

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения и COVID-19: упрощенное правило диагностики и алгоритм лечения

Семиголовский Н.Ю.^{1, 2},
Дрыгин А.Н.³,
Левчук А.А.⁴,
Семиголовский С.Н.⁵,
Симутис И.С.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства, 194291, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 105203, г. Москва, Российская Федерация

⁵ Общество с ограниченной ответственностью «Хирургия Гранд Мед», 190031, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) имеет иммуноспецифический генез, повышает риск парадоксальных тромбозов и летальность госпитализированных, включая больных COVID-19. Описан «синдром спонтанной ГИТ» при вакцинации от COVID-19. Диагностика ГИТ затруднена труднодоступностью и дорогостоящим методом определения ГИТ-антител, сложностью и невысокой специфичностью существующих шкал риска (Шкала 4Т, НЕР-шкала, Шкала выявления ГИТ после аортокоронарного шунтирования).

Цель работы – определение распространенности ГИТ в многопрофильном стационаре, а также улучшение диагностики и лечения ГИТ путем практического внедрения оригинальных правил диагностики и алгоритма ведения больных ГИТ.

Материал и методы. Ретроспективно проанализирована лабораторная база данных за 2013–2015 гг. многопрофильного стационара на 540 коек с анализом случаев выраженной тромбоцитопении. С 2014 г. врачи стационара информированы об оригинальных разработанных нами правиле и алгоритме ведения больных ГИТ. Частота случаев предположительной ГИТ и ее осложнения проанализированы в динамике за 3 года путем учета количества таких пациентов в отделениях стационара, включая отделения реанимации.

Оценена ретроспективно и база лабораторных данных стационара по выраженным тромбоцитопениям ($<100 \times 10^9/\text{л}$) при COVID-19 с 06.11.2020 по 02.03.2021.

Результаты. Выраженная тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$) выявлена в 5018 образцах крови, полученных у 950 больных (367 + 288 + 295 соответственно в 2013, 2014 и 2015 гг.) из 75 123 пролеченных за этот период, что составило 1,3%. Выделены 2 группы больных: пациенты с предполагаемой ГИТ (получавшие гепарины) и не получавшие гепарины. В динамике начиная с 2014 г. отмечено уменьшение количества случаев выраженной тромбоцитопении у пациентов стационара, получавших гепарины, а также сокращение их количества в отделениях реанимации с достоверным снижением летальности реанимационных больных с предполагаемой ГИТ. Положительные итоги

Ключевые слова: гепарин; гепарин-индуцированная тромбоцитопения; COVID-19; правило экспресс-диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении

внедрения правила и алгоритма были особенно заметны в кардиохирургии, травматологии, урологии и сосудистой хирургии.

Выраженная тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$) при COVID-19 обнаружена у 168 пациентов отделений реанимации из 1878 пролеченных в стационаре больных COVID-19, что составило 8,9%.

Заключение. Внедрение оригинального правила диагностики ГИТ «100–5–100» и алгоритма ведения больных ГИТ упростило диагностику и привело к снижению частоты осложнений ГИТ, включая летальные исходы. Учитывая почти 7-кратный рост частоты предполагаемой ГИТ при COVID-19 по сравнению с неинфекционными больными, использование названных принципов диагностики и лечения ГИТ могло бы улучшить исходы и этого заболевания.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Семиголовский Н.Ю., Дрыгин А.Н., Левчук А.Л., Семиголовский С.Н., Симутис И.С. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения и COVID-19: упрощенное правило диагностики и алгоритм лечения // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 10, № 2. С. 18–27. DOI: <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2022-10-2-18-27>

Статья поступила в редакцию 06.05.2022. **Принята в печать** 08.06.2022.

Heparin-induced thrombocytopenia and COVID-19: simplified rule of diagnosis and treatment algorithm

*Semigolovskii N.Yu.^{1,2}, Drygin A.N.³,
Levchuk A.L.⁴, Semigolovskii S.N.⁵,
Simutis I.S.²*

¹St. Petersburg State University, 199034, St. Petersburg, Russian Federation

²North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov of the Federal Medical and Biological Agency, 194291, St. Petersburg, Russian Federation

³Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 197022, St. Petersburg, Russian Federation

⁴National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, 105203, Moscow, Russian Federation

⁵"GrandMed Surgery", 190031, St. Petersburg, Russian Federation

Introduction. Thrombocytopenia significantly increases the risk of complications and mortality during surgical interventions, especially in general surgical, cardiac, traumatological and vascular patients. The causes of it in the postoperative period are more often blood loss, hemodilution, sepsis, as well as the use of heparins. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) has an immunospecific genesis, increases the risk of paradoxical thrombosis and the mortality of hospitalized patients, including COVID-19 patients.

The spontaneous HIT syndrome is described during vaccination against COVID-19 and mechanical pneumocompression. The diagnosis of HIT is complicated by the inaccessibility and high cost of the method for determining HIT-antibodies, the complexity and low specificity of the existing Risk Scales (the 4T scale, the HEP scale, the Scale for detecting HIT after coronary artery bypass grafting). The aim of the work was to determine the prevalence of HIT in a multidisciplinary hospital, as well as to improve its diagnosis and treatment through the practical implementation of the original diagnosis rule and the algorithm for managing patients with HIT.

Material and methods. The laboratory database for 2013–2015 of a multidisciplinary hospital with 540 beds with an analysis of cases of severe thrombocytopenia was retrospectively analyzed. Since 2014, hospital doctors have been informed about the original rule and the algorithm for managing patients with HIT. The frequency of cases of suspected HIT and its complications were analyzed in dynamics over 3 years by taking into account the number of such patients in hospital departments, including intensive care units.

Results. Severe thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/\text{L}$) was detected in 5018 blood samples obtained from 950 patients (367 + 288 + 295 respectively, in 2013, 2014 and 2015) out of 75 123 treated during this period, which was 1.3%. 2 groups of patients were identified: patients with suspected HIT (who received heparins) and those who did not receive heparins. The dynamics showed the decrease in the number of severe thrombocytopenia cases in hospital patients receiving heparins, the decrease in their number in intensive care units with the significant decrease in their mortality. The positive results of the introduction of the rule and the algorithm were especially noticeable in cardiac surgery, traumatology, urology and vascular surgery. Severe thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/\text{L}$) in COVID-19 was detected in 168 patients of intensive care units out of 1878 patients treated in the hospital with COVID-19, which was 8.9%.

Conclusion. The introduction of the original rule for the diagnosis of HIT “100–5–100” and the algorithm for managing of such patients simplified the diagnosis and led to a decrease in the frequency of complications of HIT, including fatal outcomes. Given the almost sevenfold increase in the frequency

Keywords:

heparin;
thrombocytopenia;
heparin-induced
thrombocytopenia;
COVID-19; rule for
rapid diagnosis of
heparin-induced
thrombocytopenia

of suspected HIT in COVID-19 compared to non-infectious patients, the using of described principles of diagnosis and treatment of HIT could improve the outcomes of this disease as well.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Semigolovskii N.Yu., Drygin A.N., Levchuk A.L., Semigolovskii S.N., Simutis I.S. Heparin-induced thrombocytopenia and COVID-19: simplified rule of diagnosis and treatment algorithm. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2022; 10 (2): 18–27. DOI: <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2022-10-12-18-27> (in Russian)

Received 06.05.2022. **Accepted for publication** 08.06.2022.

В настоящее время тромбоцитопения признана маркером высокого риска хирургических операций, поскольку, как следует из табл. 1, она приводит к росту летальности пациентов в 11–150 раз после общехирургических, сосудистых, коронароинвазивных и травматолого-ортопедических вмешательств [1–3].

Ретроспективный анализ историй болезни 316 644 пациентов с некардиохирургическими вмешательствами [1] показал, что при выраженной тромбоцитопении ($<100 \times 10^9/\text{л}$) 30-дневная летальность была 15,6 против 0,1% у больных с нормальным исходным уровнем тромбоцитов.

Интерес к прогностической значимости тромбоцитопении особенно вырос в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19, когда выяснилось, что с ее наиболее опасной формой – гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) связаны и высокая летальность, и немалое количество случаев внезапных тромбозов после вакцинации [4–8]. Действительно, ГИТ является одним из особо опасных видов тромбоцитопении, поскольку в 50% случаев она

осложняется парадоксальными тромбозами [9–12], а также сопровождается летальностью на уровне 20–30% [9, 13].

Анализ историй болезни 9638 пациентов НЦССХ им. А.Н. Бакулева [14], оперированных на сердце, выявил наличие ГИТ (со снижением уровня тромбоцитов на 50% в послеоперационном периоде) у 6,5% оперированных. Причем летальность в группе больных без тромбоцитопении составила 1,6%, а в группе больных с ГИТ – 24%, т.е. оказалась в 15 раз выше. Как указывается в хирургических обзорах [9, 15], ГИТ является крайне опасным осложнением, однако ее можно предотвратить, используя меры профилактики, и успешно лечить.

Различают 2 типа тромбоцитопении, связанной с применением гепаринов.

Первый тип, или гепарин-ассоциированная тромбоцитопения (ГАТ), – неиммунное состояние, возникающее после применения гепаринов у ~10–30% больных. Количество тромбоцитов при этом снижается на 10–30%, а тромбозы развиваются редко. При лечении ГАТ достаточно отмены

Таблица 1. Летальность хирургических больных с исходно нормальным уровнем тромбоцитов и выраженной тромбоцитопенией

Характер операций	Частота тромбоцитопении, %	Летальность, %		Соотношение летальности при тромбоцитопении и без нее
		нормальный уровень тромбоцитов	тромбоцитопения	
Некардиохирургические операции (общая хирургия, сосудистая, травматология-ортопедия)	7,7	0,1	15,6	1 : 156
Операции на открытом сердце	6,5	1,6	24,0	1 : 15
Чрескожные коронарные вмешательства	3,9	1,1	12,4	1 : 11

Таблица 2. Шкала выявления гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) после аортокоронарного шунтирования (АКШ) (Lillo-Le Louët et al., 2004)

Признак	Клинический сценарий	Баллы
Количество тромбоцитов	Паттерн А (уровень тромбоцитов начинает нарастать после АКШ, но затем снова снижается спустя >4 дней после операции)	2
	Паттерн В (тромбоцитопения выявляется сразу же после АКШ и сохраняется неизменной >4 дней без последующего восстановления)	1
Время от АКШ	≥5 дней	2
	<5 дней	0
Длительность АКШ	≤118 мин	1
	>118 мин	0

Сумма баллов и выводы: ≥2 баллов = высокая вероятность ГИТ, <2 баллов = низкая вероятность ГИТ.

гепарина, и спонтанная нормализация уровня тромбоцитов гарантирована.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) как второй тип цитопении, обусловленный применением гепаринов, – это иммуноспецифическая реакция, которая проявляется образованием аутоантител к комплексу IV тромбоцитарного фактора и гепарина (так называемые ГИТ-антитела). Она возникает спустя ≥ 5 сут применения гепаринов – как нефракционированного гепарина (НФГ), так и низкомолекулярных гепаринов (НМГ) [9, 16]. Однако при использовании гепарина в предыдущие 100 сут ГИТ может манифестировать сразу в результате уже сформированных антител ГИТ и проявиться характерным синдромом «белых сгустков» [16, 17].

Принято считать, что у хирургических больных ГИТ наблюдается чаще, чем у терапевтических [9, 18]. Она сопровождается быстрым провалом уровня тромбоцитов на 50% от исходного, нередко до $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$. С ГИТ связывают внезапные артериальные и венозные тромбозы, причем отмена гепарина не улучшает состояния, а переливание тромбоцитарной взвеси не показано [9, 11]. ГИТ может начинаться бессимптомно, порой внезапные тромбозы с соответствующей симптоматикой укладываются в проявления основного заболевания либо объясняются как осложнения заболевания и послеоперационного периода.

На сегодняшний день ГИТ пока не привлекла должного внимания врачей, даже несмотря на издание в 2007 г. отечественной монографии [9]. А между тем риск тромбоза при ГИТ составляет 30–50% у больных с умеренной тромбоцитопенией и доходит до 90% у больных с выраженной тромбоцитопенией и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). При ГИТ чаще развиваются венозные тромбозы (соотношение с артериальными составляет 4 : 1). Характерны тромбозы глубоких вен нижних конечностей, тромбозы легочной артерии, а также тромбозы венозных синусов головного мозга, поражение мезентериальных сосудов, позвоночной артерии и внутрикоронарных стентов [3, 10, 12].

Таким образом, ГИТ как крайне опасное и потенциально смертельное осложнение гепаринотерапии, COVID-19 и даже механической тромбопрофилактики (пневмокомпрессия конечностей) [19] требует от клиницистов особой бдительности, причем нечеткости диагностики и непонимание патогенеза ГИТ продолжают способствовать ее распространенности и росту связанной с ней летальности [20].

Вместе с тем в нашей стране возможности лабораторной диагностики ГИТ ограничены и по финансовым соображениям, и по технологическим причинам.

В 2003 г. началась разработка шкал для диагностики ГИТ, которая не останавливается до настоящего времени, по всей вероятности, ввиду неудовлетворенности результатами их применения [20, 21].

Сегодня широко известны 3 основные шкалы оценки вероятности ГИТ: Шкала А. Lillo-Le Louët и соавт. (2004) [22], предназначенная для выявления ГИТ у больных после аортокоронарного шунтирования (табл. 2), Шкала экспертной оценки вероятности ГИТ – НЕР (табл. 3) [23] и Шкала 4Т (табл. 4) [24].

Таблица 3. Экспертная шкала оценки вероятности гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) (НЕР-шкала)

<p>1. Клиническая характеристика: венозная тромбоземболия; артериальная тромбоземболия; ДВС-синдром; применение ряда устройств (внутриаортальная баллонная контрпульсация; вспомогательная желудочковая система; экстракорпоральная мембранная оксигенация). Уровень снижения количества тромбоцитов, начиная с момента воздействия гепарина: а) $< 30\%$ – 1; б) $30\text{--}50\%$ – 2; в) $> 50\%$ – 3.</p> <p>2. Сроки падения количества тромбоцитов. <i>Для пациентов, у которых есть подозрения на типичное начало ГИТ:</i> а) падение через < 4 дней после начала гепаринизации – 2; б) падение через 4 дня после воздействия гепарина – 2; в) падение начинается через 5–10 дней после воздействия гепарина – 3; г) падение начинается через 11–14 дней после воздействия гепарина – 2; д) падение начинается через > 14 дней после воздействия гепарина – 1. <i>Для пациентов с предыдущим применением гепарина в пределах 100 дней:</i> е) падение начинается < 48 ч после повторного воздействия гепарина – 2; ж) падение начинается > 48 ч после повторного воздействия гепарина – 1.</p> <p>3. Минимальное количество тромбоцитов: а) $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$ – 2; б) $> 20 \times 10^9/\text{л}$ – 2.</p> <p>4. Тромбоз (выбрать не более одного показателя). <i>Для пациентов, у которых есть подозрения на типичную ГИТ:</i> а) новое ВТЭО или если ≥ 4 дней после введения гепарина – 3; б) прогрессирование уже существующих ВТЭО или если ВТЭО при приеме гепарина – 2. <i>Для пациентов, у которых подозревается быстрое наступление ГИТ:</i> в) новое ВТЭО или после введения гепарина; г) прогрессирование уже существующих ВТЭО или при приеме гепарина – 2.</p> <p>5. Некроз кожи: а) в месте инъекций при подкожном введении гепарина – 3.</p> <p>6. Острая системная реакция: а) после внутривенного введения гепарина болюсно – 2.</p> <p>7. Кровоточивость: а) наличие кровотечения, петехий или обширных гематом – 1.</p> <p>8. Другие причины тромбоцитопении: а) наличие хронической тромбоцитопении – 1; б) недавно начатое лечение негепариновым препаратом, вызывающим тромбоцитопению, – 2; в) тяжелая инфекция – 2; г) тяжелый ДВС-синдром (с фибриногеном < 100 мг/дл и D-димером $> 5,0$ мкг/мл) – 2; д) имплантированное внутриартериальное устройство (например, внутриаортальная баллонная контрпульсация; вспомогательная желудочковая система; экстракорпоральная мембранная оксигенация) – 2; е) аортокоронарное шунтирование в течение последних 96 ч – 1; ж) никакой другой очевидной причины – 3.</p>

Примечание. ВТЭО – венозные тромбоземболические осложнения; расшифровка остальных аббревиатур приведена в тексте.

Таблица 4. Бальная шкала риска развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении 4Т

Признак	2 балла*	1 балл*	0 баллов*
Тромбоцитопения	Падение $Tr^{**} >50\%$ или $Tr \geq 20 \times 10^9/\text{л}$	Падение Tr на 30–50% или зазор $Tr \geq 10 - 19 \times 10^9/\text{л}$	Падение $Tr <30\%$ или зазор $Tr \leq 10 \times 10^9/\text{л}$
Время манифестации	5–10-е сутки или в 1-е сутки (с инфузией гепарина в анамнезе за последние 30 дней)	≥ 10 -е сутки или ≥ 1 дня (с инфузией гепарина в анамнезе за последние 30 дней)	≤ 4 дней без инфузии гепарина в анамнезе
Тромбоз или другие осложнения	Доказанный тромбоз, некроз кожи или системная реакция после болюса гепарина	Тромбоз	Отсутствие доказанного тромбоза
Другие причины тромбоцитопении	Нет	Возможны	Есть

Примечание. При сумме баллов 6–8 предполагается высокий риск; 4–5 баллов – средний риск; <3 – недостоверный. ** Tr – количество тромбоцитов относительно (%) или абсолютное.

Наиболее распространена Шкала 4Т, где каждое «Т» означает: **T**hrombocytopenia – тромбоцитопения, **T**iming – время развития тромбоцитопении, **T**hrombosis – тромбоз, **O**ther cause – другие причины развития тромбоцитопении. Шкала предусматривает подсчет баллов по 4 критериям и 3 степеням, а рубрика «Другие причины развития тромбоцитопении» таких причин не приводит. Это в известной мере затрудняет ее широкое использование.

Кроме того, достаточно низкая положительная прогностическая ценность (9–17%) делает Шкалу 4Т менее надежной и более зависимой от мнения врача [24, 25]. Описывают и скромную воспроизводимость шкалы у разных исследователей, применявших ее у кардиохирургических пациентов [26]. Более того, согласно исследованию L. Joseph и соавт. (2015) [27], при оценке >3 баллов отмечена 93-процентная чувствительность и всего лишь 35-процентная специфичность этой шкалы в подтвержденных случаях ГИТ. Малое количество баллов по Шкале 4Т обычно не сопровождается лабораторным подтверждением ГИТ даже у тяжелобольных при наличии такой возможности [25].

В авторитетном исследовании A. Cuker и соавт. Шкала 4Т продемонстрировала положительное прогностическое значение лишь в 9–17% [23], причем M.Y. Nagada и соавт. (2016) сообщали о серьезной гипердиагностике ГИТ у хирургических пациентов отделения реанимации [28]. Наконец, ретроспективное исследование в отделении хирургической реанимации показало, что 8,6% больных с низкой вероятностью ГИТ по Шкале 4Т имели положительные лабораторные тесты, в то время как 57% пациентов с высокой вероятностью ГИТ (6–8 баллов) лабораторного подтверждения ГИТ не получили. Эти исследователи пришли к выводу, что тестирование или лечение ГИТ не должно зависеть исключительно от Шкалы 4Т [29].

В начале 2014 г. исходя из данных литературы и собственного опыта нами было разработано упрощенное правило экспресс-диагностики ГИТ – «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 предыдущего использования [30]. Указанный уровень тромбоцитопении служит рубежом для принятия решения

об отмене гепарина, согласно иностранным руководствам и отечественным рекомендациям, а также инструкциям по применению ряда низкомолекулярных гепаринов.

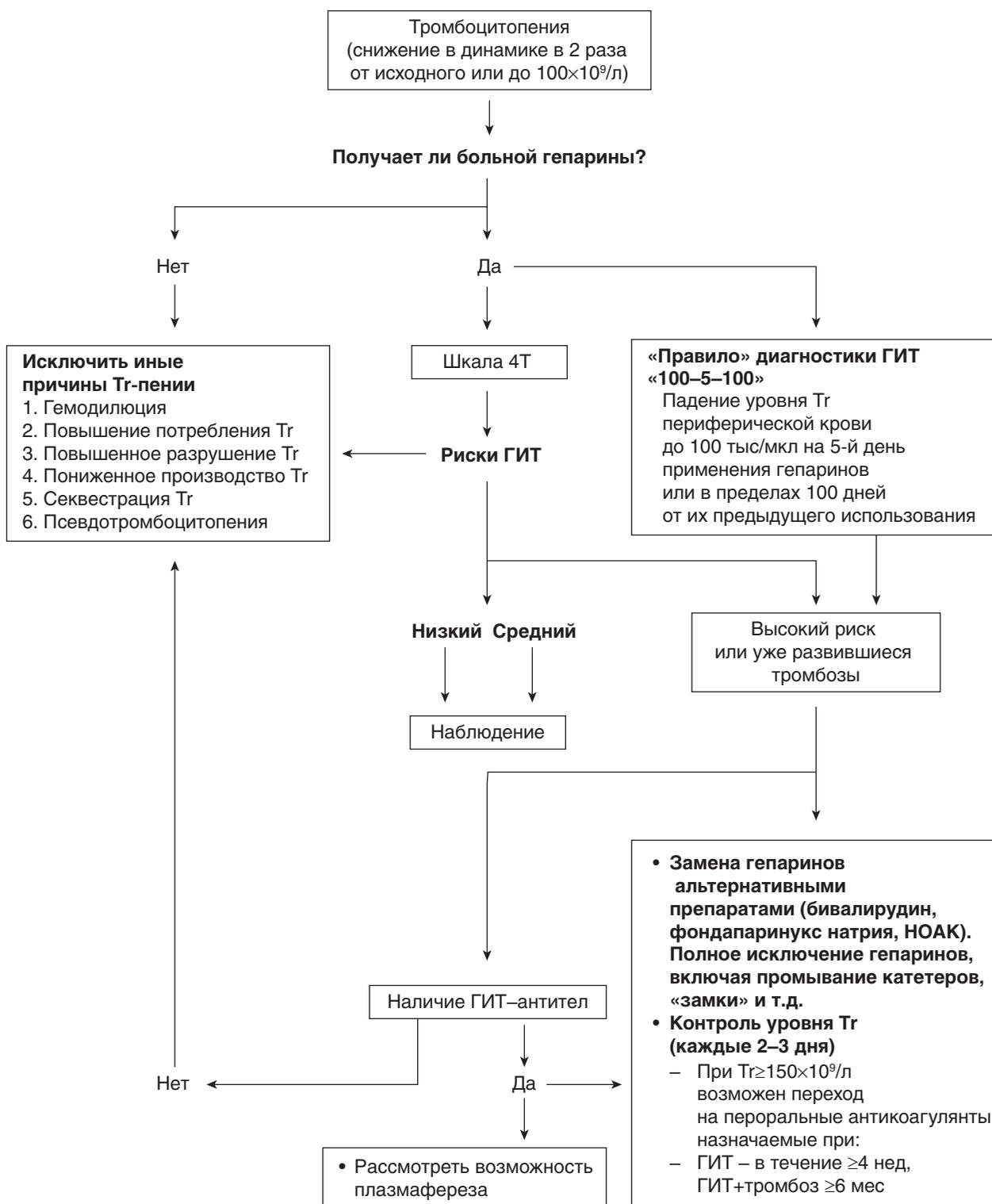
Нами также был разработан алгоритм диагностики и лечения ГИТ (см. рисунок), апробированный в 2-летнем наблюдении [30], где наряду с вышеописанным правилом, информацией о других причинах тромбоцитопений нашлось место для Шкалы 4Т, градации рисков ГИТ, а также для последовательных мероприятий по предотвращению прогрессирования иммунной тромбоцитопении. К последним отнесены замена гепаринов на альтернативный антикоагулянт (предложено использование негепаринового препарата фондапаринукса), запрет на казавшееся невинным привычное промывание катетеров минимальными дозами гепарина, а также применение «гепариновых замков», поскольку, по данным литературы [31], даже очень малые количества гепарина могут инициировать развитие ГИТ.

В алгоритме указаны дальнейшие шаги по переходу на пероральные антикоагулянты по мере роста уровня тромбоцитов. Врачи стационара были ознакомлены с этими правилом и алгоритмом, и представляло интерес оценить распространенность и исходы тяжелых случаев тромбоцитопении до (2013) и после их внедрения на практике (2014–2015).

Цель настоящего исследования – определение распространенности выраженной тромбоцитопении ($<100 \times 10^9/\text{л}$) в многопрофильном стационаре на фоне применения гепаринов до и после внедрения оригинального правила экспресс-диагностики ГИТ и алгоритма ведения таких пациентов.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели были использованы данные электронной базы клинической лаборатории многопрофильного стационара за 2013–2015 гг. Были выбраны образцы крови с выраженной тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9/\text{л}$). Проведено ретроспективное изучение историй болезни этих пациентов. Диагнозы основывались на результатах изучения анамнеза, клинического обследования, данных лабораторных и инструментальных исследований



Оригинальный алгоритм диагностики и лечения гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ)

Тг – тромбоциты; Тг-пения – тромбоцитопения; НОАК – новые оральные антикоагулянты.

и выставлялись на основании совокупности клинико-лабораторных и инструментальных данных в соответствии с зоологическим принципом.

Выделены 2 группы больных: 1-я группа – пациенты, получавшие НФГ или НМГ; 2-я группа – больные без гепаринотерапии. В ряде случаев (45) предполагаемая ГИТ была подтверждена количественным иммунотестом – измерением количества суммарных антител к комплексу гепарин/тромбо-

цитарный фактор-4 (PF4-H) методом иммунотурбидиметрии (на аппарате ACL-TOP 700, реагенты предоставлены фирмой IL Werfen, Испания; референсные пределы – 0–1,0 МЕ/мл).

Для определения достоверности различий между двумя группами использовали критерий χ^2 . В рамках корреляционного анализа вычисляли коэффициент Пирсона r , а также уровень значимости p . Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Обработку материала проводили с использованием

Таблица 5. Распределение больных с выраженной тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9/\text{л}$) по отделениям стационара в 2013–2015 гг.

Профильные отделения	1-я группа (гепаринотерапия)	2-я группа (без гепаринотерапии)	Всего
Терапия (отделения)			
Кардиологическое	34/18/17 = 69	4/-/8 = 12	38/18/25 = 81
Неврологическое	24/16/13 = 53	16/6/6 = 28	40/22/19 = 81
Онкологическое (химиотерапия)	6/29/25 = 60	16/50/55 = 121	22/79/80 = 181
Терапевтическое	3/3/5 = 11	36/31/32 = 99	39/34/37 = 110
Дерматологическое	-/-/1 = 1	-/5/- = 5	-/5/1 = 6
Итого	67/66/61 = 194	72/92/101 = 265	139/158/162 = 459
Хирургия (отделения)			
Кардиохирургическое	52/13/10 = 75	11/2/8 = 21	63/15/18 = 96
Сосудистое	26/3/3 = 32	-/-/6 = 6	26/3/9 = 38
Травматологическое	24/10/3 = 37	14/7/8 = 29	38/17/11 = 66
Урологическое	10/4/2 = 16	19/10/15 = 44	29/14/17 = 60
Хирургическое	10/14/4 = 28	56/55/59 = 170	66/69/63 = 198
Гинекологическое	-/-/- = 0	4/9/5 = 18	4/9/5 = 18
Оториноларингологическое	-/-/- = 0	-/2/6 = 8	-/2/6 = 8
Офтальмологическое	-/-/- = 0	2/1/4 = 7	2/1/4 = 7
Итого	122/44/22 = 188	106/86/111 = 303	228/130/133 = 491
Всего	189/110/83 = 382	178/178/212 = 568	367/288/295 = 950

программного пакета Microsoft Excel 2003, программы IBM SPSS Statistics v.23.

Результаты и обсуждение

По итогам анализа указанного пула лабораторных данных выраженная тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$) была выявлена в 5018 образцах крови, полученных у 950 больных (367 + 288 + 295 соответственно в 2013, 2014 и 2015 гг.) из 75 123 пролеченных за этот период, что составило 1,3% и согласуется с данными литературы.

В табл. 5 приведено распределение больных с выраженной тромбоцитопенией по отделениям стационара. Как оказалось, 382 (40,2%) из 950 обследованных пациентов с выраженной тромбоцитопенией получали гепарины, таким образом, у них можно заподозрить ГИТ.

Как следует из табл. 5, особенно велик был пул больных с выраженной тромбоцитопенией в первый год наблюдения, т.е. до использования оригинального правила экспресс-диагностики ГИТ и алгоритма ведения таких пациентов (см. рисунок) в стационаре. В противоположность этому в 2014–2015 гг. имела место заметная тенденция к снижению ежегодного количества пациентов с выраженной тромбоцитопенией, получавших гепарины. Это относится к большинству хирургических отделений стационара, в том числе к кардиохирургическому (52, 13 и 10 больных соответственно в 2013, 2014 и 2015 гг.), травматологическому (24, 10 и 3), урологическому (10, 4 и 2), общехирургическому (10, 14 и 4) и сосудистому (26, 3 и 3) отделениям.

Примечательно также следующее: если в 2013 г. соотношение хирургических и терапевтических больных с пред-

полагаемой ГИТ составило почти 2 : 1 (122 против 67, что соответствует литературным данным [32]), то в 2015 г. это соотношение по сути перевернулось и составило почти 1 : 3 (22 против 61).

По профилям отделений в порядке убывания количества наблюдений больные с предполагаемой ГИТ распределились следующим образом: кардиохирургия (75 больных суммарно в 2013, 2014 и 2015 гг.) > кардиологическое (69) > онкологическое (60) > неврологическое (53) > травматология и ортопедия (37) > сосудистое отделение (32) > общехирургическое (28) > урологическое (16) > терапия (11).

Как видно из табл. 6, значительная часть больных с выраженной тромбоцитопенией концентрировалась в реанимационных отделениях: послеоперационном (104), кардиохирургическом (40) и кардиореанимационном (58), что суммарно составило 52,9% всех пациентов с предполагаемой ГИТ (202) и в целом соответствует литературным данным [33, 34].

По данным, приведенным в табл. 7, можно проследить динамику изменения количества больных в реанимационных отделениях. С началом применения правила отмечено заметное снижение количества больных с предполагаемой ГИТ во всех отделениях реанимации. Так, в реанимационном отделении кардиологического профиля в 2014 г. таких больных было 12 против 32 в 2013 г. А в 2015 г. их количество составило 14 человек. В отделении общей реанимации в те же сроки наблюдалось соответственно 41, 37 и 26 больных с предположительной ГИТ, в кардиохирургическом реанимационном отделении – 38 и 2, соответственно в 2013 и 2014 гг., а в 2015 г. таких больных не зарегистрировано.

Таблица 6. Распределение больных с выраженной тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9/\text{л}$) по реанимационным отделениям стационара в 2013–2015 гг.

Реанимационные отделения	НФГ или НМГ	Без гепаринотерапии
Отделение общей реанимации	41/37/26 = 104	48/38/36 = 122
Кардиохирургическая реанимация	38/2/- = 40	-/-/- = 0
Кардиореанимационное	32/12/14 = 58	-/-/- = 0
Итого	79/39/26 = 144	48/38/36 = 122

Примечание. НФГ – нефракционированный гепарин; НМГ – низкомолекулярный гепарин.

Эту положительную динамику можно объяснить выросшей информированностью врачей в плане своевременной диагностики и профилактики ГИТ (применение на практике оригинального правила, частый контроль содержания тромбоцитов при гепаринотерапии, прекращение использования гепаринизированных катетеров и «гепариновых замков»). Сказались и внедренные принципы современного лечения ГИТ: отмена гепаринов с переходом на введение фондапаринукса при угрожающей тромбоцитопении, а далее прием пероральных антикоагулянтов при восстановлении уровня тромбоцитов.

В табл. 8 представлена динамика летальности больных с предполагаемой ГИТ в анализируемый период. Как видно, в 2013 г. наибольшая летальность таких больных отмечена в отделении общей (послеоперационной) реанимации (53,7%), наименьшей она оказалась в отделении кардиохирургической реанимации (2,6%), а в отделении кардиореанимации отмечался промежуточный результат (18,8%). По данным [35], летальность реанимационных больных с выраженной тромбоцитопенией составляет 31–46% при 16–20% у пациентов без тромбоцитопении.

С началом внедрения описанных правила и алгоритма диагностики и лечения ГИТ в 2014 г. отмечена положительная тенденция снижения уровня летальности больных с вероятной ГИТ, которая составила 10,8; 8,3 и 0% соответственно в отделениях общей реанимации, кардиореанимации и в кардиохирургической реанимации. В 2015 г. эти показатели составили 7,7; 7,1 и 0% соответственно. Снижение летальности оказалось статистически достоверным, поскольку достоверность разницы в летальности в 2014 г. по сравнению с 2013 г. по критерию χ^2 составила 5,07 ($p < 0,05$), в 2015 г. по сравнению с 2013 г. – 4,3 ($p < 0,05$).

Таблица 7. Распределение больных и умерших, получавших нефракционированный или низкомолекулярные гепарины, с выраженной тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9/\text{л}$) по реанимационным отделениям стационара в 2013–2015 гг.

Реанимационные отделения	2013	2014	2015	Всего больных	Всего умерших, летальность
	больные/ умершие/ летальность	больные/ умершие/ летальность	больные/ умершие/ летальность		
Отделение общей реанимации	41/22/53,7%	37/4/10,8%	26/2/7,7%	104	28 (26,9%)
Кардиохирургическая реанимация	38/1/2,6%	2/0/0%	0/0/0%	40	1 (2,5%)
Кардиореанимационное отделение	32/6/18,8%	12/1/8,3%	14/1/7,1%	58	8 (13,8%)
Итого	111/29/26,1%	51/5/9,8%*	40/3/7,5%**	202	37 (18,3%)

Примечание. Достоверная разница по сравнению с 2013 г.: * – по критерию $\chi^2=5,07$ ($p < 0,05$); ** – $\chi^2=4,3$ ($p < 0,05$).

Следует отметить, что реанимационные отделения очень нуждаются в доступности соответствующих иммунологических тестов для верификации диагноза ГИТ и проведения неотложной специфической терапии, способной предотвратить фатальные осложнения.

Выраженная тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$) при COVID-19 обнаружена у 168 пациентов отделений реанимации из 1878 пролеченных в стационаре больных COVID-19, что составило 8,9%. С учетом распространенности ГИТ среди больных COVID-19 (по данным литературы и собственным наблюдениям) примененные в исследовании принципы диагностики и ведения таких пациентов могли бы положительно повлиять на исходы этого заболевания, однако данная гипотеза требует дальнейших исследований.

Выводы

1. Количество больных с предполагаемой ГИТ в многопрофильном 540-коечном стационаре может достигать 100–150 в год, около половины из них составляют хирургические больные.

2. Реанимационные отделения стационаров очень нуждаются в доступности соответствующих иммунологических тестов для верификации диагноза ГИТ и проведения неотложной специфической терапии, способной предотвратить фатальные осложнения.

3. Практическое внедрение правила диагностики и алгоритма ведения больных ГИТ (включая переход с введения гепаринов на применение фондапаринукса) сопровождается снижением частоты ГИТ и ее реанимационных осложнений, а также достоверным уменьшением летальности.

4. С учетом распространенности ГИТ среди больных COVID-19 (по данным литературы и собственным наблюдениям) примененные в исследовании принципы диагностики и ведения таких пациентов могли бы положительно повлиять на исходы этого заболевания, однако данная гипотеза требует дальнейших исследований.

Соответствие норм этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Семиголовский Никита Юрьевич (Nikita Yu. Semigolovskii)* – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «СПбГУ», врач отделения реанимации Клинической больницы № 122 ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург

E-mail: semigolovskii@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>

Дрыгин Алексей Никонорович (Aleksy N. Drygin) – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Управления научных исследований ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: 9112286592@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1942-2436>

Левчук Александр Львович (Aleksandr L. Levchuk) – доктор медицинских наук, профессор, советник по хирургическим вопросам ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: talisman157@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2904-0730>

Семиголовский Савва Никитович (Savva N. Simigolovskii) – врач, сердечно-сосудистый хирург ООО «Хирургия Гранд Мед», Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: semigolovskii@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8017-3395>

Симутис Ионас Стасио (Jonas S. Simutis) – кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации Клинической больницы № 122 ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: simutis@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2537-0142>

ЛИТЕРАТУРА

1. Glance L.G., Blumberg N., Eaton M.P. et al. Preoperative thrombocytopenia and postoperative outcomes after noncardiac surgery // *Anesthesiology*. 2014. Vol. 120, N 1. P. 62–75.
2. Battistelli S., Genovese A., Gori T. Heparin-induced thrombocytopenia in surgical patients // *Am.J. Surg.* 2010. Vol. 199, N 1. P. 43–51.
3. Matthai W.H. Thrombocytopenia in cardiovascular patients. Diagnosis and management // *Chest*. 2005. Vol. 127. P. 46S–52S 19.
4. Favalaro E.J., Henry B.M., Lippi G. The complicated relationships of heparin-induced thrombocytopenia and platelet factor 4 antibodies with COVID-19 // *Int. J. Lab. Hematol.* 2021. Vol. 43, N 4. P. 547–558. Epub 2021 March 11 2021. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/ijlh.13582>
5. Warkentin T.E., Greinacher A. Spontaneous HIT syndrome: knee replacement, infection, and parallels with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia // *Thromb Res.* 2021. Vol. 204. P. 40–51. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.thromres.2021.05.018>. Epub 2021 Jun 9.
6. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E. et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384, N 22. P. 2092–2101. DOI: <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2104840>. Epub 2021 Apr. 9.
7. Lingamaneni P., Gonakoti S., Moturi K., Vohra I., Zia M. Heparin-Induced Thrombocytopenia in COVID-19 // *J. Investig. Med.* Jan-Dec. 2020. Vol. 8. 2324709620944091. DOI: <https://www.doi.org/10.1177/2324709620944091>
8. Cattaneo M. Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome associated with viral vector COVID-19 vaccines // *CLINICAL INSIGHTS*. 2021. Vol. 89. P. 22–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iejim.2021.05.031>.
9. Бокерия А.А., Чичерин И.Н. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (современное состояние проблемы). Москва: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. 96 с.
10. Warkentin T.E. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia // *Chest*. 2005. Vol. 127. P. 35–45.
11. Warkentin T.E., Kelton J.G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. P. 1286–1292.
12. Енисеева Е.С., Власюк Т.П. Острый стент-тромбоз у больного с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией // *Сибирский мед. журнал*. 2013. № 5. С. 130–131.
13. La Muraglia G.M., Houbballah R., Laposata M. The identification and management of heparin-induced thrombocytopenia in the vascular patient // *J. Vasc. Surg.* 2012. Vol. 55, N 2. P. 562–570.
14. Полаева Г.С., Рогольская Е.А., Климович Л.Г. Оценка частоты встречаемости ГИТ у пациентов с тромбоцитопенией // *Материалы XXI Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, 22–25 ноября 2015 г.* URL: <http://racvs.ru/events/archive/xxi>
15. Battistelli S., Genovese A., Gori T. Heparin-induced thrombocytopenia in surgical patients // *Am.J. Surg.* 2010. Vol. 199, N 1. P. 43–51.
16. Warkentin T.E., Kelton J.G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. P. 1286–1292.
17. Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery // *Ann. Thorac. Surg.* 2003. Vol. 76. P. 2121–2131.
18. Arepally G.M., Ortel T.L. Heparin-induced thrombocytopenia // *Annu. Rev. Med.* 2010. Vol. 61. P. 77–90.
19. Bito S., Miyata S., Migita K., Nakamura M. et al. Mechanical prophylaxis is a heparin-independent risk for anti-platelet factor 4/heparin antibody formation after orthopedic surgery // *Blood*. 2015. Vol. 9. PII: blood-2015-06-651620.
20. Salter B.S., Weiner M.W., Trinh M.A., Heller J., Evans A.S., Adams D.H., Fischer G.W. Heparin-induced thrombocytopenia: a comprehensive clinical review // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. Vol. 67. P. 2519–2532.
21. Greinacher A. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia // *N. Engl. J.* 2015. Vol. 373. P. 252–261.
22. Lillo-Le Louët A., Boutouyrie P., Alhenc-Gelas M. et al. Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass // *J. Thromb. Haemost.* 2004. Vol. 2. P. 1882–1888.
23. Cuker A., Arepally G., Crowther M.A. et al. The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia

* Автор для корреспонденции.

based on broad expert opinion // *J. Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 8. P. 2642–2650.

24. 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. Vol. 4, N 4. P. 759–765.

25. Crowther M.A., Cook D.J., Albert M., Williamson D., Meade M., Granton J., Skrobik Y., Langevin S., Mehta S., Hebert P., Guyatt G.H., Geerts W., Rabbat C., Douketis J., Zytaruk N., Sheppard J., Greinacher A., Warkentin T.E. The 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia in medical-surgical intensive care unit patients // *J. Crit. Care.* 2010. Vol. 25, N 2. P. 287–293.

26. Din F., Kovacs M.J., Butler R., Lazo-Langner A. Inter-observer variability in the assessment of the 4Ts score for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing cardiac surgery // *Blood.* 2009. Vol. 114. Abstract: 4467.

27. Joseph L., Gomes M.P., Al Solaiman F., John J.S., Ozaki A., Dhariwal M., Kim E.S.H. External validation of the HIT Expert Probability (HEP) score // *Thromb. Haemost.* 2015. Vol. 113, N 3. P. 633–640.

28. Harada M.Y., Hoang D.M., Zaw A.A., Murry J.S., Volod O., Sun B.J., Nuño M., Mason R., Margulies D.R., Ley E.J. Overtreatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia in the Surgical ICU // 2017. Vol. 45, N 1. P. 28–34. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002002>

29. Berry C., Tcherniantchouk O., Ley E.J., Salim A., Mirocha J., Martin-Stone S., Stolpner D., Margulies D.R. et al. Overdiagnosis of heparin-induced thrombocytopenia

in surgical ICU patients // *J. Am. Coll. Surg.* 2011. Vol. 213, N 1. P. 10–17; discussion 17–18.

30. Семиголовский Н.Ю., Семиголовский С.Н. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения в многопрофильном стационаре: оригинальные «правило» диагностики и новый алгоритм лечения способны снизить летальность (материалы 3-х летнего анализа). Материалы Объединенного международного конгресса совместно с 9-ой Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии, Санкт-Петербург, 2018. С. 239–240. URL: <https://www.isth.org/m/eventdetails.asp?id=1026831>

31. Gettings M.E., Brush K.A., Van Cott E.M., Hurford W.E. Outcome of postoperative critically ill patients with heparin-induced thrombocytopenia: an observational retrospective case-control study // *Critical Care.* 2006. Vol. 10. P. R 161 URL: <https://doi.org/10.1186/cc5100>

32. Pearson M., Nadeau Ch., Blais N. Correlation of ELISA optical density with clinical diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. A retrospective study of 104 patients with positive Anti-PF4/Heparin ELISA // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2014. Vol. 20, N 4. P. 349–354.

33. Jang I.K., Hursting M.J. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia // *Circulation.* 2005. Vol. 111, N 20. P. 2671–2683.

34. Selleng K., Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients // *Crit Care Med.* 2007. Vol. 35. P. 1165–1176.

35. Greinacher A., Selleng K. Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit Patient // *ASH Education Book.* 2010. Vol. 2010, N 1. P. 135–143.

REFERENCES

1. Glance L.G., Blumberg N., Eaton M.P., et al. Preoperative thrombocytopenia and postoperative outcomes after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2014; 120 (1): 62–75.

2. Battistelli S., Genovese A., Gori T. Heparin-induced thrombocytopenia in surgical patients. *Am J Surg.* 2010; 199 (1): 43–51.

3. Matthai W.H. Thrombocytopenia in cardiovascular patients. Diagnosis and management. *Chest.* 2005; 127: 46S–52S 19.

4. Favalaro E.J., Henry B.M., Lippi G. The complicated relationships of heparin-induced thrombocytopenia and platelet factor 4 antibodies with COVID-19. *Int J Lab Hematol.* 2021; 43 (4): 547–58. Epub 2021 March 11. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13582>

5. Warkentin T.E., Greinacher A. Spontaneous HIT syndrome: knee replacement, infection, and parallels with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Thromb Res.* 2021; 204: 40–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.05.018>. Epub 2021 Jun 9.

6. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E., et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384 (22): 2092–101. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840>. Epub 2021 Apr. 9.

7. Lingamaneni P., Gonakoti S., Moturi K., Vohra I., Zia M. Heparin-induced thrombocytopenia in COVID-19. *J Investig Med.* 2020; (8): 2324709620944091. DOI: <https://doi.org/10.1177/2324709620944091>

8. Cattaneo M. Thrombosis with thrombocytopenia syndrome associated with viral vector COVID-19 vaccines. *Clinical Insights.* 2021; 89: 22–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.05.031>

9. Bokeria L.A., Chicherin I.N. Heparin-induced thrombocytopenia (current state of the problem). Moscow: «NTsSSKh im. A.N. Bakuleva» MZ RF, 2007. 96 p. (in Russian)

10. Warkentin T.E. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest.* 2005; 127: 35–45.

11. Warkentin T.E., Kelton J.G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1286–92.

12. Eniseeva E.S., Vlasyuk T.P. Acute stent-thrombosis in patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Sibirskij zhurnal [Siberian medical journal].* 2013; (5): 130–1. (in Russian)

13. La Muraglia G.M., Houbballah R., Laposata M. The identification and management of heparin-induced thrombocytopenia in the vascular patient. *J Vasc Surg.* 2012; 55 (2): 562–70.

14. Poletaeva G.S., Rogal'skaya E.A., Klimovich L.G. et al. Assessment of the incidence of GIT in patients with thrombocytopenia. Materialy XXI Vserossiyskogo sezda serdechno-sosudistykh khirurgov, «NTsSSKh im. A.N. Bakuleva» MZ RF [Materials of the XXI All-Russian Congress of Cardiovascular Surgeons, “A.N. Bakulev NCSSH” of the Ministry of Health of the Russian Federation]. 2015. URL: <http://racs.ru/events/archive/xxi>. (in Russian)

15. Battistelli S., Genovese A., Gori T. Heparin-induced thrombocytopenia in surgical patients. *Am J Surg.* 2010; 199 (1): 43–51.

16. Warkentin T.E., Kelton J.G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2001; 344: 128–692.

17. Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76: 2121–31.

18. Arepally G.M., Ortel T.L. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med.* 2010; 61: 77–90.

19. Bito S., Miyata S., Migita K., Nakamura M., et al. Mechanical prophylaxis is a heparin-independent risk for anti-platelet factor 4/heparin antibody formation after orthopedic surgery. *Blood.* 2015 Dec 9. PII: blood-2015-06-651620.

20. Salter B.S., Weiner M.W., Trinh M.A., et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a comprehensive clinical review. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 2519–32.

21. Greinacher A. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J.* 2015; 373: 252–61.

22. Lillo-Le Louët A., Boutouyrie P., Alhenc-Gelas M., et al. Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 1882–8.

23. Cuker A., Arepally G., Crowther M.A., et al. 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.

24. Lo G.K., Juhl D., Warkentin T.E., et al. Evaluation of pretest clinical score (4 Ts) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost.* 2006; 4 (4): 759–65.

25. Crowther M.A., Cook D.J., Albert M., Williamson D., et al. The 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2010; 25 (2): 287–93.

26. Din F., Kovacs M.J., Butler R., Lazo-Langner A. Inter-observer variability in the assessment of the 4Ts score for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing cardiac surgery. *Blood.* 2009; 114. Abstract 4467.

27. Joseph L., Gomes M.P., Al Solaiman F., et al. External validation of the HIT Expert Probability (HEP) score. *Thromb Haemost.* 2015; 113 (3): 633–40.

28. Harada M.Y., Hoang D.M., Zaw A.A., et al. Overtreatment of heparin-induced thrombocytopenia in the surgical ICU. *Crit Care Med.* 2016: 321–40.

29. Berry C., Tcherniantchouk O., Ley E.J., et al. Overdiagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in surgical ICU patients. *J Am Coll Surg.* 2011; 213 (1): 10–17; discussion: 17–18.

30. Semigolovski N. Yu., Semigolovski S.N. Heparin-induced thrombocytopenia in multidisciplinary hospital: the original diagnostic “Rule” and new treatment algorithm is able to reduce mortality rate (a 3-year observation study). The book of abstracts of The Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis. Jointly with the 9th Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemorheology. 2018: 239–40. URL: https://www.isth.org/m/event_details.asp?id=1026831 (in Russian)

31. Gettings M.E., Brush K.A., Van Cott E.M., Hurford W.E. Outcome of postoperative critically ill patients with heparin-induced thrombocytopenia: an observational retrospective case-control study. *Critical Care.* 2006; 10: R 161. URL: <https://doi.org/10.1186/cc5100>

32. Pearson M., Nadeau Ch., Blais N. Correlation of ELISA optical density with clinical diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. A retrospective study of 104 patients with positive Anti-PF4/Heparin ELISA. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014; 20 (4): 349–54.

33. Jang I.K., Hursting M.J. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 2005; 111 (20): 2671–83.

34. Selleng K., Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med.* 2007; 35: 1165–76.

35. Greinacher A., Selleng K. Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit Patient. *ASH Education Book.* 2010; 2010 (1): 135–43.