УДК 616.155.294; 616-079.4; 615.273.53

HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA — CURRENT STATE OF THE PROBLEM

[1]Kovalev Yury Romanovich, [1,2]Gonchar Natal'ja Olegovna, [1]Bulavko Iana Eduardovna,

[1] St. Petersburg Pediatric Medical University. 194100, St. Petersburg, Litovskaya street, 2

[2] SPbGBUZ «Mariinsky City Hospital». 191014, St. Petersburg, Liteiny pr., 56

Contact Information: Bulavko Iana Eduardovna — clinical resident of the Department of Faculty Therapy named after prof. V.A. Waldman. E-mail: yana.bulavko@mail.ru

SUMMARY. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a form of thrombocytopenia that occurs with heparin. There are two forms of HIT: type I (non-immune) occurs in 10–20% of patients receiving heparin therapy and is associated with a direct effect of heparin on platelets. This form is characterized by a decrease in the level of platelets(not lower than 100×10^9/L) in the first 4 days from the start of heparin use, it is asymptomatic and the development of thrombotic and hemorrhagic complications is not typical in this case. The immune form of HIT has a great clinical importance. Type II HIT (immune) is associated with the formation of autoantibodies that promote platelets activation with the release of procoagulant granules. Type II HIT develops in 0.3–5% of cases in patients receiving heparin, and is characterized by a significant decrease in the platelets level — below 100×10^9 / L, but not lower than 20×10^9 / L, starting from the 5th day of heparin use. The clinical risk of developing of the immune form of HIT is determined by a 4**T**s scale (**T**hrombocytopenia, **T**iming, **T**hrombosis, o**T**her). Depending on the amount of points, the probability of developing the immune form of HIT in this patient is estimated. Functional (HIPA, SRA) and immunological tests (ELISA) are used as laboratory diagnostic methods. In patients at high risk of developing the immune form of HIT on a 4Ts scale or immunologically confirmed diagnosis, all heparin preparations should be excluded. To achieve the anticoagulant effect, it is advisable to prescribe direct thrombin inhibitors (lepirudin, agatroban, bivalurudin, dabigatran). A method of immune prophylaxis of the immune form of HIT by introducing specific antibodies against IgG is currently being developed.

KEY WORDS: Heparin-induced thrombocytopenia; immune form of heparin-induced thrombocytopenia; differential diagnosis; 4Ts scoring system; diagnosis.

ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ — СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

[1]Ковалев Юрий Романович, [1,2]Гончар Наталья Олеговна, [1]Булавко Яна Эдуардовна

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

[2] СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница». 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

Контактная информация: Булавко Яна Эдуардовна — клинический ординатор кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. E-mail: yana.bulavko@mail.ru.

РЕЗЮМЕ. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) — форма тромбоцитопении, возникающая на фоне применения гепарина. Выделяют две формы ГИТ: I тип (неиммунный) встречается у 10–20% пациентов, получающих гепаринотерапию и связан с прямым воздействием гепарина на тромбоциты (Тр). Эта форма характеризуется снижением уровня Тр не ниже 100×10^9/л в первые 4 дня от начала использования гепарина, протекает бессимптомно, развитие тромботических и геморрагических осложнений в данном случае не характерно. Большое клиническое значение имеет иммунная форма ГИТ. ГИТ II

типа (иммунная) связана с образованием аутоантител, которые способствуют активации Тр с выделением прокоагулянтных гранул. II тип ГИТ развивается в 0,3–5,0% случаев у пациентов, получающих гепарин, и характеризуется значительным снижением уровня Тр — ниже 100×10^9/л, но не ниже 20×10^9/л, начиная с 5-ого дня применения гепарина. Клинический риск развития иммунной формы ГИТ (иГИТ) определяется по бальной шкале 4**T**s (**T**hrombocytopenia, **T**iming, **T**hrombosis, o**T**her). В зависимости от суммы баллов оценивается вероятность развития иГИТ у данного пациента. В качестве методов лабораторной диагностики используются функциональные (HIPA, SRA) и иммунологические тесты (ELISA). У пациентов с высоким риском развития иГИТ по шкале 4Ts или подтвержденным иммунологически диагнозом следует исключить все препараты гепарина. Для достижения антикоагулянтного эффекта целесообразно назначение прямых ингибиторов тромбина (лепирудин, агатробан, бивалерудин, дабигатран). В настоящий момент разрабатывается метод иммунной профилактики иГИТ путем введения специфичных антител против IgG.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гепарин-индуцированная тромбоцитопения; иммунная форма гепарин-индуцированной тромбоцитопении;дифференциальная диагностика; 4Ts шкала; диагностика.

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях почти треть пациентов, поступающих в стационар, по той или иной причине получает антикоагулянты [10]. Показаниями для назначения антикоагулянтной терапии являются кардиоваскулярные заболевания (острый коронарный синдром, тромбоэмболия легочной артерии и ее ветвей, подготовка к кардиоверсии, протезирование клапанов, чрескожное коронарное вмешательство, пароксизмы мерцательной аритмии, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и др.). Для профилактики тромбоэмболических осложнений антикоагулянты чаще используются специалистами хирургического профиля (кардиохирургия, акушерство и гинекология, травматология). Наибольшее распространение из всех прямых антикоагулянтов за легкость в применении, низкую стоимость, возможность контроля и короткий период полураспада получил гепарин.

Среди антикоагулянтов прямого действия различают нефракционированные (гепарин, гирудин и др.) и низкомолекулярные (эноксапарин, надропарин, дальтепарин и др.) гепарины. Получение этих групп препаратов происходит путем экстракции из слизистой оболочки кишечника свиней и легких крупного рогатого скота. Нефракционированный гепарин (НФГ) представляет собой гетерогенную смесь мукополисахаридов различной молекулярной массы (от 5 до 30 кДа) и длины. Механизм действия гепарина заключается в связывании антитромбина III с образованием комплекса, который ингибирует несколько факторов свертывания — IIa (тромбин), IXa (Кристмаса) и Xa (Стьюарта-Прауэра). Это препятствует образованию фибрина из фибриногена и обеспечивает антикоагулянтный эффект. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) получены путем деполимеризации стандартного гепарина с образованием более «легких» цепей (4–6 кДа). Также имеются и синтетические препараты низкомолекулярных гепаринов. Цепи, содержащие более 18 полисахаридов, способны инактивировать как IIa, так и Xa факторы свертывания, в то время как НМГ, состоящие из менее чем 18 полисахаридов, инактивируют лишь Xa фактор, не связывая тромбин, что приводит к воздействию лишь на отдельные этапы коагуляции [3]. Полагают, что гепарин также способен фиксироваться на эндотелиальных клетках сосудов, что приводит к ингибированию образования тканевого фактора, который является активирующим звеном внешнего пути каскада коагуляции [20].

При использовании гепарина возможно возникновение таких нежелательных явлений как остеопороз, некроз кожи в месте инъекционного введения гепарина, алопеция, гипоальдостеронизм, гиперчувствительность. Перечисленные побочные эффекты встречаются редко и не являются клинически значимыми. Значительно чаще встречается и может иметь серьезные клинические последствия такое осложнение гепаринотерапии как тромбоцитопения.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) — форма тромбоцитопении, возникающая на фоне применения гепарина. Снижение уровня тромбоцитов (Тр) на фоне гепаринотерапии, по данным разных авторов, наблюдается у 10–30% пациентов [1, 10, 11, 30]. При этом в большинстве случаев клинического значения это снижение не имеет. Од-

нако у части — приблизительно от 0,1 до 5,0% пациентов, получающих лечение НФГ, уровень Тр может быть ниже 100×10^9/л, что сопровождается тяжелыми клиническими проявлениями. Эти две формы обозначаются как I и II типы гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Они имеют следующие клинические особенности.

ГИТ I типа (неиммунная) развивается в 10–20% случаев у пациентов, получающих гепаринотерапию. Этот тип характеризуется снижением числа Тр не ниже 100×10^9/л в первые 4 суток, клинических проявлений при этом не наблюдается. При отмене гепарина уровень Тр самостоятельно восстанавливается до нормы (табл. 1). В патогенезе этого типа имеет значение прямое действие гепарина на Тр. Происходит активация (изменение формы и заряда мембраны) и агрегация Тр, что приводит к снижению уровня клеток в периферической крови. Дальнейшая утилизация агглютинатов осуществляется посредством ретикулоэндотелиальной системы [6, 28]. Поскольку ГИТ I типа обычно протекает бессимптомно, выявить эту форму можно лишь при проведении клинического анализа крови, поэтому определение числа Тр у пациентов, получающих гепарин, необходимо проводить не позднее чем на 3–4 сутки.

В практическом аспекте в связи с особенностями течения и влиянием на прогноз большое клиническое значение имеет ГИТ II типа (иммуноопосредованная). У пациентов с этой формой ГИТ наблюдается значительное снижение уровня Тр — ниже 100×10^9/л, но не ниже 20×10^9/л, начиная с 5-ого дня применения гепарина (табл. 1). Клинически почти у 50% пациентов развиваются тяжелые осложнения в виде венозных, артериальных, капиллярных тромбозов, при этом летальность от тромбоэмболических осложнений составляет более 30% [8, 11, 17]. По данным ряда исследователей, у пациентов терапевтического профиля частота развития иммунной формы ГИТ составляет 0,1–1%, а у больных хирургического профиля достигает 5%. Женщины страдают этим заболеванием в 2 раза чаще, чем мужчины [30]. Сравнительная характеристика обеих форм ГИТ приведена в таблице 1.

В патогенезе ГИТ II типа основное значение придается тромбоцитарному фактору-4 (ТФ4). Это протеин, который является одним из компонентов α-гранул Тр и высвобождается в большом количестве при активации Тр. Синтез ТФ4 имеет прямую зависимость от количества поступающего извне гепарина [9, 17]. Этот положительно заряженный протеин связывается с отрицательно заряженными молекулами гепарина, что приводит к освобождению связанного гепарином антитромбина III. В связи с распадом комплекса гепарин–антитромбин III устраняется ингибирующее дей-

Таблица 1

Сравнительная характеристика форм гепарин-индуцированной тромбоцитопении

Критерий сравнения	ГИТ I типа	ГИТ II типа
Частота встречаемости	10–20%	0,1–5,0%
Провоцирующий фактор	НФГ и НМГ (в равной степени)	НФГ (чаще) и НМГ (реже)
Генетическая предрасположенность	Не установлена	Возможна
Механизм развития	Неиммунный	Иммунный
Время возникновения (у пациентов без анамнеза гепаринотерапии)	1–4 день	5–10 день
Количество тромбоцитов	Не ниже 100×10^9/л	Ниже 100×10^9/л, но не менее 20×10^9/л
Тромбоэмоболические осложнения	Не характерны	Характерны (до 50%)
Геморрагические осложнения	Не характерны	Редко
Диагностика	Клинический анализ крови; коагулограмма	Клинический анализ крови; коагулограмма; иммунологические исследования; генетическое тестирование
Лечение	Не требуется, наблюдение	Отмена гепарина; назначение других групп антикоагулянтов; симптоматическая терапия
Профилактика ГИТ перед применением гепарина	Не требуется	Возможна (специфические IgG внутривенно)

ствие на факторы свертывания, и каскад коагуляции вновь становится активным. Оптимальным условием для образования комплекса тромбоцитарный фактор 4 — гепарин (ТФ4–Г) является соотношение молекулярных масс указанных компонентов 1:1 (стехиометрическое соотношение). Комплекс ТФ4–Г является высокоаффинным соединением, способным запускать иммунные реакции и создавать локальные условия для тромбообразования. Если же количество того или иного соединения превалирует, то конгломерат распадается, и теряются его иммуногенные свойства [5]. Эпитоп в виде ТФ4–Г распознается клетками иммунной системы, что приводит к образованиюIg класса G (IgG). Происходит также синтез IgA и IgM, но их количества незначительны, а роль в патогенезе иммунной формы ГИТ пока остается неизвестной [17]. Антитела в виде IgG соединяются с тромбоцитом посредством Fcγ-рецепторов (Fcγ-R), которые представлены как минимум 10 различными вариантами, расположенными на поверхности клетки и принимающими участие в ее защитных реакциях. Шесть из них являются «классическими» рецепторами: FcγRI(CD64), FcγRIIA (CD32A),FcγRIIB(CD32B), FcγRIIC (CD32C), FcγRIIIA (CD16A) и FcγRIIIB (CD16B). Остальные четыре — белки, гомологичные к FcγRI, FcRn (неонатальный Fc-рецептор), TRIM 21 (рецептор, участвующий в противоопухолевой и противовирусной защите). Все эти рецепторы экспрессируются различными клетками в процессе гемопоэза, имеют разную аффинность и необходимы для регуляции иммунного ответа и воспаления. Молекулы FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIC, FcγRIIIA являются активаторами, FcγRIIB — ингибитор иммунных процессов, точная функция остальных до конца не ясна. Особую роль отводят рецептору FcγRIIA (CD32A), поскольку именно он локализован на мембранах большого количества разнообразных клеток: моноциты, дендритные клетки, нейтрофилы, тучные клетки, базофилы, эозинофилы, тромбоциты [16]. Увеличенный пул антител (IgG) блокирует данный рецептор, что снижает функциональную активность этих клеток, в том числе и в отношении утилизации излишка тромбина [16, 17]. Повышенный уровень тромбина в плазме крови создает предпосылки для тромбообразования.

Выяснилось также, что связывание IgG с тромбоцитом приводит к активации компонентов системы комплемента. Связывание рецепторов комплемента 2/CD21 с антителами во много раз повышает антигенные свойства опсонизированного с помощью IgG тромбоцита, что также усиливает синтез антител и, как следствие, приводит к гиперактивации Тр [5, 17].

Образование комплексов ТФ4–Г–IgG на поверхности Тр приводит к его активации путем внутриклеточной тирозинкиназной сигнальной системы с высвобождением из α-гранул прокоагулянтных активных частиц и развитием тромбоза. Таким образом, прокоагулянтные процессы запускаются избыточным количеством IgG и реализуются двумя механизмами: 1) гиперактивация Тр при непосредственном взаимодействии с аутоантителами; 2) прокоагулянтное действие излишка тромбина [5, 8, 17]. На фоне повышенного тромбообразования происходит потребление Тр, что приводит к значительному снижению числа Тр в периферической крови, но обычно не вызывает геморрагических осложнений. Полагают, что иммунный комплекс ТФ4–Г–IgG, наряду с активацией Тр, также приводит к их апоптозу, что дополнительно уменьшает количество циркулирующих тромбоцитов [2].

Причина синтеза и триггерные механизмы образования аутоантител до сих пор остаются неясными. Эти антитела в следовых количествах имеются в организме здорового человека, но их количества недостаточно для запуска патогенных иммунных процессов. Активный синтез аутоантител против ТФ4–Г обычно происходит в течение 5–10 дней, что и обуславливает развитие клинической картины в течение этого периода и позднее у пациентов, получающих НФГ впервые. Однако процесс имеет транзиторный характер, и циркуляция антител в крови длится не более 100 дней. Зачастую диагностический поиск в отношении иммунной формы ГИТ (иГИТ) начинается именно после возникновения тромбоэмболических осложнений [17].

По данным статистики, развитие иГИТ чаще ассоциировано с использованием НФГ, чем с НМГ (8–17% против 2–8%) [5, 11, 25]. Вероятно, короткие цепи НМГ не способны прочно комплексироваться с активными молекулами ТФ4 для создания иммуногенных комплексов. С позиций фармакодинамики гепаринов, этот факт может объясняться тем, что НМГ инактивируют каскад коагуляции еще в самом начале его «запуска». При этом тромбин остается полностью интактным, и обеспечиваются его более низкие концентрации в плазме крови. Это в меньшей степени приводит к активации тромбоцитов, выделе-

нию α-гранул и, как следствие — к меньшей вероятности тромбозов [5, 7, 11, 20,25].

Интересным является факт, что синтез аутоантител возможен и при отсутствии в анамнезе гепаринотерапии. Исследования Warkentin T.E. et al. (2009) показали, что отрицательно заряженные липополисахариды клеточных стенок Грам (+) и Грам (–) бактерий также могут связываться прочными электрическими связями с ТФ4 и проявлять иммуногенные свойства. Это приводит к последующему образованию аутоантител по схожему сиГИТ механизму (спонтанная ГИТ). Такой аутоиммуный механизм, как правило, приводит к тяжелым последствиям: при контакте с эндогенным или экзогенным гепарином моментально запускается цепочка соответствующих иммунных процессов и тромбогенных реакций с развитием яркой клинической картины в ранние сроки [26]. Другими предрасполагающими факторами для развития спонтанной ГИТ является наличие сахарного диабета, заболеваний почек, травматических поражений и подключение к аппарату искусственного кровообращения (АИК). На фоне этих состояний увеличенный пул ТФ4 создает условия для быстрого комплексирования с гепарином и развитием тромбоцитопении и тромбозов [17, 30]. Подчеркивается, что микротромбозы возможны и без применения экзогенного НФГ — за счет эндогенных гепариноподобных веществ, которые автономно синтезируются в организме [17, 26].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

До сих пор многие вопросы патогенеза ГИТ остаются нерешенными. В последние годы большое значение придается не только факторам внешней среды (лекарственные средства, пищевые компоненты, инфекционные агенты), которые играют триггерную роль в развитии заболевания, но и геному человека, определяющего первопричину развития той или иной нозологии. В связи с этой концепцией, активно ведется поиск генетических основ ГИТ методом полногеномного скрининга — GWAS (genome wide association studies). Как было указано, среди огромного количества пациентов, получающих гепарин, иммунная форма встречается до 5% случаев. Следовательно, в основе развития этого клинического синдрома может лежать генетическая предрасположенность.

Генетические исследования в этой области являются трудновыполнимыми в связи со сложностями диагностики «истинных» случаев иГИТ, не связанных с воздействием факторов внешней среды и не ассоциированных с другими заболеваниями и состояниями. Также сложности встречаются в процессе организации исследования: необходим анализ генома и фармакогенетики на двух этапах у одного и того же пациента (до и после получения лекарственных средств, вызвавших развитие иГИТ). Биологический материал, как правило, получен от лиц европеоидной расы, что искажает результаты исследований и не позволяет проецировать их на всю человеческую популяцию. Таким образом, исследователи часто сталкиваются с проблемами, связанными как с отбором материала, так и с проведением исследования [8].

Поиск ответственных генов и одиночных нуклеотидных полиморфизмов (ОНП), определяющих развитие иГИТ, ведутся в нескольких направлениях. Описаны исследования биобанка ДНК методом полногеномного скрининга электронных медицинских записей — EMRs (electronic medical records). При этом выявлена связь нескольких ОНП в гене TDAG8 (регулятор функции Т-клеток) с развитием иГИТ у пациентов, не получавших гепарин. Поиск кандидатных генов показал, что имеется несколько ОНП в гене HLA-DRA, вероятно, связанных с иГИТ. Предположительно, один из генов-кандидатов расположен на 5-й хромосоме [8].

Также ведется исследование генетических основ комплекса ТФ4–Г–IgG, в частности рецепторов FcγR. Полагают, что гены этих рецепторов локализованы на длинном плече 1 хромосомы [8, 16]. Возможно, иГИТ ассоциирована в том числе и с дефектами рецепторов тромбоцитов GpIIIa [8]. На данный момент однозначных представлений о природе генетических факторов в развитии ГИТ не имеется.

ДИАГНОСТИКА ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ И ОЦЕНОЧНАЯ ШКАЛА 4TS

Проявления иГИТ (II типа) можно разделить на две группы: гематологические и внегематологические проявления.

На фоне гепаринотерапии гематологические проявления иГИТ, как правило, ассоциированы с острым тромбозом и сопровождаются тромбоцитопенией. Для оценки клинического риска развития иммунной формы ГИТ Warkentin T.E. предложил шкалу 4**T**s

(**T**hrombocytopenia, **T**iming, **T**hrombosis, o**T**her).Каждый параметр оценивается в 0, 1 или 2 балла, в зависимости от степени выраженности клинической картины (табл. 2). После подсчета суммы баллов определяется вероятность развития иГИТ у данного пациента [20, 31]. Шкала позволяет планировать дальнейшую тактику лечения пациента с тромбоцитопенией и/или тромбозом.

Особенность тромбоцитопении при иГИТ состоит в том, что уровень Тр не опускается ниже 20×10^9/л, это связано с постоянным наличием интактных Тр в периферической крови. В отличие от того, что токсическое поражение Тр может приводить к полному отсутствию ($0–20\times10^9$/л) клеток в крови, поскольку в такой ситуации каждый Тр подвергается лизису. Этот критерий является направляю-

Таблица 2

Бальная шкала риска развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа (4Ts)

Параметр*	0 баллов	1 балл	2 балла
Thrombocytopenia (сопоставление наибольшего числа Тр пациента с достигнутым наименьшим значением на фоне лечения)	• СнижениеТр < 30% • Снижение Тр ниже 10×10^9/л	• Снижение Тр 30–50% • Снижение Тр до 10–19×10^9/л	• Снижение Тр >50% • Снижение Тр до 20–100×10^9/л
Timing	• ≤4 дней (без гепаринотерапии в анамнезе) • > 100 дней от начала гепаринотерапии	• ≤1 дня (пригепаринотерапии за последние 31–100 дней) • > 10 суток	• 5–10 сутки (от начала гепаринотерапии) • ≤1 дня (при гепаринотерапии за последние 30 дней)
Thrombosis	Нет	• Прогрессирующий или рецидивирующий тромбоз при терапевтических дозах антикоагулянтов • Кожная эритема • Подозрение на тромбоз	• Новый эпизод тромбоза (венозный/артериальный) • Некроз кожи в области введения гепарина • Системная анафилактоидная реакция после болюсного введения гепарина • Кровоизлияние в надпочечники
oTher	Установлена другая причина: • 72 ч после операции • Верифицированный сепсис • Химиотерапия или изотопная терапия последние 20 дней • ДВС-синдром • Посттрансфузионная пурпура • Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура • Прием препаратов, вызывающих тромбоцитопению • Гиперчувствительность к НМГ	Возможно наличие других причин (подозрение на сепсис без верифицированного источника, АИК и др.)	Других причин для снижения уровня тромбоцитов не установлено

*Примечание: Thrombocytopenia – степень снижения количества Тр; Timing – время возникновения тромбоцитопении или тромбоза; Thrombosis – проявления тромбоза и другие осложнения; oTher – другие возможные причины тромбоцитопении. Вероятность развития иГИТ: 0–3 балла – низкая (<1%), 4–5 баллов – средняя (около 10–14%), ≥6 баллов – высокая (>50%).

щим при дифференцировке иГИТ от других заболеваний, например, ДВС-синдрома, токсического поражения Тр. Поэтому в шкале 4Ts представлены два критерия, характеризующие количественную оценку Тр при иГИТ: снижение количества клеток более 50% от исходного, но не ниже 20×10^9/л. Количество клеток менее 20×10^9/л должно ориентировать на поиск других причин. Однако при ассоциации иГИТ и ДВС-синдрома, чаще после тяжелых операций на сердце, возможно снижение Тр до 0 [5, 20].

Для верификации диагноза имеют значение и следующие моменты. Время манифестации — один из важнейших критериев постановки диагноза. Исходя из патогенетических механизмов развития иммунной формы ГИТ, клиническая картина заболевания развивается на 5–10 день от начала гепаринотерапии (среднее значение 4,51 дня). Циркуляция аутоантител сохраняется еще в течение 40–100 дней после манифестации тромбоза, и, если пациенту с иГИТ по какой-либо причине произведена повторная инфузия гепарина в этот период, то есть вероятность развития тромбоза в более короткие сроки (до 4 дней), чем при классическом течении иГИТ. В случаях, когда клиническая картина тромбоцитопении и тромбоза развилась менее чем за 1 день с момента введения гепарина без предшествующего анамнеза гепаринотерапии, то, скорее всего, имеет место спонтанная ГИТ или другие формы тромбоцитопении [26, 29, 30]. При повторной гепаринотерапии, предпринимаемой в сроки более 100 дней от первого курса лечения гепарином, синтез IgG происходит denovo (отсутствие иммунологической памяти). Это объясняет факт развития иГИТ у таких пациентов только через 4 дня от начала лечения [5, 20,29].

Одним из гематологических осложнений иГИТ является тромбоз, который, как правило, запускает диагностический поиск. Тромбоз может возникнуть в любом месте сосудистого русла: вены, артерии, капилляры. Раньше считалось, что иГИТ больше ассоциирована с артериальными тромбозами, что подтверждалось многочисленными тромбэкстракциями из артериального русла. Данное состояние называлось «синдром белого тромба». Сейчас доказано, что не менее грозные осложнения иГИТ сопряжены с тромбозом вен, с развитием гангрены нижних конечностей, тромбоза вен внутренних органов, головного мозга. Соотношение тромбоза вен и артерий составляет 4:1 [11, 20]. Тромбоз надпочечниковых вен может привести к необратимому поражению надпочечников (у 2–3% пациентов с иГИТ), что связано с необходимостью постоянного приема глюкокортикостероидов и других гормонов. Следует еще раз подчеркнуть необходимость определения числа Тр в динамике, с 3 дня от начала гепаринотерапии. В случае снижения числа Тр до 100×10^9/л и ниже, последующее назначение варфарина противопоказано, так как может вызвать тяжелые осложнения в виде гангрены конечностей [7, 22, 25].

Среди внегематологических проявлений иГИТ чаще других встречаются гепарин-индуцированные повреждения кожи, обусловленные микротромбозами капилляров. Они возникают, как правило, в области жировых отложений (живот, проксимальные отделы конечностей) и проявляются эритемой с последующим развитием геморрагий, схожих с варфариновым поражением кожи. Под действием гепарина возможно развитие острых системных реакций, возникающих в течение нескольких минут после инфузии и сопровождающихся лихорадкий, холодовой тахикардией, тахипноэ, стенокардитическими болями, коллапсом [26]. Еще одним внегематологическим проявлением является гепаринорезистентность. Патогенез этого состояния, вероятно, связан со снижением активности гепарина в отношении антитромбина III в условиях образования комплекса ТФ4–Г. Таким пациентам требуются более высокие дозы гепарина, динамическое наблюдение и мониторинг значений АЧТВ [4].

Категория «o**T**her» включает в себя другие возможные причины тромбоцитопении. Наличие таких состояний может объясняется антигенной мимикрией (спонтанная ГИТ) или позволяет исключить диагноз ГИТ II типа [20].

Несмотря на значительное снижение количества Тр, кровотечения при иГИТ крайне редки. Описаны случаи кровоизлияния в надпочечники и вещество головного мозга. При появлении выраженных геморрагических осложнений необходимо исключить другие состояния: подавление гемопоэза, повышенное разрушение Тр (токсическое, радиационное, онкологическое), повышенное потребление Тр (ДВС-синдром, массивное послеоперационное кровотечение), идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура [4].

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ВТОРОГО ТИПА

Лабораторная диагностика используется не только для подтверждения диагноза иГИТ — после манифестации клинических проявлений, но и для предупреждения фатальных последствий при высоком риске иГИТ, вычисленном по шкале 4Ts. На данный момент в лабораторной диагностике ГИТ имеются два направления исследований: иммунологические тесты (определение титра антител) и функциональные тесты (определение степени активации Тр). Каждый из этих методов представляет собой определенное звено патогенеза ГИТ: антигенные тесты подтверждают иммунный характер заболевания, а функциональные — тромботические осложнения.

Тест агрегации тромбоцитов гепарином — HIPA (Heparin Induced Platelet Activation Assay), проводится в присутствии нормальных Тр донора, плазмы пациента и терапевтических количеств гепарина. Производится подсчет Тр, подвергшихся аггрегации в данных условиях. Чувствительность метода составляет 85%, специфичность не превышает 50% [4, 27, 31].

Большей специфичностью обладает тест высвобождения серотонина — SRA (Serotonin Release Assay) — более 95%, чувствительность — более 95%. На данный момент SRA является «золотым стандартом» диагностики иГИТ. Однако, для выполнения этого теста требуется использование радиоактивных веществ. Меченый углеродом (^{14}C) серотонин высвобождается при активации Тр донора в сыворотке пациента при взаимодействии с гепарином [17, 23, 31]. Проведение этого исследования ограничено в связи с необходимостью использования специфических реактивов и проводится лишь в некоторых специальных лабораториях.

Разрабатываются и другие высокотехнологичные методы исследований при иГИТ, которые пока не нашли широкого применения в клинической практике. Среди них: анализ генерации тромбоцитарных микрочастиц — PMPGA (Platelet Microparticle Generation Assay), чувствительность и специфичность PMPGA достигли 88,9% и 100,0% соответственно [13]. Одним из современных автоматизированных методов подсчета, активированных Тр является импедансная агрегометрия (ИА), чувствительность и специфичность составляют более 90% [12, 19, 31].

Несмотря на то, что функциональные методы диагностики обладают действительно высокой специфичностью (более 85%), чувствительность тестов не всегда отвечает современным требованиям диагностики. Функциональные исследования являются трудоемкими, дорогостоящими и сложно выполнимыми. В рутинной практике чаще используются иммунологические исследования, цель которых — зафиксировать и произвести подсчет титра антител. Одним из наиболее распространенных методов является ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assays), основанный на иммуноферментном анализе. Метод направлен на детекцию антител IgG, а также IgA и IgM. Высокая чувствительность (до 99%) этого метода ограничивается низкой специфичностью, поскольку при его выполнении происходит распознавание и других классов Ig. При использовании ELISA отрицательный результат в превалирующем большинстве случаев исключает диагноз иГИТ, ложноположительный результат требует подтверждения другими методами [17, 18].

Недавние исследования показали, что иммунологические тесты, направленные на поиск анти-ТФ4–Г антител у пациента с количеством баллов по шкале 4Ts более 6, дают положительный результат в 83–95% случаев, что исключает необходимость проведения функциональных тестов. Для пациентов со «средним» риском (4–5 баллов) отрицательный иммунологический анализ практически исключает возможность развития иГИТ. Однако положительный результат для группы со «средним» значением риска по шкале 4Ts увеличивает вероятность развития данной патологии от 40 до 64%. Эта категория пациентов требует проведения дополнительных функциональных тестов для исключения иГИТ [5, 14].

Таким образом, диагностический подход к пациентам с иГИТ должен быть комплексным. Для подтверждения диагноза у всех пациентов с высоким риском по шкале 4Ts целесообразно определять уровень IgG, а при необходимости проводить дополнительные исследования.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ВТОРОГО ТИПА

Если возникает подозрение на развитие иГИТ, для предупреждения развития осложнений необходимо исключить все препараты гепарина — как нефракционированного гепарина,

так и низкомолекулярного. Для достижения антикоагулянтного эффекта целесообразно назначение других антикоагулянтных препаратов. В США преимущество отдается внутривенным прямым ингибиторам тромбина (лепирудин, агатробан, бивалерудин, дабигатран).

В американских рекомендациях по диагностике и лечению ГИТ II типа препаратом выбора является аргатробан. Это синтетический прямой ингибитор тромбина, при использовании которого отмечено достоверное снижение частоты летальных исходов, ампутации конечности и тромбозов у пациентов с иГИТ. В отличие от других препаратов этой группы, лечение необходимо проводить под контролем МНО (рекомендованные значения 2,0–3,0) [1, 5, 17].

Использование варфарина у таких пациентов на фоне снижения уровня Тр сопряжено с очень высоким риском осложнений, в частности, некрозом кожи и гангрены конечности [22]. Назначение варфарина возможно, но только при восстановлении уровня Тр до исходного. Если до момента постановки диагноза иГИТ пациент принимал варфарин, то необходима немедленная отмена препарата и даже внутривенное введение витамина К.

Длительность назначения антикоагулянтной терапии зависит от наличия тромботических осложнений. При иГИТ без тромбозов антикоагулянты назначаются на 4 недели, при наличии тромботических осложнений — на 3 месяца и более. Особое внимание следует уделить пациентам, у которых в анамнезе уже была ГИТ, подтвержденная иммунологически. Таким пациентам рекомендуется использование альтернативных антикоагулянтов. Применение гепаринов в специальных ситуациях возможно лишь через 100 дней от предыдущего эпизода гепаринотерапии и при отрицательных иммунологических тестах [5, 31].

Несмотря на низкий уровень Тр, кровотечения не характерны для ГИТ II типа. Переливание тромбоцитарной массы противопоказано, поскольку может спровоцировать тромбозы. При массивном, например, послеоперационном кровотечении, переливание крови возможно только по жизненным показаниям [31].

Профилактика гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа

Пациенты, у которых имеется тяжелая форма иГИТ в анамнезе, требуют особого внимания. В таких случаях не следует использовать препараты гепарина и предпочтительно назначение прямых ингибиторов тромбина. Имеются единичные сообщения об использовании искусственных антител против комплекса ТФ4–Г–IgG. Были получены хорошие результаты, что особенно важно в условиях ургентной кардиохирургии. Пациентам с подтвержденными лабораторно антителами к комплексу ТФ4–Г в предоперационном периоде проводилось внутривенное введение синтезированных IgG, а затем назначался гепарин по показаниям. Отмечено, что на фоне применения гепарина не происходило выраженной тромбоцитопении, а антикоагулянтные свойства гепарина сохранялись в полном объеме. Данный метод требует доработки и проведения масштабных клинических исследований по оценке безопасности и эффективности. При этом обнаруживаются обнадеживающие перспективы биологической терапии иммунной формы ГИТ [15, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В современных условиях гепарин-индуцированная тромбоцитопения не является редким явлением. Частота развития данного состояния у пациентов хирургического профиля составляет до 5%, у терапевтических больных — до 3%.
2. У пациентов, получающих нефракционированный гепарин, должна проводиться динамическая оценка уровня тромбоцитов на 5-й и ближайшие дни после начала гепаринотерапии для исключения развития иммунной формы гепарин-индуцированной тромбоцитопении. При снижении количества тромбоцитов более 50% (но не ниже 20×10^9/л) необходима немедленная отмена гепарина.
3. После отмены гепарина назначают альтернативные антикоагулянтные препараты (прямые ингибиторы тромбина). Перевод пациента на варфарин возможен только после восстановления исходного уровня тромбоцитов.
4. При неосложненной иммунной гепарин-индуцированной тромбоцитопении терапия антикоагулянтами должна продолжаться в течение 1 месяца, если имеют место тромботические осложнения, то терапия продлевается на срок до 3–6 месяцев.
5. Диагноз гепарин-индуцированной тромбоцитопении в первую очередь является клинико-лабораторным диагнозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлова З.Д., Черепанова В.В., Михайлова Ю.В. Тромбоцитопении в практике кардиолога. Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. 2017; 4 (15): 53–60.
2. НевзороваТ.А., Мордаханова Э.Р., Андрианова И.А., Литвинов Р.И. Активация и апоптоз тромбоцитов под действием патогенных иммунных комплексов, содержащих тромбоцитарный фактор 4. Гены и клетки. 2015; 10 (4): 47–53.
3. Низкомолекулярные гепарины: оригинальные препараты и их биоаналоги — выбор в клинической практике. Семинар. Атеротромбоз. 2017; 2: 142–51.
4. Пирогов А.Л. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения при сердечно-сосудистых вмешательствах. Механизмы развития, диагностики и методы коррекции. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014; 4: 95–103.
5. Arepally G.M. Heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2017: 129 (21): 2864–72.
6. Brieger D.B., Mak K.H., Kottke-Marchant K., Topol E.J. Heparin-induced thrombocytopenia. Journal of the American College of Cardiology. 1998; 31 (7): 1449-59.
7. Hong A.P., Cook D.J., Sigouin C.S., Warkentin T.E. Central venous catheters and upper-extremity deep-vein thrombosis complicating immune heparin-induced thrombocytopenia. Blood.2003; 101 (8): 3049–51.
8. Karnes J.H. Pharmacogenetics to prevent heparin-induced thrombocytopenia: what do we know? Pharmacogenomics. 2018;19(18):1413–22. DOI: 10.2217/pgs-2018–0147.
9. Lee G.M., Arepally G.M. Heparin-induced thrombocytopenia. Hematology American Society of Hematology. The Education Program. 2013;2013:668–74. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.668.
10. Linkins L.A., Dans A.L., Moores L.K.,Bona R., Davidson B.L., Schulman S., Crowther M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012; 141 (2): e495S-e530S.DOI: 10.1378/chest.11–2303.
11. Martel N., Lee J., Wells P.S. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. Blood. 2005; 106 (8): 2710–15.
12. Morel-Kopp M.C.,Tan C.W., Brighton T.A., McRae S., Baker R., Tran H., Mollee P., Kershaw G., Joseph J., Ward C. Validation of whole blood impedance aggregometry as a new diagnostic tool for HIT. Thrombosis and haemostasis. 2012;107(3):575–83. DOI: 10.1160/TH11–09–0631.
13. Mullier F., Minet V., Bailly N., Devalet B., Douxfils J., Chatelain C., Elalamy I., Dogné J.M., Chatelain B. Platelet microparticle generation assay: a valuable test for immune heparin-induced thrombocytopenia diagnosis. Thrombosis Research.2014;133(6):1068–73. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.12.009.
14. Nellen V, Sulzer I, Barizzi G, Lammle B, Alberio L. Rapid exclusion or confirmation of heparin-induced thrombocytopenia: a single-center experience with 1,291 patients. Haematologica. 2012;97(1):89–97. DOI: 10.3324/haematol.2011.048074.
15. Padmanabhan A., Jones C.G., Pechauer S.M., Curtis B.R., Bougie D.W., Irani M.S., Bryant B.J., Alperin J.B., Deloughery T.G., Mulvey K.P., Dhakal B., Wen R., Wang D., Aster R.H. IVIg for treatment of severe refractory heparin-induced thrombocytopenia. Chest. 2017;152(3): 478–85. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.050.
16. Rollin J., Pouplard C., Gruel Y. Risk factors for heparin-induced thrombocytopenia: focus on Fcγ receptors. Thrombosis and haemostasis.2016; 116 (11): 799–805.
17. 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. Journal of the American College of Cardiology. 2016; 67 (21): 2519–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.073.
18. Selleng S., Malowsky B., Itterman T., Bagemühl J., Wessel A., Wollert H.G., Warkentin T.E., Greinacher A. Incidence and clinical relevance of anti-platelet factor 4/heparin antibodies before cardiac surgery. American Heart Journal. 2010;160 (2):362–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.05.026.
19. Toth O.,Calatzis A., Penz S., Losonczy H.,Siess W. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. Thrombosis and haemostasis. 2006; 96(6): 781–8.
20. Warkentin T.E. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia. Thrombosis and haemostasis. 2016; 116 (5): 813–22.
21. Warkentin T.E. History of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin T.E., Greinacher A., eds. Heparin-Induced Thrombocytopenia. 5th edn. Boca Raton, FL: CRC Press; 2013: 1–23.
22. Warkentin T.E. Ischaemic limb gangrene with pulses. The New England Journal of Medicine.2015;373(7):642–55. DOI: 10.1056/NEJMra1316259.
23. Warkentin T.E., Arnold D.M., Nazi I., Kelton J.G. The platelet serotonin-release assay. American Journal of Hematology. 2015;90(6):564–72. DOI: 10.1002/ajh.24006.
24. Warkentin T.E., Climans T.H., Morin P.A. Intravenous immune globulin to prevent heparin-induced thrombocytopenia. New England Journal of Medicine. 2018;378(19):1845–8. DOI: 10.1056/NEJMc1801799.
25. Warkentin T.E., Elavathil L.J., Hayward C.P., Johnston M.A., Russett J.I., Kelton J.G. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced

thrombocytopenia. Annals of Internal Medicine. 1997; 127 (9): 804–12.
26. Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced anaphylactic and anaphylactoid reactions: two distinct but overlapping syndromes. Expert Opinion on Drug Safety. 2009; 8 (2): 129–44.DOI: 10.1517/14740330902778180.
27. Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004. 126 (3): 311S-337S.
28. Warkentin T.E., Kelton J.G. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. The American journal of medicine. 1996; 101 (5): 502–7.
29. Warkentin T.E., Kelton J.G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. The New England Journal of Medicine. 2001; 344 (17): 1286–92.
30. Warkentin T.E., Sheppard J.A., Sigouin C.S., Kohlmann T.,Eichler P., Greinacher A. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2006; 108 (9): 2937–41.
31. WatsonH., DavidsonS., KeelingD. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-inducedthrombocytopenia.Britishjournal of hematology. 2012;159(5):528–40. DOI: 10.1111/bjh.12059.
32. Weitz J.I. Heparan sulfate: Antithrombotic or not? The Journal of clinical investigation. 2003;111(7): 952–4. DOI: 10.1172/JCI200318234.

REFERENCES

1. Mikhaylova Z.D., Cherepanova V.V., Mikhaylova Yu.V. Trombotsitopenii v praktikekardiologa [Thrombocytopenia in the practice of a cardiologist]. Kardiologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie. 2017; 4 (15): 53–60. (in Russian).
2. Nevzorova T.A., Mordakhanova E.R., Andrianova I.A., Litvinov R.I. Aktivatsiya i apoptoz trombotsitov pod deystviem patogennykh immunnykhkompleksov, soderzhashchikh trombotsitarnyy faktor 4 [Activation and apoptosis of platelets under the influence of pathogenic immune complexes containing platelet factor 4]. Genyikletki. 2015; 10 (4): 47–53.(in Russian).
3. Nizkomolekulyarnyegepariny: original'nye preparaty i ikh bioanalogi — vybor v klinicheskoy praktike. Seminar [Low molecular weight heparins: original drugs and their bioanalogs — the choice in clinical practice. Seminar]. Aterotromboz. 2017; 2: 142–51.(in Russian).
4. Pirogov A.L. Geparin-indutsirovannayatrombotsitopeniyapriserdechno-sosudistykhvmeshatel'stvakh. Mekhanizm yrazvitiya, diagnostiki i metody korrektsii [Heparin-induced thrombocytopenia in cardiovascular interventions. Mechanisms of development, diagnosis and correction methods]. Kompleksnye problem serdechno-sosudistykh zabolevaniy. 2014; 4: 95–103.(in Russian).
5. Arepally G.M. Heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2017: 129 (21): 2864–72.
6. Brieger D.B., Mak K.H., Kottke-Marchant K., Topol E.J. Heparin-induced thrombocytopenia. Journal of the American College of Cardiology. 1998; 31 (7): 1449–59.
7. Hong A.P., Cook D.J., Sigouin C.S., Warkentin T.E. Central venous catheters and upper-extremity deep-vein thrombosis complicating immune heparin-induced thrombocytopenia. Blood.2003; 101 (8): 3049–51.
8. Karnes J.H. Pharmacogenetics to prevent heparin-induced thrombocytopenia: what do we know? Pharmacogenomics. 2018;19(18):1413–22. DOI: 10.2217/pgs-2018–0147.
9. Lee G.M., Arepally G.M. Heparin-induced thrombocytopenia. Hematology American Society of Hematology. The Education Program. 2013;2013:668–74. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.668.
10. Linkins L.A., Dans A.L., Moores L.K.,Bona R., Davidson B.L., Schulman S., Crowther M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012; 141 (2): e495S-e530S.DOI: 10.1378/chest.11–2303.
11. Martel N., Lee J., Wells P.S. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. Blood. 2005; 106 (8): 2710–15.
12. Morel-Kopp M.C.,Tan C.W., Brighton T.A., McRae S., Baker R., Tran H., Mollee P., Kershaw G., Joseph J., Ward C. Validation of whole blood impedance aggregometry as a new diagnostic tool for HIT. Thrombosis and haemostasis. 2012;107(3):575–83. DOI: 10.1160/TH11–09–0631.
13. Mullier F., Minet V., Bailly N., Devalet B., Douxfils J., Chatelain C., Elalamy I., Dogné J.M., Chatelain B. Platelet microparticle generation assay: a valuable test for immune heparin-induced thrombocytopenia diagnosis. Thrombosis Research.2014;133(6):1068–73. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.12.009.
14. Nellen V, Sulzer I, Barizzi G, Lammle B, Alberio L. Rapid exclusion or confirmation of heparin-induced thrombocytopenia: a single-center experience with 1,291 patients. Haematologica. 2012;97(1):89–97. DOI: 10.3324/haematol.2011.048074.
15. Padmanabhan A., Jones C.G., Pechauer S.M., Curtis B.R., Bougie D.W., Irani M.S., Bryant B.J., Alperin J.B., Deloughery T.G., Mulvey K.P., Dhakal B., Wen R., Wang D., Aster R.H. IVIg for treatment of severe refractory heparin-induced thrombocytopenia. Chest. 2017;152(3): 478–85. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.050.
16. Rollin J., Pouplard C., Gruel Y. Risk factors for heparin-induced thrombocytopenia: focus on Fcγ receptors. Thrombosis and haemostasis.2016; 116 (11): 799–805.

17. Salter B.S., Weiner M.M., Trinh M.A., Heller J., Evans A.S., Adams D.H., Fischer G.W. Heparin-induced thrombocytopenia: acomprehensive clinical review. Journal of the American College of Cardiology. 2016; 67 (21): 2519–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.073.
18. Selleng S., Malowsky B., Itterman T., Bagemühl J., Wessel A., Wollert H.G., Warkentin T.E., Greinacher A. Incidence and clinical relevance of anti-platelet factor 4/heparin antibodies before cardiac surgery. American Heart Journal. 2010;160 (2):362–9.DOI: 10.1016/j.ahj.2010.05.026.
19. Toth O.,Calatzis A., Penz S., Losonczy H.,Siess W. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. Thrombosis and haemostasis. 2006;96(6):781–8.
20. Warkentin T.E. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia. Thrombosis and haemostasis. 2016; 116 (5): 813–22.
21. Warkentin T.E. History of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin T.E., Greinacher A., eds. Heparin-Induced Thrombocytopenia. 5th edn. Boca Raton, FL: CRC Press; 2013: 1–23.
22. Warkentin T.E. Ischaemic limb gangrene with pulses. The New England Journal of Medicine.2015;373(7):642–55. DOI: 10.1056/NEJMra1316259.
23. Warkentin T.E., Arnold D.M., Nazi I., Kelton J.G. The platelet serotonin-release assay. American Journal of Hematology. 2015;90(6):564–72. DOI: 10.1002/ajh.24006.
24. Warkentin T.E., Climans T.H., Morin P.A. Intravenous immune globulin to prevent heparin-induced thrombocytopenia. New England Journal of Medicine. 2018;378(19):1845–8. DOI: 10.1056/NEJMc1801799.
25. Warkentin T.E., Elavathil L.J., Hayward C.P., Johnston M.A., Russett J.I., Kelton J.G. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. Annals of Internal Medicine. 1997; 127 (9): 804–12.
26. Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced anaphylactic and anaphylactoid reactions: two distinct but overlapping syndromes. Expert Opinion on Drug Safety. 2009; 8 (2): 129–44.DOI: 10.1517/14740330902778180.
27. Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004. 126 (3): 311S-337S.
28. Warkentin T.E., Kelton J.G. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. The American journal of medicine. 1996; 101 (5): 502–7.
29. Warkentin T.E., Kelton J.G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. The New England Journal of Medicine. 2001; 344 (17): 1286–92.
30. Warkentin T.E., Sheppard J.A., Sigouin C.S., Kohlmann T.,Eichler P., Greinacher A. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2006; 108 (9): 2937–41.
31. WatsonH., DavidsonS., KeelingD. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. British journal of hematology. 2012;159(5):528–40. DOI: 10.1111/bjh.12059.
32. Weitz J.I. Heparan sulfate: Antithrombotic or not? The Journal of clinical investigation. 2003;111(7): 952–4. DOI: 10.1172/JCI200318234.