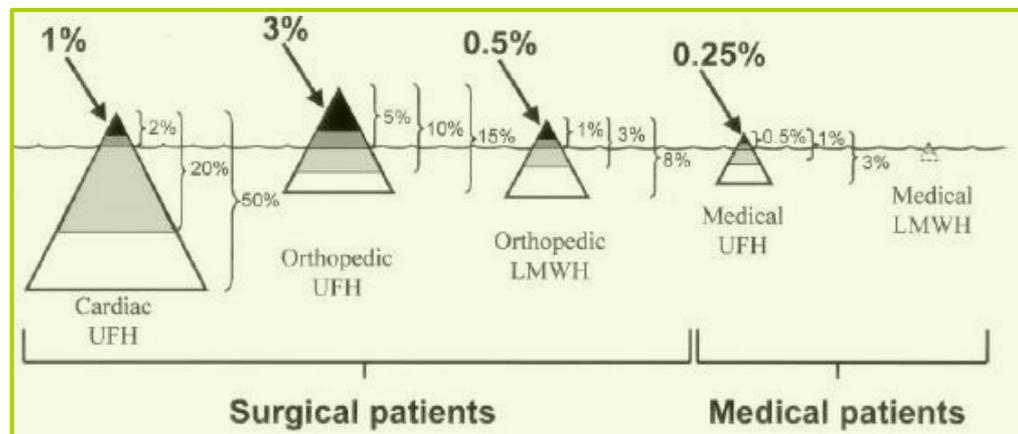
Для кого характерно развитие ГИТ?

- Частота встречаемости ГИТ для хирургических пациентов существенно выше
- НФГ дает больше осложнений ГИТ по сравнению с НМГ

Модель айсберга



Частота встречаемости ГИТ среди различных групп пациентов



Warkentin TE. New Approaches to the Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *CHEST*, 2005; 127:35S–45S

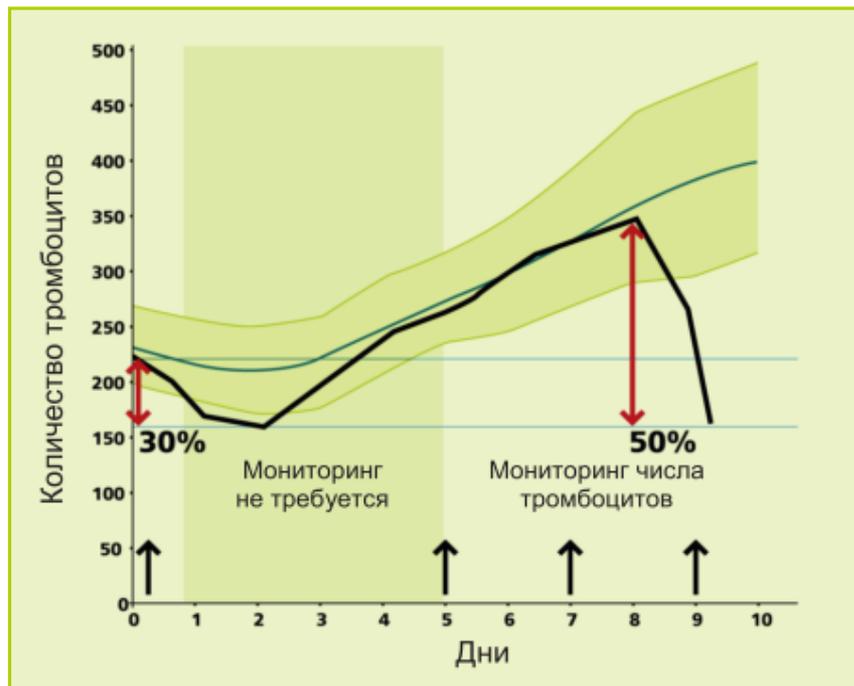
Временные аспекты ГИТ

Различают 3 вида начала
Тромбоцитопении (> 50%):

- Типичное начало
 - 5 – 14 день
 - наиболее часто
- Быстрое начало
 - в первые 24 часа
 - пациент получал гепарин недавно, за 100 дней
- Замедленное начало
 - после отмены гепарина
 - самая тяжелая

Необходимо правильно
оценивать тромбоцитопению

Особенность хирургических пациентов -
реактивный тромбоцитоз



Время вопросов!

Какое утверждение не истинно для ГИТ?

1. Клинические проявления ГИТ не специфичны, ГИТ трудно диагностировать
2. Падение тромбоцитов иногда сопровождает ГИТ
3. При ГИТ увеличивается риск тромбоза
4. Любой вид гепарина (НМГ и НФГ) может вызвать ГИТ

Время вопросов!

Среди каких пациентов встречаемость ГИТ наибольшая?

1. Беременные, принимающие НМГ
2. Кардиохирургия
3. Ортопедия на НФГ
4. Ортопедия на НМГ

Клиническая вероятность 4Т критерий

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
«Тайминг» 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 (например 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

Высокая (8 - 6)

Средняя (5 - 4)

Низкая (3 - 0)

Диагностика ГИТ в РНЦХ

До 2016 года:

- 8 больных с клиническими и лабораторными признаками ГИТ II типа

Из них:

- у 3-х – артериальные и венозные тромбозы во время и после операции (у 1-го – ампутация верхней конечности)
- у 2-х – летальные исходы
- у 5-х больных – успешное лечение

Клинический случай

Пациент К., 38 лет. Диагноз: ГКМП, ассиметричная форма, с обструкцией ВТЛЖ. Относительная МН 3-й степени, дилатация ЛП, НК II-III ФК (НИНА).

В апреле 2015 г. находился на стационарном лечении в ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», рекомендовано проведение двухэтапного оперативного лечения:

- первый этап - имплантация кардиовертера-дефибриллятора, учитывая наличие высокого риска ВСС по основному заболеванию (2 внезапные смерти в семье – мама и брат матери);
- второй этап - расширенная миозэктомия ЛЖ с хирургической коррекцией порока МК.

Клинический случай

Пациент К., 38 лет. Диагноз: ГКМП, асимметричная форма, с обструкцией ВТЛЖ. Относительная МН 3-й степени, дилатация ЛП, НК II-III ФК (НИНА)

Время	PLT, *10 ⁹ /л	Антитела к гепарин-ТФ4	Событие Клиническая картина	Баллы
До	113		Без особенностей	
0			Имплантация ИКД (гепарин)	
1	133		Обширная гематома в области имплантации ИКД на левой половине грудной клетки с распространением на внутреннюю поверхность левого плеча и предплечья	
4	103			

Второй этап хирургического лечения назначен на 5 сутки после имплантации ИКД:

- расширенная миозэктомия гипертрофированной МЖП и париетальная резекция папиллярных мышц ЛЖ
- универсальное хордосохраняющее протезирование МК механическим протезом Carbomedics Optiphorm-29
- Пластика ЛП по методике "мерседес".

Клинический случай

Пациент К., 38 лет. Диагноз: ГКМП, асимметричная форма, с обструкцией ВТЛЖ. Относительная МН 3-й степени, дилатация ЛП, НК II-III ФК (НИНА)

Время	PLT, *109/л	Антитела к гепарин-ТФ4	Событие Клиническая картина	Баллы
До	113		Без особенностей	
0			Имплантация ИКД (гепарин) Обширная гематома в области имплантации ИКД на левой половине грудной клетки с распространением на внутреннюю поверхность левого плеча и предплечья	
4	133			
Второй этап хирургического лечения				
5/0 сутки			Искусственное кровообращение (гепарин)	
0 сутки 19.45			Рестернотомия, остановка кровотечения и санация средостения.	

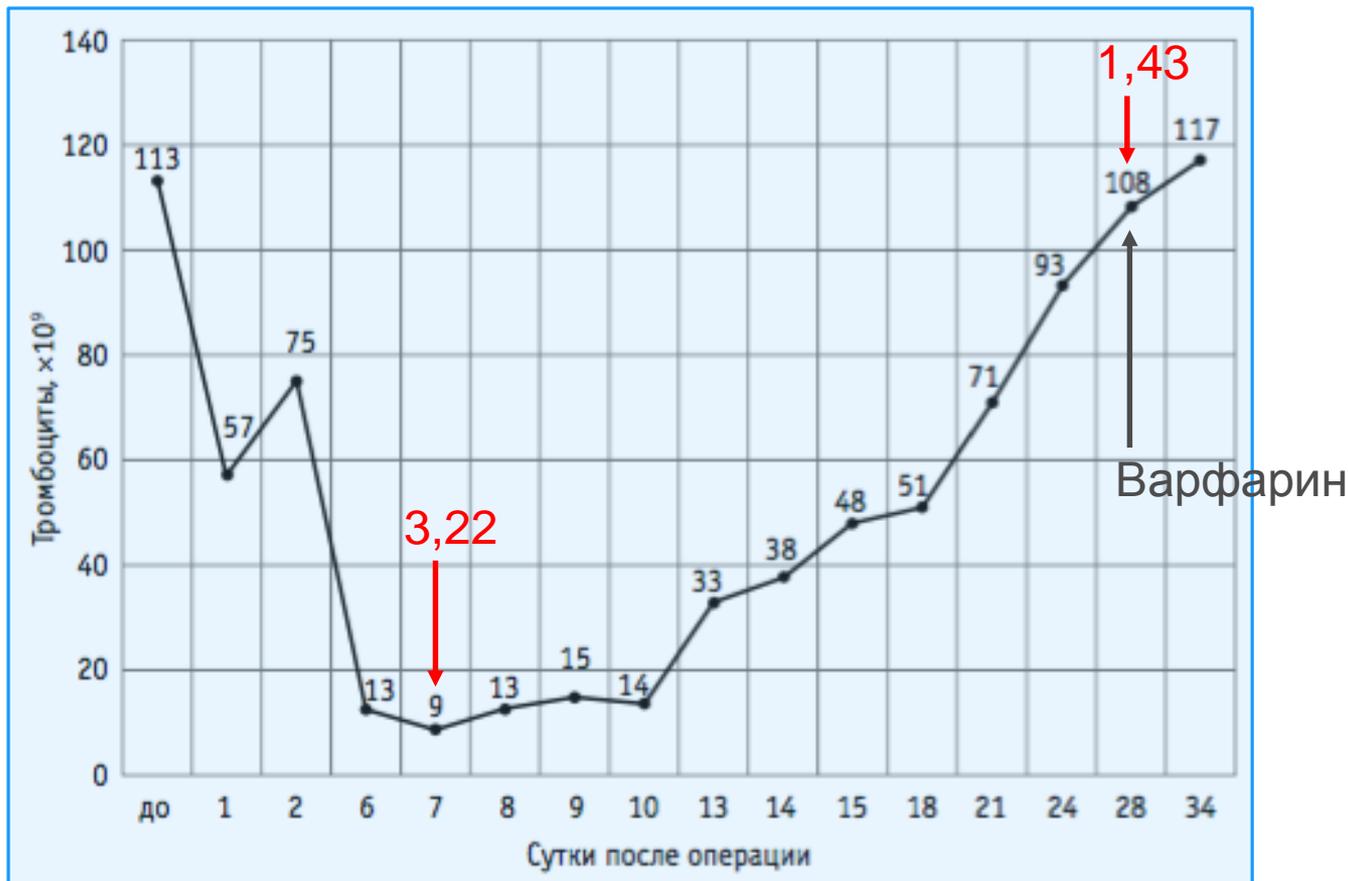
Клинический случай

Пациент К., 38 лет. Диагноз: ГКМП, асимметричная форма, с обструкцией ВТЛЖ. Относительная МН 3-й степени, дилатация ЛП, НК II-III ФК (НИНА)

Время	PLT, *10 ⁹ /л	Антитела к гепарин-ТФ4	Событие Клиническая картина	Баллы
До	113		Без особенностей	
-5			Имплантация ИКД (гепарин) Обширная гематома в области имплантации ИКД на левой половине грудной клетки с распространением на внутреннюю поверхность левого плеча и предплечья	
4	133			
0 сутки			Второй этап хирургического лечения. Искусственное кровообращение. Гепарин Рестернотомия, остановка кровотечения и санация средостения.	
1-2	57 - 75		Наблюдение в отделении реанимации и интенсивной терапии Перевод в профильное отделение в гемодинамически стабильном состоянии. Начата плановая двухкомпонентная антикоагулянтная терапия: варфарин, 5 мг (2 табл.), 1 раз в сутки и подкожные инъекции гепарина, по 5 тыс. ед. 4 раза в сутки.	???
5	13		Жалобы на эпизоды кратковременной потери памяти и дезориентации во времени и месте (ТИА?)	5 - 7
6	9	3,22	Состояние близко к среднетяжелому (обусловлено объемом перенесенного вмешательства и умеренными явлениями энцефалопатии). D-димер повышен в 30 раз Гепарин отменен	

Клинический случай

Пациент К., 38 лет. Диагноз: ГКМП, асимметричная форма, с обструкцией ВТЛЖ. Относительная МН 3-й степени, дилатация ЛП, НК II-III ФК (НИНА)



Клинический случай

Пациент К., 38 лет. Диагноз: ГКМП, асимметричная форма, с обструкцией ВТЛЖ. Относительная МН 3-й степени, дилатация ЛП, НК II-III ФК (НИНА)

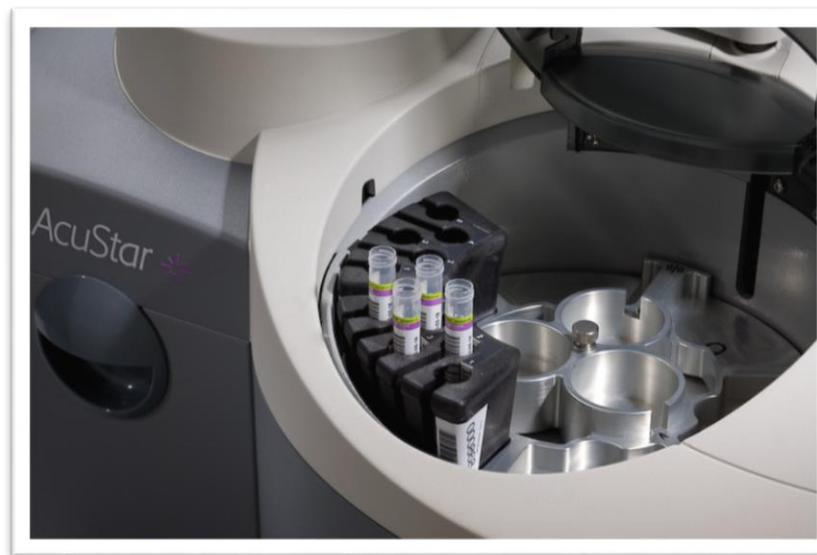
В последующем на протяжении 4 недель проводилась антикоагулянтная терапия прямым ингибитором фактора Ха фондапаринуксом (Арикстра).

По данным контрольных инструментальных методов исследования (УЗДГ- артерий и вен верхней левой конечности, УЗДГи УЗИ-почек, ЭХО-КГ)- данных за наличие тромбоза не выявлено.

Время	PLT, *109/л	Антитела к гепарин-ТФ4	Событие Клиническая картина	Баллы
5 - 6	13 - 9	3,22	Жалобы на эпизоды кратковременной потери памяти и дезориентации во времени и месте (ТИА???????) Состояние близко к среднетяжелому (обусловлено объемом перенесенного вмешательства и умеренными явлениями энцефалопатии). Гепарин отменен	5 - 7
7 - 28	13 - 108		Антикоагулянтная терапия прямым ингибитором фактора X фондапаринуксом (Арикстра). По данным контрольных инструментальных методов исследования (УЗДГ- артерий и вен верхней левой конечности, УЗДГ и УЗИ-почек, ЭХО-КГ) - данных за наличие тромбоза не выявлено.	
34	117	1,43	Выписка из стационара Антитромбин – 83.1% D-димер в норме	

Выводы по тест - системе

- Исследование антител к комплексу гепарин-ТФ4 на автоматическом иммунохемилюминисцентном анализаторе AcuStar производства IL Werfen очень удобно:
 - требуют минимальной подготовки, полностью автоматизирован
 - первый результат анализа готов через 30 минут, каждый последующий – через 1 минуту
 - Доступность 24/7/365
 - 12 недель стабильность на борту, позволяет выполнять тестирование редко – 1 раз в 2 недели
 - Есть численный порог 1 Ед/мл
 - прекалиброванный



Время вопросов!

В каких случаях клиницисту необходимо исключить ГИТ?

1. При тромбоцитопении любого происхождения
2. В случае, если пациент получает НМГ
3. В случае, если пациент получает НФГ
4. В случае, если на фоне приема любого вида гепарина наблюдается существенное (50%) падение уровня тромбоцитов



НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ
ИМ. А.Н. БАКУЛЕВА

Екатерина Анатольевна Рогальская
Врач КЛД

Людмила Григорьевна Климович
д.б.н., главный научный сотрудник отдела КЛД

Наталья Николаевна Самсонова
д.м.н., профессор, руководитель отдела КЛД

НЦ ССХ имени А.Н. Бакулева



- 1 марта 1956 года по инициативе академика А.Н. Бакулева был создан Институт грудной хирургии, в дальнейшем – Сердечно-сосудистой хирургии
- С 1966 года директором института является академик В.И. Бураковский, сыгравший выдающуюся роль в развитии сердечно-сосудистой хирургии
- В настоящее время директором центра является Л.А. Бокерия. Центр является головным учреждением по проблемам сердечно-сосудистой хирургии
- Пациенты центра – пациенты всех возрастов, от новорожденных до 80 и более лет
- Коечный фонд – 500 коек, около 14 000 операций ежегодно, из которых около 5 000 операций на открытом сердце

Отдел КЛД

Комплексное структурное подразделение центра

Подразделения отдела:

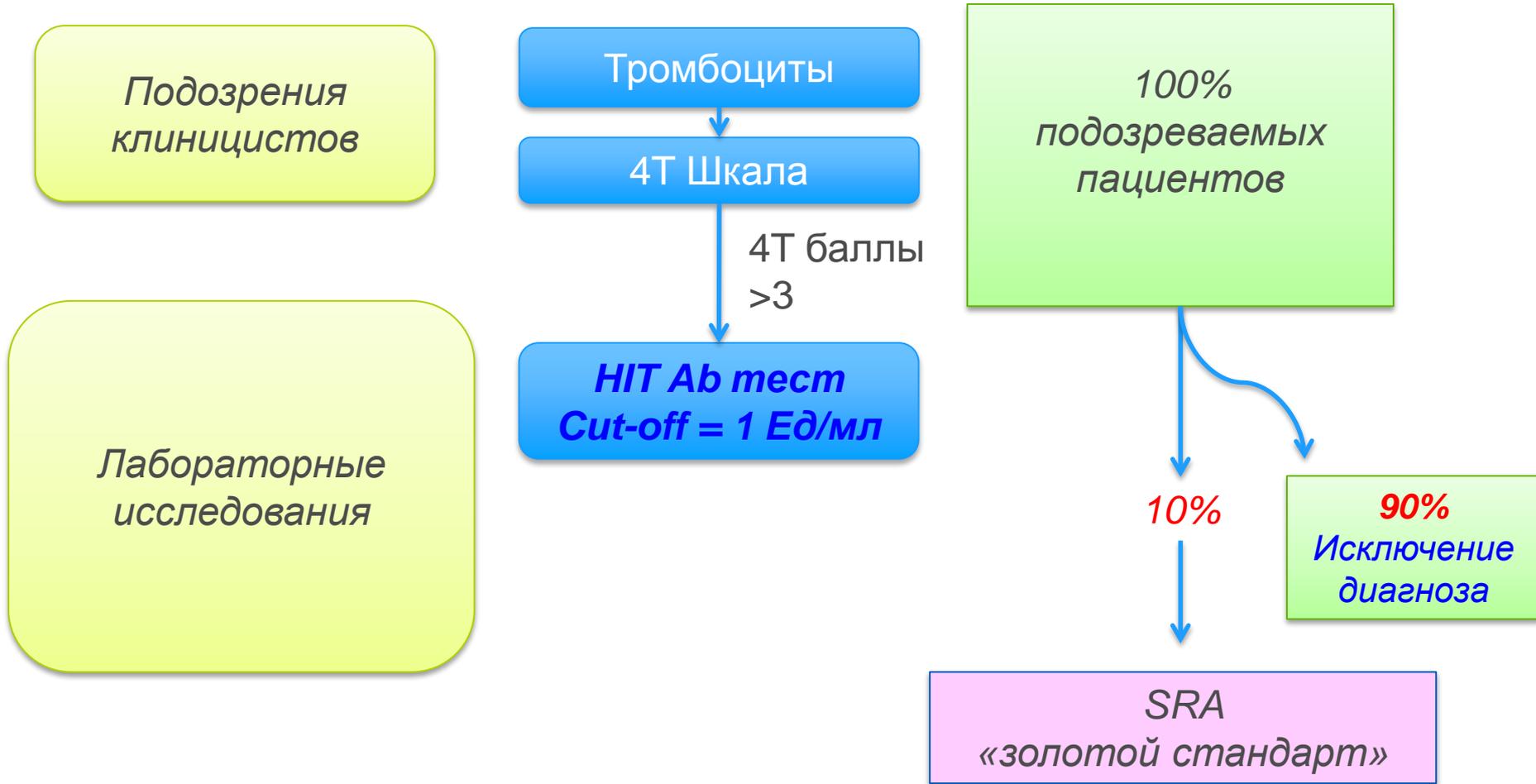
- Лаборатория экспресс-диагностики
- Лаборатория биохимии
- Лаборатория гематологии
- Общеклиническая группа
- Молекулярные исследования
- Гемостаз

Деятельность лаборатории:

- Помимо выполнения значительного объема практической работы, лаборатория принимает активное участие в научных исследованиях
- В 2011 году на базе отдела организована ординатура по специальности клиническая лабораторная диагностика
- Ведется консультативная работа в различных отделениях и реанимации, что способствует своевременной диагностике, профилактике и эффективному контролю терапии
- Совместно с клиницистами созданы диагностические и лечебные алгоритмы ряда патологических состояний

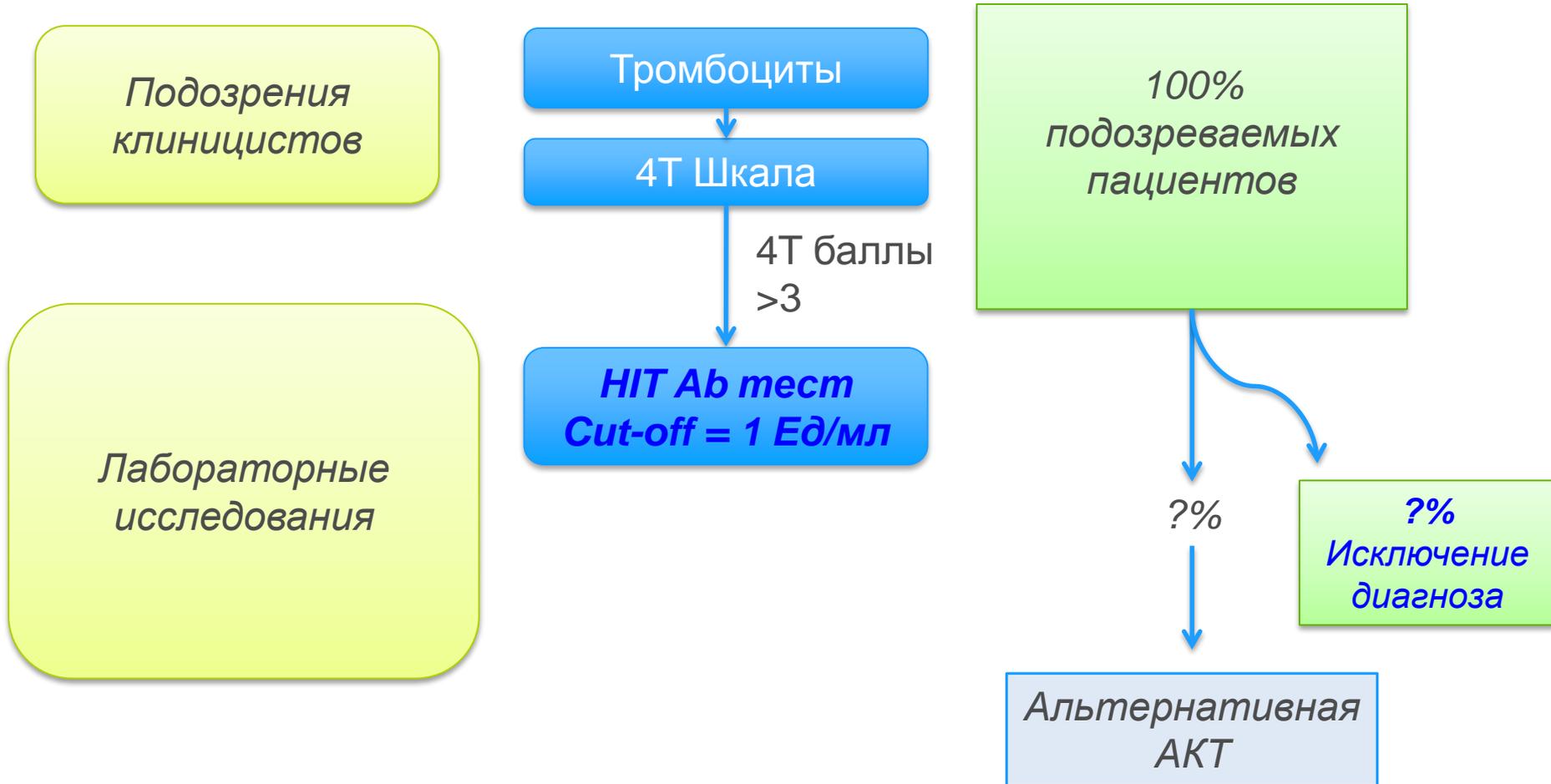


Диагностика ГИТ



Диагностика с помощью HIT-Ab тестов основана на **«Исключении»** диагноза для пациентов с подозрением на ГИТ

Диагностика ГИТ



Диагностика с помощью HIT-Ab тестов основана на **Исключении** диагноза для пациентов с подозрением на ГИТ

Альтернативная терапия при ГИТ

Определение типа терапии, опираясь на руководящие принципы и рекомендации, установленные учреждениями и / или регулирующими органами, должны проводиться по следующей схеме:

- Выбор типа альтернативного антикоагулянта
- Определение дозы
- Определение продолжительности лечения
- Мониторинг терапии

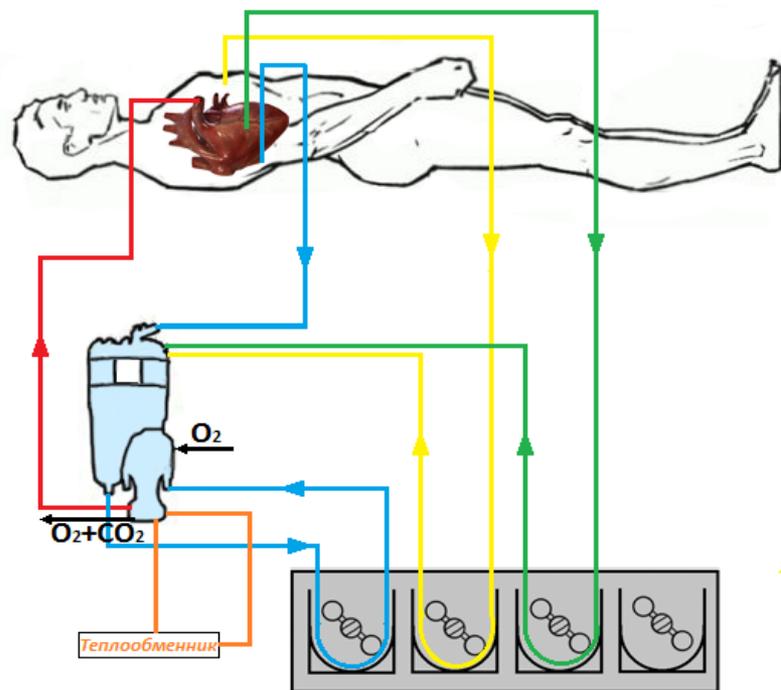
Антикоагулянт	Активность	Терапевтический диапазон	Сложности использования в кардиохирургии
Лепирудин	ПИТ	АЧТВ 1,5 – 2,5	Отсутствует
Аргатрабан	ПИТ	АЧТВ 1,5 – 3,0	Отсутствует
Бивалирудин	ПИТ	АЧТВ 1,5 – 2,5	Высокая стоимость
Данапароид	П Анти Ха	0,5-0,8 Ед/мл	Отсутствует
Фондапаринукс	Н Анти Ха	Не установлен для ГИТ	ИСПОЛЬЗУЕТСЯ
Дерматан сульфат	НИТ	АЧТВ 1,5 – 2,0	Недостаточный АК эффект
Ривароксабан	П Анти Ха	Не установлен для ГИТ	Не рекомендовано при ППС
Дабигатран	ПИТ	Не установлен для ГИТ	Не рекомендовано при ППС

Adapted from: Arepally GM and Ortel TL, N Engl J Med. 2006

Особенности диагностики ГИТ (1)

кардиохирургия и шкала 4 Т

1. Повторные операции на сердце с предшествовавшей гепаринотерапией – велика вероятность быстрого начала тромбоцитопении, целесообразно уточнять, получал ли пациент гепарин в предыдущие 100 дней.
2. Искусственное кровообращение всегда сопровождается тромбоцитопенией



- Гепаринизация
- Гемодилюция
- Гипотермия
- Микроэмболизация
- Контакт крови с ТФ
- Пусковой фактор ССВР
- Дисфункция ТЦ

По критерию 4 «Других причин тромбоцитопении неТ?» всегда будет ответ «Определенно существуют и другие объективные причины», т.е. оценивается как 0 баллов

Искусственное кровообращение



©2014 Instrumentation Laboratory. All rights reserved.

29

Особенности диагностики ГИТ (2)

кардиохирургия и шкала 4 Т

3. Послеоперационный период сопровождается гепаринотерапией НФГ, осложняется в некоторых случаях развитием ССВР, полиорганной недостаточностью, синдромом ДВС с тромбоцитопенией, что сильно затрудняет диагностику ГИТ и ухудшает прогноз пациента. Поэтому имеет смысл измерять уровень тромбоцитов в ходе лечения больного следующим образом:

- До операции с одновременным уточнением, получал ли пациент гепарин за 100 дней до этого
- В первые 24 часа, если пациент получал гепарин за 100 дней
- С 5-х по 14 сутки – каждый день, учитывая реактивный тромбоцитоз

4. Стоимость теста на определение антител к комплексу ТФ4-гепарин высокая за счет:

- низкой частоты использования (высок вклад в стоимость контрольных материалов)
- нецелесообразных назначений клиницистов (для подстраховки)
- за счет особенностей кардиохирургических пациентов Института, которые можно было бы лучше учесть при оценке клинической вероятности (критерия 4Т)

Четыре стратегии относительно ГИТ

Не тестировать &
Ждать

Не тестировать &
Переключать на
альтернативные

Отправлять на
тестирование в
стороннюю
организацию и ждать
результата

Отправлять на
тестирование в
стороннюю
организацию и
переключаться на
альтернативные, пока
не пришел ответ

Риск, связанный с различными стратегиями:

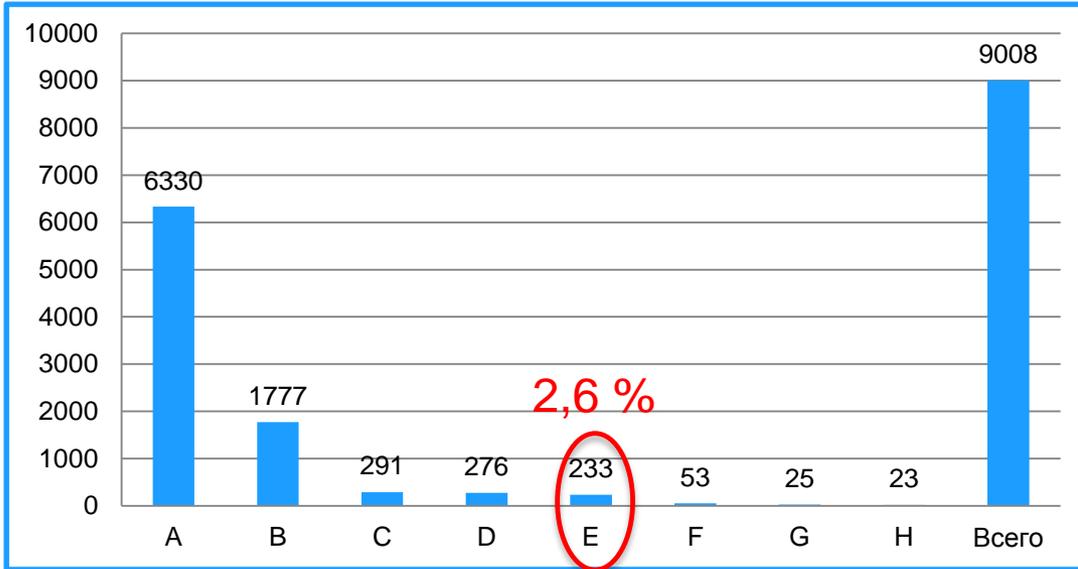
У 50% пациентов развивается тромбоз в течение 30 дней с момента постановки диагноза, у большинства – в течение первой недели

Излишняя терапия альтернативными антикоагулянтами составляет 1/5 стоимости ухода за пациентом.

- Увеличивается количество тромбозов
- Увеличивается длительность госпитализаций
- Выше смертность

90% лечат без необходимости

Затраты на лечение ГИТ (США)



A	Пребывание в госпитале
B	Альтернативные АК
C	Диагностические процедуры
D	Трансфузии
E	Лабораторные исследования
F	Реваскуляризация сосудов
G	Физиотерапия
H	Консультации

Вклад в общую стоимость терапии ГИТ. Исследование.

Baroletti S, Piovella C, Fanikos J, Labreche M, Lin J, Goldhaber SZ. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Clinical and economic outcomes. Thromb Haemost 2008; 100: 1130-1135

Время вопросов!

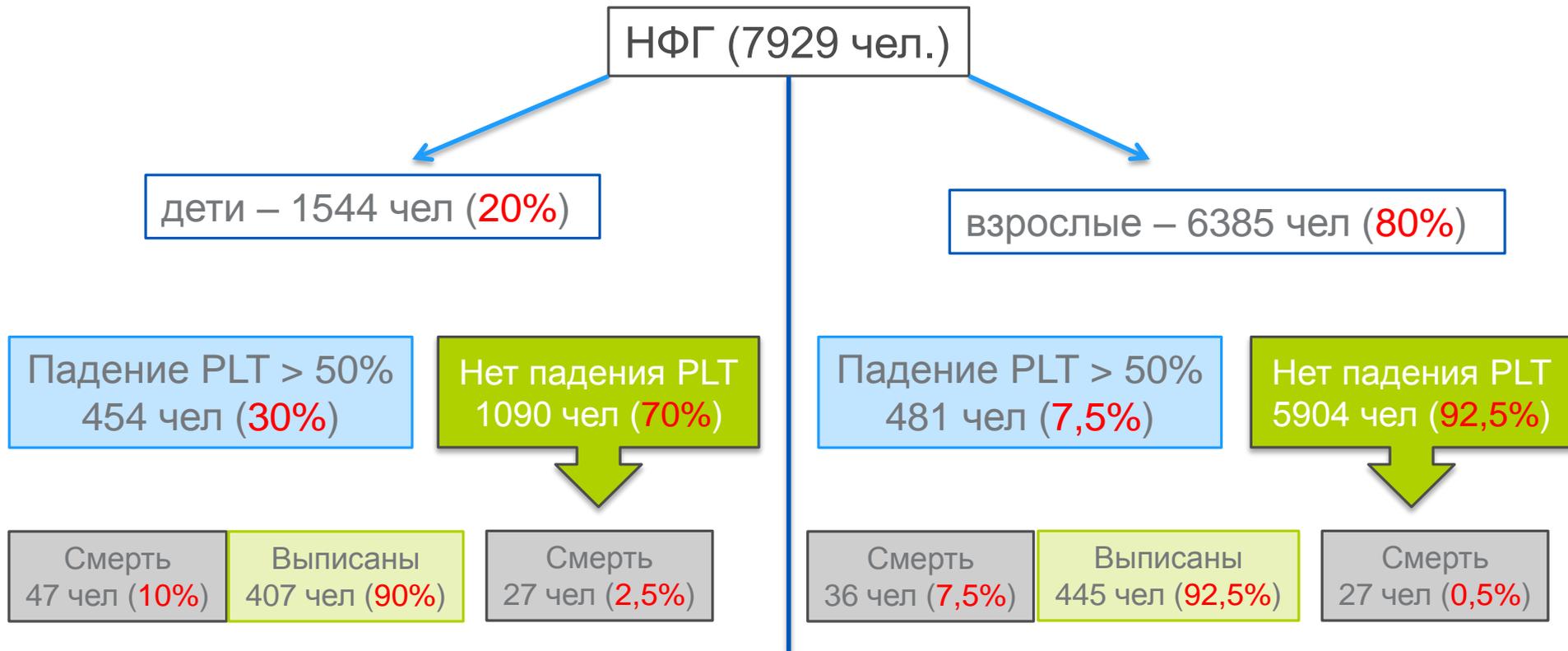
Какое утверждение наименее истинно для ГИТ?

1. Антитела к ТФ4-Г обнаруживаются намного чаще, чем клинические проявления ГИТ
2. Тест на ГИТ основан на определении антител к комплексу ТФ4-гепарин
3. Если нет возможности выполнить тест на ГИТ, то необходимо отменять гепарин и переключаться на альтернативную антикоагулянтную терапию
4. Тест на ГИТ имеет сходства с тестом на D-димер, т.к. обладает высокой чувствительностью и низкой специфичностью

Состояние диагностики в НЦ ССХ

- Знание особенностей пациентов в каждом конкретном ЛПУ позволит повысить эффективность диагностики и существенно снизит расходы как на лабораторную диагностику и смену гепаринотерапии на дорогостоящие препараты нового поколения, так и исключит дополнительные расходы на лечение пациента с ГИТ – необходим специальный менеджмент
- Были проведены образовательные мероприятия с врачами клиницистами
- Планируется ряд мероприятий в дальнейшем:
 - Ретроспективный анализ пациентов, для которых была заподозрена ГИТ
 - На основании результатов ретроспективного анализа разработка дизайна проспективного исследования с целью разработки наиболее экономичной стратегии по диагностике ГИТ
 - Разработка мероприятий по недопущению ГИТ
 - Исследование частоты ГИТ при использовании НФГ разных производителей

Ретроспективный анализ частоты тромбоцитопении за 2013-2014 гг.



Выявление частоты встречаемости ГИТ в кардиохирургии за 2013-2016 гг.

Год	Всего тестов ГИТ	Положительные	Пациентов ОРИТ	% назначений	% положительных
2013*	15	9	3 430	0,4%	60%
2014	49	20	4 401	1,1%	41%
2015	132	44	5 350	2,5%	33%
2016*	15	5	733	2,0%	33%
Всего	211				

- Количество назначений на лабораторный тест ГИТ возрастает
- Одновременно с ростом количества назначений падает процент положительных результатов
- Необходимо проанализировать, связано ли это с недостаточной клинической оценкой вероятности ГИТ у пациентов

* 2013 год - с апреля

* 2016 год - на текущий момент

Выявление частоты встречаемости ГИТ в кардиохирургии за 2008-2016 гг.

2008 – 2012 гг

- Гелевая полуколичественная технология выявления антител к комплексу ТФ4-гепарин
- Частота выявления ГИТ 4%



2013г – настоящее время

- ACL TOP определение антител к ТФ4-гепарин
- Частота выявления ГИТ 38%



Выводы по тест - системе

1. Исследование антител к комплексу гепарин-ТФ4 на автоматическом анализаторе ACL TOP 700 производства IL Werfen очень удобно:
 1. требуют минимальной подготовки, реагенты жидкие, готовы к использованию
 2. результат анализа готов через 14 минут
 3. Доступность 24/7/365
 4. 8 недель стабильность на борту, позволяет выполнять тестирование редко – 1 раз в 1 неделю
 5. Есть численный порог 1 Ед/мл
 6. Контрольные материалы



Общие выводы

1. В условиях хирургического стационара любого профиля необходима осведомленность врачей о ГИТ тип II. Для этого должны проводиться образовательные мероприятия
2. Исследования на наличие антител к комплексу ТФ4-гепарин у больных хирургического профиля, выполненные в срок и по показаниям, на основании критерия 4Т, способствуют ранней диагностике ГИТ, позволяют вовремя изменить тактику лечения для предотвращения развития потенциально фатальных осложнений. Такой подход может существенно снизить расходы на лечение пациента и улучшить прогноз
3. Лабораторная диагностика ГИТ не может быть организована в каждом ЛПУ из-за высокой стоимости, обусловленной низкой частотой назначений. Централизация исследований на ГИТ существенно снизит себестоимость анализа.



**Instrumentation
Laboratory**

A Werfen Company

**Our Passion.
Your Results.**