

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-99-114>

ГЕПАРИНИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ (ОБЗОР)

С.А. Васильев¹, Л.А. Горгидзе¹, Т.Н. Моисеева¹, Л.С. Аль-Ради¹, Н.И. Зозуля¹, М.А. Соколова¹, А.В. Мазуров²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125167, Россия, г. Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121552, Россия, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15а

Информация об авторах:

Васильев Сергей Александрович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, врач-гематолог консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Горгидзе Лана Анзоровна – к.биол.н., старший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии с экспресс-лабораторией Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: lana380@mail.ru

Моисеева Татьяна Николаевна – к.м.н., врач-гематолог, заведующая консультативным гематологическим отделением с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аль-Ради Любовь Сагтаровна – к.м.н., врач-гематолог, старший научный сотрудник, заместитель заведующей консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Зозуля Надежда Ивановна – д.м.н., врач-гематолог, заведующая отделом коагулопатий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Соколова Манана Александровна – к.м.н., врач-гематолог консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мазуров Алексей Владимирович – д.м.н., главный научный сотрудник, заведующий лабораторией клеточной адгезии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме

Гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ) является серьезным и потенциально опасным для жизни побочным эффектом проводимой гепаринотерапии. Это опосредованный антителами процесс, приводящий к активации тромбоцитов, повышению прокоагулянтных характеристик крови и, как результат, угрожающему конечностям и опасному для жизни тромбозу. Венозные тромбозы при этом случаются чаще, чем артериальные, особенно распространены тромбозы глубоких вен нижних конечностей и тромбозы болевой легочной артерии. Смертность от осложнений гепаринотерапии происходит с частотой 20–30% случаев. Диагностика ГИТ затруднена. Такие основные симптомы, как тромбоцитопения и тромбообразование, крайне неспецифичны и могут присутствовать у онкологических больных и больных с кардиохирургическими патологиями без воздействия гепарина. У женщин вероятность развития ГИТ в 2 раза выше, чем у мужчин. В данном обзоре описываются патогенез, клинические особенности, современные методы диагностики, факторы риска для возникновения этого грозного осложнения гепаринотерапии, приведен обзор наиболее частых в применении препаратов для лечения ГИТ, даны современные клинические рекомендации для разных групп пациентов.

Ключевые слова: гепарининдуцированная тромбоцитопения, антикоагулянтная терапия, гепарины, тромбозы, сердечно-сосудистая хирургия, интенсивная терапия, шкала оценки 4Т

Для цитирования: Васильев С.А., Горгидзе Л.А., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Зозуля Н.И., Соколова М.А., Мазуров А.В.

Гепарининдуцированная тромбоцитопения (обзор). *Атеротромбоз*. 2019;1:99-114. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-99-114>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA (REVIEW)

Sergei A. Vasiliev¹, Lana A. Gorgidze¹, Tat'yana N. Moiseeva¹, Lyubov' S. Al'-Radi¹, Nadezhda I. Zozulya¹, Manana A. Sokolova¹, Alexey V. Mazurov²

¹ Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Hematology" of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125167, Russia, Moscow, Novyy Zikovskiy proezd, 4

² Federal State Budgetary Institution "National Medical Cardiology Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation: 121552, Russia, Moscow, 3rd Cherepkovskaya, 15a

Author credentials:

Vasiliev Sergey Alexandrovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Leading Researcher, Hematologist of the Hematology Advisory Department with a day hospital for high-dose chemotherapy of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Hematology» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Gorgidze Lana Anzorovna – Cand. of Sci. (Bio), Senior Researcher at the Department of Intensive Care with the expresslaboratory of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Hematology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail:lana380@mail.ru

Moiseeva Tatyana Nikolaevna – Cand. of Sci. (Med), Hematologist, Head of the Hematology Department with a day hospital for high-dose chemotherapy of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Hematology» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Al'-Radi Lyubov Sattarovna – Cand. of Sci. (Med), Hematologist, Senior Researcher, Deputy Head of the Hematology Department with a day hospital for high-dose chemotherapy of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Hematology» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Zozulya Nadezhda Ivanovna – Dr. of Sci. (Med), Hematologist, Head of Coagulopathy Department of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Hematology» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Sokolova Manana Aleksandrovna – Cand. of Sci. (Med), Hematologist of the Hematology Advisory Department with a day hospital for high-dose chemotherapy of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Hematology» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Mazurov Alexey Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med), Chief Researcher, Head of the Cell Adhesion Laboratory of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a serious and potentially life-threatening side effect of heparinotherapy. It is an antibody-mediated process that causes platelet activation, increases the procoagulant characteristics of the blood and, as a result, endangering limbs and life-threatening thrombosis. Venous thrombosis is more common than arterial thrombosis, especially deep vein thrombosis of the lower limbs and pulmonary artery thrombosis. Mortality from complications of heparinotherapy occurs with a frequency of 20–30% of cases. Diagnosis of HIT is difficult. Such basic symptoms as thrombocytopenia and thrombosis are extremely non-specific and may be present in cancer patients and patients with cardiosurgical pathologies without the impact of heparin. Women are twice as likely to have HIT as men. This review describes pathogenesis, clinical features, modern diagnostic methods, risk factors for the emergence of this formidable complication of heparinotherapy, gives an overview of the most frequent use of drugs for the treatment of HIT, and gives modern clinical recommendations for different groups of patients.

Keywords: heparin-induced thrombocytopenia, anticoagulant therapy, heparins, thrombosis, cardiovascular surgery, intensive care, 4T scale

For citing: Vasiliev S.A., Gorgidze L.A., Moiseeva T.N., Al' – Radi L.S., Zozulya N.I., Sokolova M.A., Mazurov A.V. Heparin-induced thrombocytopenia (Review). *Atherothrombosis*. 2019;1:99-114. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-100-114>

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с сердечно-сосудистой патологией, пациенты ортопедического и травматологического профилей, получающие гепарин перед оперативным вмешательством, во время нахождения на искусственном кровообращении или в послеоперационном периоде подвергаются повышенному риску развития

гепарининдуцированной тромбоцитопении (ГИТ), частота возникновения которой достигает 5% случаев [1, 2]. Диагноз ГИТ может быть затруднен, если он основан исключительно на развитии тромбоцитопении или тромбообразования, поскольку у пациентов кардиохирургического профиля, онкологических больных и примерно у половины реанимационных пациентов

наблюдается тромбоцитопения, не имеющая отношения к ГИТ [3, 4]. Вторым важным симптомом ГИТ – тромбообразование, может возникать у пациентов при проведении процедуры заместительной почечной терапии [5] и онкогематологических больных на фоне развившегося сепсиса после высокодозной химиотерапии [6]. Именно тромбообразование и является парадоксальной особенностью ГИТ: риск тромбоза варьирует от 30–50% при умеренной и до 90% – при выраженной тромбоцитопении. ГИТ была впервые описана в 1960-х гг. как состояние, связанное с высокой частотой заболеваемости и смертности [7]. ГИТ характеризуется резким снижением количества тромбоцитов (Тг) (более чем на 50%) обычно через 5–10 дней после начала терапии гепарином, причем с более высокой вероятностью ГИТ развивается в случае повторного использования гепарина.

Патогенез

Тромбоцитарный фактор 4 (PF4) – протеин, расположенный на поверхности Тг, связывается с гепарином и приводит к активации лимфоцитов с последующим образованием антител типа IgG. Эти антитела в свою очередь связываются с комплексом гепарин / PF4, что приводит к активации, агрегации и разрушению Тг, в результате чего выделяются прокоагулянтные соединения [8]. Результатом описанных событий является повышение гиперкоагуляционного статуса, что может привести к тромбозу [9].

Типы ГИТ

По механизмам развития заболевания, скорости падения количества Тг и подходам к терапии различают 2 основных типа тромбоцитопении, связанной с гепаринотерапией. Тип I – гепарин-ассоциированная неиммунная тромбоцитопения – развивается в результате прямого взаимодействия гепарина с мембраной Тг через специфические рецепторы P2Y12 и Пb/IIIa, что вызывает активацию и агрегацию Тг. ГИТ I

характеризуется кратковременным снижением числа Тг на 10–30% в первые 5 дней применения гепарина у 10–30% пациентов и обычно не бывает ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, не является клинически значимым событием и не требует дополнительного лечения, кроме отмены гепарина. Даже при продолжении лечения гепарином количество Тг может нормализоваться. Тромбозы при этом типе тромбоцитопении развиваются редко. Тромбоцитопения II типа – ГИТ – является редкой, иммуноспецифической реакцией, развивающейся на 4–15-е сут от начала терапии. Это клинически значимый синдром, и именно этот тип тромбоцитопении наиболее часто приводит к тромбозам. Диагноз ГИТ II типа с тромбозом устанавливается в том случае, когда у пациента с ГИТ наблюдаются клинические признаки артериального или венозного тромбоза [10].

Факторы риска развития ГИТ I и II типов

Наибольшая вероятность развития ГИТ наблюдается у пациентов кардиохирургического профиля, поскольку в данном случае применение высоких доз гепарина является универсальной практикой [10].

Применение нефракционированного гепарина (НФГ) в 10 раз увеличивает развитие ГИТ по сравнению с низкомолекулярным гепарином (НМГ) [11, 12].

Пациенты, получающие гепарин бычьего происхождения, имеют повышенные шансы возникновения ГИТ, нежели пациенты, применяющие гепарин, полученный из свиньи [13]. В настоящее время в США применяют только гепарин свиного происхождения [10].

У женщин вероятность развития ГИТ в 2 раза выше, чем у мужчин.

Пациенты, получающие гепарин в течение 30 дней до оперативного вмешательства, попадают в зону высокого риска по вероятности появления антител и симптомов ГИТ в первые 5 дней после операции [14]. В группе больных,

у которых были выявлены антитела, тромбоцитопения и тромбозы, смертность в течение первых 30 дней после появления вышеописанных симптомов увеличивается на 30% по сравнению с больными с тромбоцитопенией, но без тромбозов [15].

Повышенный индекс массы тела, предоперационная сердечная недостаточность, повышенная интраоперационная доза гепарина, экстренное хирургическое вмешательство и операции на аорте служат дополнительными независимыми факторами риска в случае наличия антител при ГИТ II типа [16].

Клинические особенности ГИТ

Подозрения на развитие ГИТ возникают при падении количества Тг на 30–50% относительно максимального значения на 4–15-й день терапии гепарином. У 90% пациентов количество Тг опускается ниже $150 \times 10^9/\text{л}$. Однако нельзя диагностировать ГИТ, основываясь только на тромбоцитопении, поскольку у больных кардиохирургического профиля и у реанимационных больных в критических состояниях тромбоцитопения может развиваться по разным причинам (анемии различного генеза, миелодисплазии, супрессия костного мозга в результате проводимой токсичной терапии, сепсис, ДВС-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, почечный диализ, ВИЧ-ассоциированная тромбоцитопения и т.д.) [17]. Во время острой фазы ГИТ у пациентов обнаруживаются циркулирующие активные анти-PF4 / гепариновые антитела с одновременной тромбоцитопенией, что увеличивает вероятность тромбообразования до максимума [18]. Восстановление количества Тг происходит примерно через 1 нед. после прекращения приема гепарина у 90% пациентов, но может затянуться до нескольких недель [14]. Распад антител обычно занимает от 50 до 85 дней после постановки диагноза ГИТ. При повторной терапии гепарином антитела

могут и не вырабатываться, но тем не менее необходимо учитывать, что использование препаратов гепарина / гепариноидов в будущем должно быть сведено к минимуму для ограничения их воздействия. В этих случаях целесообразно применять болюсное введение гепарина при проведении искусственного кровообращения и планировать использование альтернативных антикоагулянтов в послеоперационном периоде [14].

Падение числа Тг в первые 4 дня терапии гепарином обычно не является ГИТ, исключения составляют случаи, когда пациент был иммунизирован ранее и имеет анти-PF4 / гепариновые антитела. У ранее иммунизированных пациентов уровень Тг обычно падает в первые часы после введения гепарина. Этот тип ГИТ называют «ГИТ с быстрым началом». Титр гепарин-зависимых антител быстро падает, и они перестают определяться более чем у 90% пациентов в течение 100 дней. У большинства пациентов анти-PF4 / гепариновые антитела, приводящие к активации Тг, исчезают намного раньше, обычно в течение 1-го мес. По этой причине «ГИТ с быстрым началом» следует подозревать главным образом у пациентов, получавших гепарин в течение последних 30 дней [19]. Такая динамика PF4-гепарин-зависимого иммунного ответа имеет значение для мониторинга количества Тг во время терапии гепарином. У всех пациентов, которые будут получать гепаринотерапию, должно быть определено количество Тг строго до начала терапии.

Венозная тромбоэмболия, в т. ч. тромбоэмболия легочной артерии, чаще встречается при ГИТ II типа, чем артериальный тромбоз [8]. Тем не менее у пациентов с ГИТ II типа может развиваться угрожающий конечностям артериальный тромбоз, инсульт, инфаркт миокарда [8], описан некроз надпочечников, приводящий к острой или хронической почечной недостаточности [20, 21].

ДИАГНОСТИКА ГИТ

Диагностические шкалы

Для верификации диагноза «ГИТ», в т. ч. для уменьшения количества бесполезных лабораторных исследований при подозрении на ГИТ, было разработано несколько систем клинической оценки данного состояния. К ним относятся: шкала J.A. Caprini [22], оценка вероятности ГИТ Expert Probability Score [23], система оценки после искусственного кровообращения (post-CPB scoring system) [24] и наиболее часто используемая система оценки 4Т [25].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями [26] диагностика ГИТ II типа должна начинаться с оценки вероятности данного состояния с использованием балльной шкалы – шкалы 4Т (табл. 1), которая получила наибольшее распространение во всем мире [27, 28].

Вероятность ГИТ II типа до тестирования: высокая = 6–8 баллов, промежуточная = 4–5 баллов, низкая = 0–3 балла.

Данная шкала предусматривает подсчет баллов по 4 критериям и 3 степеням, каждой категории присваивается от 0 до 2 баллов, сумма баллов оценивает состояние пациента как: 1)

низкая вероятность развития ГИТ: 0–3 балла; 2) промежуточная вероятность – 4–5 баллов и 3) высокая вероятность ГИТ – 6–8 баллов. Тем не менее положительная прогностическая ценность шкалы не до конца надежна, и диагноз в большей степени зависит от лечащего врача и требует подтверждения лабораторными тестами. У пациентов с низким баллом (<3) вероятность иммуноопосредованной ГИТ <5%, и тестирование на антитела к комплексу гепарин / PF4 не требуется. Тогда как у пациентов с умеренной (4–5 баллов) и высокой (6–8 баллов) клинической вероятностью необходимо выполнить лабораторный анализ на наличие антител к комплексу гепарин / PF4.

В начале 2014 г. на основании анализа литературы и собственного опыта Н.Ю. Семиголовским с соавт. было разработано упрощенное правило экспресс-диагностики ГИТ II типа: «100–5–100» – падение уровня тромбоцитов периферической крови до $100 \times 10^9/\text{л}$ на 5-й день применения гепаринов или в пределах 100 дней от их предшествующего использования [29]. Указанный уровень тромбоцитопении, согласно различным зарубежным и отечественным стандартам лечения, является пограничным для принятия решения об отмене гепарина [30].

ТАБЛИЦА 1. Клиническая балльная система оценки риска ГИТ II типа
TABLE 1. Pretest scoring system for heparin-induced thrombocytopenia type II

БАЛЛЫ/ПРИЗНАК	2 БАЛЛА	1 БАЛЛ	0 БАЛЛОВ
Тромбоцитопения	Падение Тг более 50% или $\text{Tг} \geq 20 \times 10^9/\text{л}$	Падение Тг на 30–50% или $\text{Tг} \geq 10\text{--}19 \times 10^9/\text{л}$	Падение Тг менее 30% или $\text{Tг} \leq 10 \times 10^9/\text{л}$
Время падения количества тромбоцитов после воздействия гепарина	5–10 сут или в 1-е сут (с применением гепарина в течение 30 дней в анамнезе)	≥ 10 сут или ≥ 1 дня (с применением гепарина в течение 30–100 дней в анамнезе)	≤ 4 дней без анамнеза применения гепарина
Тромбоз или другие осложнения	Новый доказанный тромбоз; некроз кожи в местах введения гепарина, острая системная реакция после внутривенного нефракционированного гепаринового болюса	Прогрессирующий или рецидивирующий тромбоз, эритематозные поражения кожи, подозрение на тромбоз	Ничего
Другие причины тромбоцитопении	Нет очевидных причин	Возможные причины	Определенные причины

Таким образом, вторым по важности критерием подтверждения диагноза ГИТ II типа у пациентов с клиническими проявлениями, кроме балльной шкалы, является обнаружение у них специфических антител к комплексу PF4/гепарин.

Диагностические лабораторные тесты

Все существующие на сегодняшний день лабораторные тесты для диагностики ГИТ основаны на идентификации антител к комплексу гепарин / PF4 и делятся на 2 группы: антигенные (с использованием комплекса PF4/гепарин в качестве антигена) и функциональные (тесты с активацией Tr).

АНТИГЕННЫЕ ТЕСТЫ

Твердофазный иммуноферментный анализ

Является идеальным лабораторным тестом, обладает высокой специфичностью и чувствительностью. В случае ГИТ II типа имеет решающее значение, поскольку задержка в проведении антикоагулянтной терапии может увеличить риск тромботических осложнений [13]. Иммунологические анализы обычно являются тестом первой линии («золотой стандарт» для диагностики ГИТ), т.к. обычно проводятся в больничных лабораториях и имеют относительно короткий срок выполнения – около 2 ч.

Первым тестом такого рода был ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), который обнаруживает антитела IgG, IgM и IgA [31]. Все иммуноферментные тесты выполняются путем связывания комплекса PF4 / гепарин со средой микротитровального планшета. В дополнение ко вторичному антителу, меченному ферментом, добавляют плазму или сыворотку пациента для количественного определения присутствующих антител против PF4 / гепарина [32]. С помощью иммуноферментного анализа можно выявить иммуноглобулины всех классов (суммарные IgG, IgM и IgA) или каждый класс

в отдельности. При этом только антитела IgG являются единственным клинически значимым иммуноглобулином, т.к. именно они приводят к активации Tr и повышению протромботического состояния пациента.

В результате иммуноферментного тестирования с помощью ELISA примерно у 20% пациентов кардиохирургического профиля определяются антитела к комплексу анти-PF4 / гепарин до хирургического вмешательства, и этот показатель увеличивается до 50–75% к 10 дню после операции [33–36]. Таким образом, данный тест имеет первостепенное значение после оценки состояния пациента по балльной шкале 4Т. Для уточнения клинической картины необходимо также применение функциональных тестов. Специфичность и чувствительность ELISA зависят от пороговых значений, выбранных для оптической плотности (единица измерения для тестов ELISA). При использовании высокого порога оптической плотности IgG анализ ELISA увеличивает специфичность, но ограничивает чувствительность. Кроме того, различия в пороге для положительного теста варьируются от лаборатории к лаборатории, что еще больше ухудшает диагностическую полезность ELISA как отдельно го теста [32].

Иммунотурбидиметрия

NemosIL HIT-Ab (PF4-H) (Instrumentation Laboratory/Werfen, Испания) – первая и единственная иммунотурбидиметрическая тест-система, основанная на методе латексной агглютинации, для определения антител к комплексу анти-PF4 / гепарин на автоматических коагулометрах. Метод позволяет за несколько минут обнаружить суммарные IgG, IgM и IgA – иммуноглобулины к комплексам анти-PF4 / гепарин. Срочное иммунотурбидиметрическое тестирование позволяет как можно раньше начать лечение в случае подтверждения ГИТ. Такой подход способствует улучшению клинических исходов

для пациентов с ГИТ и сокращению расходов на их лечение [19].

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ

Все существующие функциональные тесты направлены на то, чтобы отличать обычную иммунологическую реакцию организма на гепарин от действия патологических антител, приводящих к активации Тг. Одним из признаков активации Тг является процесс высвобождения серотонина из плотных гранул.

Тест на высвобождение серотонина

В настоящее время тест высвобождения серотонина – «золотой стандарт» выявления антител к комплексу анти-PF4 / гепарин [37]. Первоначально в тесте использовали радиоактивную метку – C₁₄-меченный серотонин для количественного определения высвобождения серотонина. Донорские Тг предварительно обрабатывали C₁₄-меченным серотонином, отмывали и после отмывки меченные Тг инкубировали с сывороткой или плазмой пациента и гепарином. Далее образцы центрифугировали и измеряли радиоактивность в надосадочной жидкости [38]. Главное достоинство метода высвобождения серотонина заключается в высокочувствительном (до 90%) обнаружении активации Тг благодаря использованию радиоизотопной метки. К недостаткам метода стоит отнести необходимость работы с радиоактивными материалами, а также сравнительно продолжительную процедуру теста.

Агрегация тромбоцитов

В этом методе происходит измерение агрегации Тг здоровых людей после инкубации с пробой сыворотки, содержащими различные концентрации гепарина. В основе метода лежит высокая агрегационная способность Тг в присутствии терапевтических, но не превышающих терапевтические, доз гепарина. Преимущество метода заключается в простоте выполнения

теста за счет использования богатой Тг плазмы. Чувствительность теста варьирует и зависит от концентрации гепарина и особенностей донорских Тг. Метод описан С. J. Carter et al. в 1984 г. [39].

Тест на гепарининдуцированную агрегацию тромбоцитов

Быстрый и чувствительный метод определения наличия антител к комплексу анти-PF4 / гепарин основан на визуальной оценке гепарининдуцированной агрегации Тг в лунках микропланшета. Преимущества метода – простота выполнения и оценка результата по конечной точке. Недостатки метода – визуальная оценка и опыт исследователя. Предложен в 1991 г. Greinacher et al [31].

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ГИТ

Клинический подход к пациенту с тромбоцитопенией после кардиохирургического вмешательства должен сочетать в себе клиническую оценку (как правило, это оценка баллов по шкале 4Т) и лабораторные данные. Пациенты, перенесшие операцию на сердце, должны ежедневно измерять количество Тг, и если в результате терапии гепарином их количество падает более чем на 50%, врач должен провести аккуратную клиническую оценку состояния пациента. Пациентам с промежуточным или высоким риском должны проводиться лабораторные исследования, такие как иммуноферментный анализ и функциональные тесты. Пациентам с умеренным или более высоким риском развития ГИТ имеет смысл отменить введение гепарина. Для пациентов с умеренным или высоким риском развития ГИТ (оценка 6–8 баллов по шкале 4Т), у которых также результат иммуноферментного анализа оказался положительным, целесообразно начинать антикоагулянтную терапию альтернативным (негепариновым) антикоагулянтом после обсуждения с хирургом для предотвращения риска кровотечения [10].

Остается подгруппа пациентов, оцененная как пациенты с высоким риском развития ГИТ II типа, но с отрицательным иммуноферментным тестом. Как показали клинические исследования, несмотря на то, что отрицательный результат данного теста имеет высокую отрицательную прогностическую ценность, у таких пациентов сохраняется довольно высокая риск вероятности развития ГИТ в преаналитическом периоде [40]. У таких пациентов возможно наличие гепарин-зависимых антител к другим родственным антигенам, и риск ложноотрицательного подтверждающего теста может составлять приблизительно 5%. Нахождение в отделении интенсивной терапии пациентов, у которых имеется высокая вероятность развития ГИТ II типа и которые продолжают проходить лабораторные исследования, представляет собой особую проблему с точки зрения выбора антикоагулянтной терапии, дифференциальной диагностики и лечения тромбоцитопении, а также вариации лечебной практики, встречающейся в разных медицинских учреждениях. Рекомендуется рассчитать баллы по шкале 4Т для определения клинического риска ГИТ II типа и затем использовать получившиеся баллы для руководства в клинической тактике. Это включает в себя замену основанных на гепарине растворов на прямые ингибиторы тромбина, получение соответствующих скрининговых и подтверждающих анализов, основанных на клинических данных и обсуждениях, особенно при получении отрицательного анализа на высвобождение серотонина [10].

ЛЕЧЕНИЕ ГИТ

Как бы ни казалось парадоксальным, но частота тромбозов, как венозных, так и артериальных, возникающих как осложнение ГИТ II типа, может быть связана с применением антикоагулянтов, в частности гепарина [1]. Лечение НФГ широко применяется в практической медицине, прописано во всех клинических рекомендациях

и стандартах по лечению тромбозов различных локализаций и тромбоэмболий [41]. Гепарин относится к группе прямых антикоагулянтов, это зависимый от АТ III ингибитор тромбина или, иначе говоря, непрямой ингибитор тромбина. Гепарин снижает активность тромбина, в результате чего блокируется процесс перехода фибриногена в фибрин. При значительном снижении в крови концентрации АТ III создается протромботическое состояние. Основные показания к применению гепарина – острый коронарный синдром; профилактика и лечение венозного тромбоза; профилактика и лечение ТЭЛА; протезирование клапанов; манипуляции в просвете сосудов (включая чрескожные вмешательства); острая тромботическая окклюзия периферических артерий; операции с применением экстракорпорального кровообращения; процедура заместительной почечной терапии; диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) крови; профилактика тромбообразования в просвете внутрисосудистых катетеров; послеоперационный период у больных с тромбоэмболиями в анамнезе; профилактика ТЭЛА при ортопедических и общехирургических операциях.

Молекула гепарина состоит из 12 и более сахаридных мономеров. По-видимому, это и объясняет, почему НФГ относительно чаще вызывает ГИТ II типа, чем короткие молекулы НМГ. НМГ были получены путем фракционирования НФГ и отличаются друг от друга активностью против Ха и Па факторов свертывания крови. Преимущества НМГ перед НФГ: соотношение антикоагулянтной активности колеблется в пользу преобладания анти Ха, меньше выражено связывание с белками плазмы и тромбоцитами, поэтому они значительно реже, чем НФГ, вызывают ГИТ, и, что немаловажно, эти препараты постоянно доступны в клинической практике. Активность против фактора Па тем выше, чем ниже молекулярная масса препарата [42].

При подтверждении диагноза ГИТ необходима срочная отмена провоцирующего тромбозы гепарина и перевод пациента на альтернативную антикоагулянтную терапию [10].

Для терапии ГИТ II типа в настоящее время используются следующие группы препаратов: НМГ, фондапаринукс натрия (арикстра), новые оральные антикоагулянты (НОАК), прямые ингибиторы тромбина.

НМГ представлены группой препаратов: надропарин, эноксапарин, дальтепарин, бемипарин. Достоинство НМГ – их способность тормозить процесс свертывания крови на более высоком уровне (на уровне фактора Ха, а не IIa) и уменьшать образование тромбина. Имеют более продолжительный период полувыведения и поэтому применяются 1–2 р/сут [42]. Являются наиболее эффективными препаратами, позволяющими контролировать систему гемостаза у онкологических больных [43], оказывают профилактическое воздействие на опухолевый рост и метастазирование опухоли. С учетом значимости ряда факторов системы гемостаза в росте опухоли, в патогенезе метастазирования, высокой частоты тромбоэмболии у онкологических больных и данных о том, что тромбозы являются второй причиной их смерти, установлено, что лекарственная коррекция системы гемостаза НМГ может рассматриваться как еще один вид лечения онкологических больных [44–46].

Фондапаринукс натрия (арикстра) – не имеющий аналогов препарат – синтетический пентасахарид, селективный ингибитор Ха, действует опосредованно через АТ III, обратимо ингибирует Ха-фактор. Период полувыведения составляет 17 ч, применяется 1 р/сут [42]. В России фондапаринукс доступен для парентерального введения. Препарат не имеет отрицательно заряженной цепочки, отвечает за связь с тромбоцитарным фактором IV и, следовательно, теоретически, не вызывает ГИТ, поэтому он рекомендован для ее лечения. Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении ГИТ

II типа у онкогематологических больных после проведения циторедуктивной терапии, а также в качестве длительной альтернативной антикоагулянтной терапии при развитии тромбофлебитов и проведении заместительной почечной терапии [47].

НОАК – принципиально новые препараты, которые не нуждаются в присутствии АТ III, т.е. прямые ингибиторы: ксабаны (анти Ха), гатраны (анти IIa). Ривароксабан входит в перечень жизненно необходимых препаратов, гатраны присутствуют в Федеральных клинических рекомендациях по лечению тромбозов и эмболий [48].

Прямые ингибиторы тромбина: бивалирудин (лепирудин, ангиокс). Одним из основных показателей к применению данных препаратов является ГИТ II типа [49]. В России пока не применяются, используются в США, Великобритании, Германии, Франции. Не нуждаются в АТ III, обратимо связываются с активным центром тромбина. Эта группа препаратов ингибирует тромбин-индуцированные реакции, включая образование фибрина, активацию факторов свертывания V, VIII, XIII, протеина С, оказывая таким образом антикоагулянтное действие. Поскольку бивалирудин утилизируется в организме путем сочетания протеолитического расщепления и почечных механизмов, его можно применять даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [50].

Плазмообмен является альтернативной стратегией лечения ГИТ для пациентов, не восприимчивых к медикаментозной терапии [51–53], или может проводиться одновременно с использованием гепарина во время хирургических манипуляций на сердце у пациентов с ГИТ II типа [54]. Целью плазмообмена является выведение комплекса PF4 / гепарин из кровяного русла, предотвращение его протромботического эффекта и облегчение стандартного введения гепарина и протамина после процедуры искусственного кровообращения.

Трансфузия тромбоцитов: поскольку тромбоцитопения является главной особенностью ГИТ, возникает вопрос, следует ли проводить трансфузию Тг, учитывая факт отсутствия спонтанных кровотечений и терапии альтернативными антикоагулянтами. В настоящее время нет однозначного ответа на этот вопрос [55, 56]. У некоторых пациентов, особенно с кровотечением на фоне антикоагулянтной терапии с тяжелой тромбоцитопенией, целесообразно переливать Тг. Также разумно рассмотреть возможность переливания у пациентов с количеством Тг менее $20 \times 10^9/\text{л}$ на фоне антикоагулянтной терапии для предотвращения спонтанного, опасного для жизни кровоизлияния [57].

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

В 2018 г. Американское общество гематологов опубликовало новые клинические

рекомендации по лечению ГИТ, направленные на выявление пациентов с бессимптомными признаками ГИТ, диагностику и начальное лечение пациентов с подозрением на ГИТ, лечение острой фазы ГИТ, особые ситуации у пациентов с острой фазой ГИТ, такие как сердечно-сосудистые операции, чрескожное сердечно-сосудистое вмешательство, заместительная почечная терапия, венозная профилактика тромбозов или наличие перечисленных состояний в анамнезе. Рекомендации включают использование балльной шкалы 4Т для оценки вероятности ГИТ, исключения ненужных лабораторных тестов в диагностике ГИТ и эмпирического лечения ГИТ у пациентов с низкой вероятностью ГИТ по данным шкалы 4Т [18].

Перечисленные пять фаз ГИТ и клинические рекомендации для каждой из них собраны в *таблице 2*.

ТАБЛИЦА 2. Пять фаз ГИТ TABLE 2. The 5 phases of HIT				
ФАЗЫ	КОЛИЧЕСТВО ТГ	ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ	ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ	РЕКОМЕНДАЦИИ
Отсутствие симптомов ГИТ ¹	Норма	-	-	1.1, 1.2
Подозрение на ГИТ ²	Падает	?	?	2.1 – 2.9
Острая фаза ГИТ ³	Падает	+	+	3.1 – 3.6, 4.1, 5.1, 6.1
Подострая фаза ГИТ (А) ⁴	Норма	+	+	3.7, 4.1, 5.1, 6.2
Подострая фаза ГИТ (В) ⁵	Норма	-	+	4.2, 5.2, 6.2
Скрытая фаза ГИТ ⁶	Норма	-	-	4.2, 5.2, 6.2, 7.1

¹ Отсутствие симптомов ГИТ – пациенты, принимающие гепарин, с нормальным уровнем тромбоцитов и низкой вероятностью развития ГИТ (0,1–1%).

² Подозрение на ГИТ – пациенты с выраженными клиническими проявлениями ГИТ, которые пока не подтверждены лабораторными исследованиями.

³ Острая фаза ГИТ – устанавливается после подтверждения диагноза ГИТ, состояние с высокой вероятностью тромбообразования, сохраняется до восстановления количества тромбоцитов.

⁴ Подострая фаза ГИТ (А) – количество тромбоцитов восстановлено до нормального уровня, но тесты на функциональный анализ пока не стали отрицательными.

⁵ Подострая фаза ГИТ (В) – это интервал после того, как функциональный анализ становится отрицательным, но до того, как иммуноферментный анализ не стал отрицательным.

⁶ Скрытая фаза ГИТ – это период, когда антитела к комплексу PF4 / гепарин или просто к гепарину перестали определяться с помощью иммуноферментного анализа [58].

Перечень рекомендаций:

1.1 – пациентам, принимающим гепарин, с нормальным уровнем Тг и с низкой вероятностью развития ГИТ (<0,1%) рекомендовано до подсчета количества Тг провести оценку состояния с использованием балльной шкалы 4Т.

1.2 – пациентам, принимающим гепарин, с нормальным уровнем Тг и со средней (0,1–1%) или повышенной (>0,1%) вероятностью развития ГИТ рекомендован подсчет количества Тг для дальнейшей оценки состояния с использованием балльной шкалы 4Т. Если пациент получал гепарин в течение 30 дней до текущего курса гепаринотерапии, рекомендуется начать подсчет числа Тг с «нулевого» дня, т.е. с 1-го дня принятия гепарина. Если пациент не получал гепарин в течение 30 дней до текущего курса гепаринотерапии, рекомендуется начать подсчет числа Тг с 4-го по 14-й день гепаринотерапии или до прекращения гепаринотерапии, в зависимости от того, что наступит раньше. У пациентов со средним риском возникновения ГИТ рекомендовано проводить подсчет количества Тг каждые 2–3 дня, у пациентов с повышенным риском – через день.

2.1 – пациентам с подозрением на ГИТ рекомендовано использовать балльную шкалу 4Т для оценки вероятности ГИТ. Если вероятность низкая, рекомендуется не проводить лабораторные анализы и эмпирическое лечение ГИТ (т.е. не прекращать прием гепарина и не переводить больного на негепариновый антикоагулянт).

2.2 – при средней или высокой вероятности ГИТ следует провести иммуноферментный анализ. При положительном результате иммуноанализа проводится функциональное тестирование. Настоятельно рекомендовано прекращение приема гепарина.

2.3 – предлагается начать применение негепаринового антикоагулянта с профилактической интенсивностью, если у пациента имеется высокий риск кровотечения,

и с терапевтической интенсивностью, если у пациента нет высокого риска кровотечения.

2.4 – пациентам с подозрением на ГИТ и с промежуточной вероятностью по 4-балльной шкале, у которых есть другие показания к антикоагулянтной терапии, рекомендовано прекращение приема гепарина.

2.5 – в случае высокой вероятности по шкале 4Т рекомендуется прекратить прием гепарина и начинать применение антикоагулянта, не связанного с гепарином.

2.6 – пациентам со средней вероятностью возникновения ГИТ и отрицательным иммуноанализом рекомендовано прекратить прием негепаринового антикоагулянта и возобновить прием гепарина.

2.7 – если вероятность высокая, а иммуноферментный анализ отрицательный, рекомендовано прекратить прием негепаринового антикоагулянта и возобновить прием гепарина (в редких случаях у пациентов с ГИТ может быть ложноотрицательный результат иммуноанализа). Это происходит либо из-за лабораторной ошибки, либо из-за того, что патологический антиген включает комплекс гепарина и молекулу, отличную от PF4). Клиническая переоценка, повторный или другой иммуноанализ и/или функциональный анализ могут помочь в уточнении диагноза.

2.8 – пациентам со средней вероятностью и положительным результатом иммуноанализа рекомендуется продолжать введение негепаринового антикоагулянта. Для пациентов, которые получали антикоагулянтную терапию в профилактических целях, рекомендовано проводить терапевтическую антикоагулянтную терапию.

2.9 – пациентам с высокой вероятностью и положительным результатом иммуноанализа рекомендуется продолжать применение негепаринового антикоагулянта с терапевтической интенсивностью.

3.1 – пациентам с острым периодом ГИТ, осложненным тромбозом или без тромбоза,

рекомендуется прекратить прием гепарина и начать прием антикоагулянта, не связанного с гепарином: аргатробан, бивалирудин, данапароид, фондапаринукс или прямой пероральный антикоагулянт. Рекомендуется также наряду с антикоагулянтной терапией проводить антиагрегантную терапию.

3.2 – пациентам с острым периодом ГИТ, осложненным тромбозом или без него не рекомендуется устанавливать рутинный фильтр нижней полой вены и применять антагонисты витамина К до восстановления количества тромбоцитов до $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$.

3.3 – пациентам с острым периодом ГИТ, осложненным тромбозом, или без него, со средней вероятностью риска кровотечения предлагается отказаться от рутинного переливания Тг. Переливание Тг может быть показано пациентам с активным кровотечением или высоким риском кровотечения.

3.4 – пациентам с острым периодом ГИТ, не осложненным тромбозом, рекомендовано двустороннее компрессионное УЗИ нижних конечностей для скрининга бессимптомного проксимального тромбоза глубоких вен.

3.5 – для пациентов с острым периодом ГИТ, не осложненным тромбозом, с установленным центральным венозным катетером верхней конечности, рекомендуется УЗИ верхней конечности с катетером для скрининга бессимптомного тромбоза глубоких вен.

3.6 – пациентам с острым ГИТ без тромбоза и в отсутствие бессимптомного тромбоза глубоких вен по данным скрининг-компрессионной ультрасонографии рекомендовано продолжить антикоагулянтную терапию как минимум до восстановления количества Тг до $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$. Предложено также продолжать терапию в течение ≥ 3 мес., если только у пациента нет персистирующей ГИТ без восстановления количества Тг.

3.7 – пациентам с подострым вариантом ГИТ (А) предлагается лечение НОАК (например,

дабигатраном, ривароксабаном или апиксабаном), а не антагонистами витамина К. На выбор агента могут влиять лекарственные факторы (доступность, стоимость, способность контролировать антикоагулянтный эффект, способ введения и период полураспада), факторы пациента (функция почек, функция печени, риск кровотечения и клиническая стабильность) и опыт клинициста. НОАК предпочтительны для клинически стабильных пациентов со средним риском кровотечения.

4.1 – для пациентов с острым ГИТ или подострым вариантом (А), которым требуется оперативное вмешательство по профилю «сердечно-сосудистая хирургия», рекомендовано отложить операцию до перехода ГИТ в подострую стадию В или скрытую форму ГИТ.

4.2 – пациентам с подострым вариантом ГИТ (В) или скрытой фазой ГИТ, которым требуется оперативное вмешательство по профилю «сердечно-сосудистая хирургия», рекомендуется проведение интраоперационной антикоагулянтной терапии с гепарином, а не лечение негепариновыми антикоагулянтами, или обменом плазмы с гепарином, или гепарином в сочетании с антиагрегантами. Терапия гепарином будет ограничена интраоперационными условиями, следует избегать назначения гепарина до и после операции. Необходимо проводить аккуратный послеоперационный мониторинг количества Тг, даже если в послеоперационном периоде гепарин не назначался, т.к. известно о задержке в развитии ГИТ II типа, начинающейся через 5–10 дней после интраоперационного воздействия гепарина.

5.1 – пациентам с острым периодом ГИТ или подострым периодом варианта (А), которым требуется чрескожное сердечно-сосудистое вмешательство, предложена терапия именно бивалирудином, а не другим негепариновым антикоагулянтом. Если бивалирудин по каким-то причинам недоступен или отсутствует клинический

опыт его применения, подходящей заменой может стать аргатробан.

5.2 – пациентам с подострым вариантом ГИТ (В) или скрытой фазой ГИТ, которым требуется чрескожное сердечно-сосудистое вмешательство, предлагается терапия бивалирудином, а не НФГ. Гепарин является приемлемой альтернативой для пациентов с подострым ГИТ (В) или со скрытой фазой ГИТ, если подходящий негепариновый антикоагулянт по какой-то причине недоступен или отсутствует клинический опыт его применения. Если используется гепарин, то его воздействие должно быть ограничено особенностями чрескожного сердечно-сосудистого вмешательства, и назначения гепарина следует избегать до и после процедуры. Если бивалирудин недоступен или отсутствует опыт его применения, можно использовать аргатробан. На выбор лекарственного препарата могут влиять его наличие, стоимость, способность менять антикоагулянтный эффект и опыт клинициста.

6.1 – пациентам в острой фазе ГИТ, которые получают заместительную почечную терапию и нуждаются в антикоагулянтной терапии для предотвращения тромбоза диализной схемы, рекомендовано лечение аргатробаном, данапароидом или бивалирудином, а не другими негепариновыми антикоагулянтами. На выбор препарата могут влиять факторы лекарственного средства (доступность, стоимость), факторы пациента (функция печени) и клинический опыт врача.

6.2 – пациенты с подострыми вариантами ГИТ (А) и ГИТ (В) или скрытым вариантом

ГИТ, которые получают заместительную почечную терапию без антикоагулянтной терапии, должны получать антикоагулянтную терапию для предотвращения тромбоза в диализном контуре. В данном случае рекомендуется регионарный цитрат, а не гепарин, или другие негепариновые антикоагулянты. Цитрат не подходит для пациентов с острым ГИТ, которым требуется системная, а не региональная антикоагулянтная терапия.

7.1 – пациентам со скрытой формой ГИТ, которым требуется лечение или профилактика венозных тромбозов, рекомендовано назначать негепариновый антикоагулянт (апиксабан, дабигатран, данапароид, эдоксабан, фондапаринукс, ривароксабан или антагонисты витамина К), а не НФГ или НМГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГИТ II типа является редким, но угрожающим жизни осложнением для послеоперационных больных кардиохирургического профиля. Раннее выявление состояния имеет решающее значение для снижения заболеваемости и смертности. Клиническая оценка в сочетании с аккуратной лабораторной диагностикой должны составлять диагностическую картину ГИТ. Функциональные тесты обязательно должны проводиться в сочетании с иммуноферментным анализом. Лечение включает удаление всех источников гепарина и обязательное использование альтернативных препаратов в течение 3 мес. после хирургического вмешательства.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Watson H., Davidson S., Keeling D. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *Br J Haematol.*

2012;159:528–40. doi: 10.1111/bjh.12059.

2. Seigerman M., Cavallaro P., Itagaki S., Chung I., Chikwe J. Incidence and outcomes of heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing cardiac surgery in North America: An analysis of the nationwide inpatient sample. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28:98–102. doi: 10.1053/j.jvca.2013.07.021.

3. Glance L.G., Blumberg N., Eaton M., Lustik S.J., Osler T.M., Wissler R. et al. Preoperative thrombocytopenia and postoperative outcomes after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2014;120: (1) 62–75. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182a4441f
4. Matthai W.H. Thrombocytopenia in Cardiovascular Patients. Diagnosis and Management. *Chest*. 2005;127:46–52.
5. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120:179–84. doi: 10.1159/000339789.
6. Кречетова А.В., Галстян Г.М., Васильев С.А. Система свертывания крови при сепсисе. *Гематология и трансфузиология*. 2010;55 (5):20–34. [Krechetova A.V., Galstyan G.M., Vasilyev S.A. Blood clotting system in sepsis. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2010;55 (5):20–34.] (In Russ.)
7. Kelton J.G., Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective. *Blood*. 2008;112:2607–16. doi.org/10.1182/blood-2008-02-078014.
8. Warkentin T.E., Kelton J.G. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. 1996;101 (5):502–7. doi.org/10.1016/S0002-9343 (96) 00258–6.
9. Selleng K., Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit. Care Med*. 2007;35 (4):1165–76. doi: 10.1097/01.CCM.0000259538.02375. A5.
10. Ivascu N.S., Fitzgerald M., Ghadimi K., Patel P., Evans A.S., Goeddel L.A. et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a review for cardiac anesthesiologists and intensivists. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33 (2):511–520. doi: 10.1053/j.jvca.2018.10.035.
11. Martel N., Lee J., Wells P.S. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a metaanalysis. *Blood*. 2005;106:2710–5. doi:10.1182/blood-2005-04-1546.
12. Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J. et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995;332:1330–1335. doi:10.1056/NEJM199505183322003.
13. Warkentin T.E., Greinacher A., Koster A., Lincoff A.M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:340–380. doi.org/10.1378/chest.08-0677.
14. Warkentin T.E., Kelton J.G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2001;344:1286–92. doi: 10.1056/NEJM200104263441704.
15. Salter B.S., Weiner M.M., Trinh M.A., Heller J., Evans A.S., Adams D.H., Fischer G.W. Heparin-induced thrombocytopenia: A comprehensive clinical review. *J Am Coll Cardio*. 2016;67:2519–32. doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.073.
16. Sun X., Hill P.C., Taylor-Panek S.L., Corso P.J., Lindsay J. Heparin-induced thrombocytopenia in contemporary cardiac surgical practice and experience with a protocol for early identification. *Am J Cardiol*. 2016;117:305–9. doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.047.
17. Prince M., Wenham T. Heparin-induced thrombocytopenia. *Postgrad Med J*. 2018;94:453–457. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-135702.
18. Cuker A. Management of the multiple phases of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2016;116:835–42. doi: 10.1160/TH16-02-0084.
19. Марченко И.А., Шиян А.В., Андреева А.С. Современные методы лабораторной диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении. *Медицинский совет*. 2017;12:189–95. [Marchenko I.A., Shiyan A.V., Andreeva A.S. Current diagnostic laboratory tests. *Meditsinskii sovet*. 2017;12:189–95.] (In Russ.)
20. Warkentin T.E. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin T.E., Greinacher A. (Eds.). *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc; 2001:43–86.
21. Bleasel J.F., Rasko J.E. J., Rickard K.A., Richards G. Acute adrenal insufficiency secondary to heparin-induced thrombocytopenia-thrombosis syndrome. *Med J Aust*. 1992;157: 192–193.
22. Caprini J.A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon*. 2005;51:70–78. doi:10.1016/j.disamonth.2005.02.003.
23. Cuker A., Arepally G., Crowther M.A., Rice L., Datko F., Hook K., Probert K.J., Kuter D.J., Ortel T.L., Konkle B.A., Cines D.B. The HIT Expert Probability (HEP) Score: A novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2642–50. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04059.x.
24. Lillo-Le Louet A., Boutouyrie P., Alhenc-Gelas M., Le Beller C., Gautier I., Aiach M., Lasne D. Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1882–8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00949.x.

25. Lo G.K., Juhl D., Warkentin T.E., Sigouin C.S., Eichler P., Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 Ts) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost.* 2006;4:759–65. doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01787.x.
26. Cuker A., Arepally G.M., Chong B.H., Cines D.B., Greinacher A., Grue Y. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood advances.* 2018;2:3360–3392. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024489.
27. Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in 2011: an epidemic of overdiagnosis. *Thromb Haemost.* 2011;106 (6): 993–94. doi: 10.1160/TH11-09-0677.
28. Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br.J. Haematol.* 2003;121 (4):535–55.
29. Семиголовский Н.Ю., Вавилова Т.В., Кашченко В.А., Семиголовский С.Н., Сапегин А.А. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения у пациентов с венозными тромбозомболическими осложнениями. *Медицинский совет.* 2018;5:110–16. [Semigolovskii N.Yu., Vavilova T.V., Kashchenko V.A., Semigolovskii S.N., Sapegin A.A. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with venous thromboembolic complications. *Meditsinskii sovet.* 2018;5:110–16.] (In Russ.).
30. Дуткевич И.Г., Сухомлина Е.Н., Селиванов Е.А. *Основы клинической гемостазиологии.* СПб.: ООО ИПК Коста. 2010:144. [Dutkevich I.G., Sukhomlina E.N., Selivanov E.A. *Fundamentals of clinical hemostasiology.* SPb.: IPK Costa. LLC. 2010:144.] (In Russ.).
31. Greinacher A., Amiral J., Dummel V., Vissac A., Kiefel V., Mueller-Eckhardt C. Laboratory diagnosis of heparin-associated thrombocytopenia and comparison of platelet aggregation test, heparin-induced platelet activation test, and platelet factor 4/heparin enzyme-linked immunosorbent assay. *Transfusion.* 1994;34:381–5. doi.org/10.1046/j.1537-2995.1994.34594249047.x.
32. Nagler M., Bachmann L.M., ten Cate H., ten Cate-Hoek A. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2016;127:546–57. doi: 10.1182/blood-2015-07-661215.
33. Pouplard C., May M.A., Iochmann S., Amiral J., Vissac A.M., Marchand M., Gruel Y. Antibodies to platelet factor 4-heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin: Clinical implications for heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 1999;99:2530–6.
34. Selleng S., Malowsky B., Itterman T., Bagemühl J., Wessel A., Wollert H.G. et al. Incidence and clinical relevance of anti-platelet factor 4/heparin antibodies before cardiac surgery. *Am Heart J.* 2010;160:362–9. doi: 10.1016/j.ahj.2010.05.026.
35. Everett B.M., Yeh R., Foo S.Y., Criss D., Van Cott E.M., Laposata M. et al. Prevalence of heparin/platelet factor 4 antibodies before and after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:592–7. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2006.09.040.
36. Selleng S., Malowsky B., Strobel U., Wessel A., Ittermann T., Wollert H.G. et al. Early-onset and persisting thrombocytopenia in post-cardiac surgery patients is rarely due to heparin-induced thrombocytopenia, even when antibody tests are positive. *J Thromb Haemost.* 2010;8:30–6. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03626.x.
37. Minet V., Dogne J.M., Mullier F. Functional assays in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: A review. *Molecules.* 2017;22 (4):1–24. doi: 10.3390/molecules22040617.
38. Warkentin T.E., Arnold D.M., Nazi I., Kelton J.G. The platelet serotonin-release assay. *Am J Hematol.* 2015;90:564–72. doi.org/10.1002/ajh.24006.
39. Kelton J.G., Sheridan D., Brain H., Powers P.J., Turpie A.G. et al. Clinical usefulness of testing for a heparin-dependent platelet-aggregating factor in patients with suspected heparin-associated thrombocytopenia. *J Lab Clin Med.* 1984;103 (4):606–12.
40. Pouplard C., Gueret P., Fouassier M., Ternisien C., Trossaert M., Régina S., et al. Prospective evaluation of the '4Ts' score and particle gel immunoassay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2007;5:1373–9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02524.x.
41. Левшин Н.Ю., Ройтман Е.В. Новый низкомолекулярный гепарин (Цибор) в комплексе антитромботической профилактики у пожилого пациента. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2012;2:55–7. [Levshin N.Yu., Roitman E.V. Newlow-molecular-weight heparin (Zibor R) in complex antiplatelet prophylaxis in elderly patient. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2012;2:55–7.] (In Russ.).
42. Замяткова Л.В., Овсянникова Е.Г., Китишвили И.З., Закляков К.К., Орленко О.А., Бурцева Н.Б. и др. Гепарин: современные вопросы терапии. *Астраханский медицинский журнал.* 2018;13

- (1):14–22. [Zaklyakova L.V., Ovsyannikova E.G., Kitiashvili I.Z., Zaklyakov K.K., Orlenko O.A., Burtseva N.B. et al. Heparin: current issues of therapy. *Astakhanski meditsinskii zhurnal*. 2018;13 (1):14–22.] (In Russ.).
43. Prandoni P., Lensing A.W., Buller H.R., Cogo A., Prins M.H., Cattelan A. M et al. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 1992;327 (16):1128–1133. doi: 10.1056/NEJM199210153271604.
44. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Clotting mechanisms and cancer: implications in thrombus formation and tumor progression. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2003;1 (11):673–8.
45. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Бицадзе В.О. *Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы. Монография*. М.: Триада-Х, РФ. 2008;650:3. Makatsariya A.D., Vorob'ev A. V., Bitsadze V.O. [*Malignant neoplasms, thrombophilia, thrombosis*]. Monography. M.: Triada-Kh., Russia. 2008;650:3.] (In Russ.).
46. Макацария А.Д., Воробьев А.В. Патогенетические особенности профилактики тромбогеморрагических осложнений у онкологических больных. *Медицинский совет*. 2016;2:79–85. [Makatsariya A.D., Vorob'ev A.V. Pathogenetic features of thrombohemorrhagic complications prevention in cancer patients. *Meditsinskii sovet*. 2016;2:79–85.] (In Russ.).
47. Галстян Г.М., Колосова И.В., Модел С.В., Троицкая В.В., Орел Е.Б. Гепарининдуцированная тромбоцитопения у онкогематологических больных с миелотоксической тромбоцитопенией. *Гематология и трансфузиология*. 2015;60 (3):53–7. [Galstyan G.M., Kolosova I.V., Model S.V., Troitskaya V.V., Orel E.B. Heparin-induced thrombocytopenia in oncohematological patients with myelotoxic thrombocytopenia. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2015;60 (3):53–7.] (In Russ.).
48. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (VTEO). *Флебология*. 2015;9 (4):1–52. [Bokeriya L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I., Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P., et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEO). *Flebologiya*. 2015;9 (4):1–52.] (In Russ.).
49. Бивалирудин – Официальная инструкция [сайт]. [Bivalirudin – the Official manual [website].] (In Russ.) <http://www.minclinic.ru/drugs/B/bivalirudin.html>.
50. Choxi A. A., Patel P.A., Augoustides J.G., Benitez-Lopez J., Gutsche J.T., Murad H. et al. Bivalirudin for cardiopulmonary bypass in the setting of heparin-induced thrombocytopenia and combined heart and kidney transplantation-diagnostic and therapeutic Challenges. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31 (1):354–64. doi: 10.1053/j.jvca.2016.07.009.
51. Antonijevic N.M., Savic N.B., Perunicic J., Kovac M., Mikovic D., Stanojevic M. et al. Salvagelate plasmapheresis in a patient with pulmonary embolism caused by heparin-induced thrombocytopenia primarily resistant to danaparoid sodium and bivalirudin. *J Clin Apher*. 2006;21:252–5. <https://doi.org/10.1002/jca.20099>.
52. Jaben E.A., Torloni A.S., Pruthi R.K., Winters J.L. Use of plasma exchange in patients with heparin-induced thrombocytopenia: A report of two cases and a review of the literature. *J Clin Apher*. 2011;26:219–24. doi: 10.1002/jca.20289.
53. Welsby I.J., Um J., Milano C.A., Ortel T.L., Arepally G. Plasmapheresis and heparin reexposure as a management strategy for cardiac surgical patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Anesth Analg*. 2010;110:30–5. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c3c1cd.
54. Linkins L.A., Dans A.L., Moores L.K., Bona R., Davidson B.L., Schulman S. et al. *Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia*. In: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 9th ed. *Chest*. 2012;141:495–530.
55. Cimo P.L., Moake J.L., Weinger R.S., Ben-Menachem Y.B., Khalil K.G. Heparin-induced thrombocytopenia: Association with a platelet aggregating factor and arterial thromboses. *Am J Hematol*. 1979;6:125–33.
56. Babcock R.B., Dumper C.W., Scharfman W.B. Heparin-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 1976;295:237–41. doi: 10.1056/NEJM197607292950501.
57. Refaai M.A., Chuang C., Menegus M., Blumberg N., Francis C.W. Outcomes after platelet transfusion in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2010; (8):1419–21. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03861.x.
58. Cuker A. Management of the multiple phases of heparin-induced thrombocytopenia. *Tromb Haemost*. 2016;116 (5):835–42. doi: 10.1160/TH16-02-0084.