

10.21518/2079-701X-2017-20-14-19

Н.Ю. СЕМИГОЛОВСКИЙ^{1,2}, д.м.н., профессор, Т.В. ВАВИЛОВА³, д.м.н., профессор, В.А. КАЩЕНКО^{1,2}, д.м.н., С.Н. СЕМИГОЛОВСКИЙ², А.А. САПЕГИН¹, к.м.н.

¹ Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЕЕ ОЦЕНКИ

Анализ распространенности тромбоцитопении в многопрофильном стационаре, где лечится около 25 000 больных в год, показывает, что от 1,15 до 1,45% пациентов имеют опасное снижение тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Так, 40,2% из них (в среднем 127 человек в год) получают гепарин и могут потенциально рассматриваться как больные, подозрительные на гепарининдуцированную тромбоцитопению (ГИТ). Своевременное выявление таких пациентов, применение двух правил – 4Т и «100–5–100» – позволяет не пропустить больного с развитием ГИТ, вовремя перейти на альтернативные антикоагулянты и при необходимости прекратить промывание венозных катетеров раствором гепарина. Такая тактика позволяет уменьшить количество пациентов, получающих гепарин и имеющих тромбоцитопению ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, почти в 3 раза как в общебольничных, так и в реанимационных отделениях за 3 года использования указанной тактики.

Ключевые слова: тромбоцитопения, гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), лекарственная тромбоцитопения, гепарины, иммунодиагностика, тромбоз, оригинальное Правило экспресс-диагностики ГИТ «100-5-100».

N.Yu. SEMIGOLOVSKII¹, MD, Prof., T.V. VAVILOVA³, MD, Prof., V.A. KASHCHENKO^{1,2}, MD, S.N. SEMIGOLOVSKII², A.A. SAPEGIN¹, PhD in Medicine

¹ Sokolov' Hospital №122 of Federal Medical and Biological Agency

² Sankt-Petersburg State University

³ Almazov' National Medical Research Centre

THROMBOCYTOPENIA IN THE STRUCTURE OF HEMATOLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS OF A MULTIPROFILE HOSPITAL AND POSSIBLE WAYS TO OPTIMIZE ITS EVALUATION

Analysis of the prevalence of thrombocytopenia in a multidisciplinary hospital, where it is treated about 25,000 patients a year, shows that from 1.15% to 1.45% of patients have threat reduction platelets less than $100 \times 10^9/\text{L}$. 40.2% of them (on average, 127 people per year) receive heparin and can potentially be seen as patients that are suspected to heparin-induced thrombocytopenia (HIT). Timely identification of such patients, the use of two rules – 4T and «100–5–100» allows you not to miss the patient with the development of HIT, time to switch to alternative anticoagulants and, if necessary, to stop the flushing of venous catheters with heparin solution. This tactic allows to reduce the number of patients, receiving heparin and thrombocytopenia below $100 \times 10^9/\text{L}$, almost 3 times as took place among hospitalized and patients in intensive care units in 3 years of using the mentioned tactics.

Keywords: thrombocytopenia, heparin-induced thrombocytopenia (HIT), drug-induced thrombocytopenia, heparins, immunodiagnostics, thrombosis, the original «Rule» of HIT diagnostics «100-5-100».

Выраженная тромбоцитопения резко повышает госпитальную летальность, особенно у пациентов общехирургического, сосудистого, ортопедического и травматологического профилей. Причины тромбоцитопении у госпитализированных больных многочисленны. Некоторые из них носят временный характер или являются модифицируемыми, другие связаны с основным заболеванием или развиваются самостоятельно и независимо от болезни под действием внешних факторов (табл. 1).

В ряде случаев тромбоцитопения связана с приемом лекарственных препаратов, которых насчитывается более 100; они широко распространены в клинической практике – блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, абциксимаб, тирофибан, клопидогрел, хинидин, новокаинамид, триметоприм, амрилон, дипиридамол, препараты золота и платины, нестероидные противовоспалительные сред-

ства (включая аспирин и ибупрофен), ванкомицин, рифампицин, сульфаметоксазол, пенициллиновые и противосудорожные препараты (карбамазепин) [1, 5–7, 11, 14, 17, 31]. Механизм тромбоцитопении в ряде случаев может носить аутоиммунный характер и быть связанным с выработкой антитромбоцитарных аутоантител (класс IgG) в высоком титре [14].

Одной из причин развития лекарственной тромбоцитопении может выступать применение гепарина. Существует 2 типа тромбоцитопений, возникающих в ответ на введение гепаринов. Они различаются по механизмам развития, скорости падения уровня тромбоцитов, прогнозу и принципам лечения.

Первый тип – гепарин-ассоциированная неиммунная тромбоцитопения (ГАТ) – возникает у 10–30% больных в первые дни после введения первой дозы гепарина, сопровождается снижением количества тромбоцитов на

10–30%, носит транзиторный характер и не требует дополнительного лечения, кроме отмены препарата. Ее механизмом считают прямую активацию тромбоцитов через специфические рецепторы P2Y₁₂ и IIb/IIIa, что ведет к агрегации тромбоцитов. Тромбозы при этом виде развиваются редко.

Второй тип – гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – представляет собой иммуноспецифическую реакцию, связанную с образованием аутоантител к комплексу гепарина и 4-тромбоцитарного фактора (ТФ4). ГИТ возникает в течение 5 и более (до 15) суток у 1–5% пациентов, получающих нефракционированный гепарин (НФГ) и до 1% – у леченных низкомолекулярными гепаринами (НМГ), парадоксально сопровождаясь не кровотечением, а тромбозами, с резким падением уровня тромбоцитов (на 50% и более). Риск тромбоза при ГИТ варьирует от 35 до 50% [24]. У 5–10% больных ГИТ наблюдается снижение фибриногена, указывающее, в частности, на развитие диссеминированного внутрисосудистого свер-

тывания (ДВС) [30]. Венозные тромбозы преобладают над артериальными, особенно распространены тромбозы глубоких вен нижних конечностей и тромбозы легочной артерии. Нередки инсульты, острый инфаркт миокарда, тромбоз мезентериальных сосудов, позвоночной артерии, центральных катетеров и т.д. Задержка с диагностикой и отменой гепарина, введение тромбоконтратата, неназначение альтернативных антикоагулянтов ухудшают прогноз и повышают летальность [4, 9, 12, 13, 16, 20, 21, 23, 32].

Диагностика ГИТ затруднена. Правильный диагноз возможен только при совместной работе врачей клиники и лаборатории. Современные рекомендации предлагают использовать Шкалу 4Т предстесовой вероятности ГИТ [10, 34], которая предусматривает подсчет баллов по 4 критериям и 3 степеням, что в известной мере затрудняет ее использование. Так, для того чтобы оценить признак «Другие причины тромбоцитопении», надо располагать знаниями в разнообразных сферах медицины (от гематологии, акушерства и онкологии до токсикологии, гепатологии, инфекционных болезней и интенсивной тера-

пии). В разделе «Время манифестации» этой Шкалы имеется указание на рискованные сроки использования гепарина в пределах последних 30 дней от предыдущего введения, а не 100 дней, как это было установлено позже [35].

В обзоре литературы по ГИТ 2016 г. [24] авторы указывают, что это потенциально смертельное осложнение гепаринотерапии требует особой бдительности, причем нечеткости диагностики, как и понимания патогенеза ГИТ (*misdiagnosis of the syndrome, as well as misunderstanding of the disease process*), продолжают способствовать ее распространенности и связанной с ГИТ летальности. Дополнительные расходы на лечение 1 больного с ГИТ могут составить, по подсчетам немецких исследователей, до 0,5 млн рублей [26].

Проблемы связаны также и с трудностями лабораторных исследований. Существующие методы могут либо исключать ГИТ (исследования point-of-care из капиллярной крови и сыворотки, например, Stick-Expert компании Diagnostica Stago с удовлетворительной чувствительностью, специфичностью и отрицательным прогностическим значением), либо подтверждать наличие антител. В последнем случае используются дорогостоящие и технологически сложные лабораторные тесты, требующие специального оборудования и

Таблица 1. Основные причины тромбоцитопении (по [2, 15])

Патогенетические механизмы	Причины и клинические состояния, вызвавшие тромбоцитопению
1. гемодилюция	<ul style="list-style-type: none"> инфузия жидкостей переливание плазмы и эритроконцентратов
2. повышение потребления тромбоцитов	<ul style="list-style-type: none"> большие кровотечения сепсис, септический шок (бактериемия, грибковый сепсис) малярия (в эндемичных районах) острый синдром ДВС (травма, ожог, шок, инфекция, промиелоцитарная лейкемия, осложнения беременности (HELLP-синдром, эклампсия, эмболия околоплодными водами), гемофагоцитоз хронический ДВС (опухоль, большая аневризма аорты, большая гемангиома) гиперфибринолиз (цирроз печени, метастазы рака простаты/яичников) тромботические микроциркуляторные расстройства (тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром) экстракорпоральное кровообращение с большой экспозицией поверхности (гемофильтрация, экстракорпоральное легочное вспомогательное кровообращение) внутрисосудистые приспособления (внутриартериальное баллонная контрпульсация, искусственные желудочки сердца) тяжелая легочная эмболия/тромбоз
3. повышенное разрушение тромбоцитов	<ul style="list-style-type: none"> тяжелые инфекции (сепсис, геморрагическая лихорадка – вирус Денге, Зика, перекрестные антитела) лекарственная тромбоцитопения, включая гепарин-индуцированную аутоиммунная тромбоцитопения (аутоантитела к тромбоцитам) активная и пассивная посттрансфузионная пурпура (тромбоцитарные аллоантитела) идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
4. пониженное производство тромбоцитов	<ul style="list-style-type: none"> токсическое воздействие на костный мозг (интоксикация, лекарства) апластическая анемия, миелодисплазия и лейкемия тяжелые инфекции (бактериальные токсины) раковая инфильтрация костного мозга хронические болезни печени и хр. алкоголизм действие радиации отсроченное приживление после пересадки костного мозга
5. повышение секвестрации тромбоцитов	<ul style="list-style-type: none"> гипотермия гиперспленизм заболевания печени
6. псевдо-тромбоцитопения	<ul style="list-style-type: none"> сгустки в пробе крови, индуцированное ЭДТА ex vivo слипание (clumping) тромбоцитов

навыка персонала. Результат не может быть получен в экспресс-режиме, так как требует накопления проб биологического материала, ответ получается отсроченным. Наиболее доступным является количественное измерение суммарных антител к комплексу гепарин/тромбоцитарный фактор-4 (PF4-H) методом иммунотурбидиметрии (на аппарате ACL-TOP 700, реагенты IL Werfen, Испания).

Цель работы: изучить распространенность и вероятные причины тромбоцитопении в ходе анализа 3-летнего наблюдения за пациентами многопрофильного стационара для выбора оптимальной тактики диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели был проведен анализ результатов лабораторных исследований у пациентов многопрофильного стационара за 2013, 2014 и 2015 гг. с выявленной выраженной тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9/\text{л}$). Проведено ретроспективное изучение историй болезни этих пациентов. Диагнозы выставлялись на основании совокупности клинико-лабораторных и инструментальных данных в соответствии с нозологическим принципом. Были выделены 2 группы больных: 1-я

группа – пациенты, получавшие нефракционированный гепарин (НФГ) или низкомолекулярные гепарины (НМГ), 2-я группа – больные без гепаринотерапии. Рассмотрены также подгруппы больных хирургического и терапевтического профиля.

Для дополнительной оценки больных с тромбоцитопенией эмпирическим путем на основании анализа литературы и собственного опыта нами было сформулировано мнемоническое правило, названное «Правило 100–50–100», призванное дополнительно насторожить лечащих врачей и сотрудников лаборатории в плане риска развития ГИТ для принятия соответствующего клинического решения. «Правило» включает 3 оценочных значения: падение уровня тромбоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$ на 5-й день после начала терапии гепарином или в пределах 100 дней от его предшествующего использования. Указанные в «Правило» сроки приводятся в современной литературе по ГИТ и являются общепризнанными [33, 35].

У части больных предполагаемая ГИТ была подтверждена количественным иммунотестом с измерением суммарных антител к комплексу гепарин/тромбоцитарный фактор-4 (PF4-H) на аппарате ACL-TOP 700. Реагенты были предоставлены фирмой IL Werfen, Испания. Референсные пределы 0–1,0 МЕ/мл.

Таблица 2. Распределение больных с выраженной тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9/\text{л}$) по отделениям многопрофильного стационара в 2013/2014/2015 гг.

Профиль отделения	НФГ или НМГ	Без гепаринотерапии	Всего
Терапия			
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
<i>Итого:</i>	67/66/61 = 194	72/92/101 = 265	139/158/162 = 459
Хирургия			
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
<i>Итого:</i>	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

Примечание: НФГ – нефракционированный гепарин, НМГ – низкомолекулярные гепарины.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По итогам анализа указанного пула лабораторных данных тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$ выявлена в 5 018 образцах крови, полученных у 950 больных (367, 288 и 295 в 2013, 2014 и 2015 гг., соответственно), что составило 1,3% всех госпитализированных. В таблице 2 представлено распределение больных с выраженной тромбоцитопенией по профильным отделениям стационара.

Примерно две трети пациентов (59,8%) составили больные различных профилей, не получавшие гепарины (568 из 950). Возможные причины снижения количества тромбоцитов обсуждены ранее (табл. 1).

Более половины пациентов (53,3%) в выборке «негепариновых тромбоцитопений» лечились в отделениях хирургического профиля. Для них наиболее актуальными причинами могли быть гемодилюция и повышенное потребление тромбоцитов [6, 17, 19, 31]. Рейтинг хирургических отделений по количеству больных, не получавших гепарин, в порядке убывания выглядел так: хирургическое > урологическое > травматологическое > гинекологическое > оториноларингологиче-

ское > офтальмологическое > сосудистое. Описанное распределение во многом совпадает с литературными данными по выявлению тромбоцитопений у стационарных больных [17].

Менее половины пациентов хирургического профиля, не получавших гепарин, но имевших тромбоцитопению (40,2%), нуждались в наблюдении и лечении в отделении послеоперационной реанимации и интенсивной терапии.

Количество пациентов с «негепариновой» тромбоцитопенией в нехирургических отделениях составило 27,9% (72 + 92 + 101 в 2013, 2014 и 2015 гг., соответственно) от всех выявленных больных с тромбоцитопенией. Рейтинг по отделениям в порядке убывания выглядел так: онкологическое > терапевтическое > неврологическое > кардиологическое > дерматологическое. Наиболее вероятной и распространенной причиной был медикаментозный генез, в том числе у онкологических больных на фоне химиотерапии (количество таких больных в стационаре возросло с 2014 г.).

Среди 950 пациентов анализируемой нами когорты 382 (40,2%) получали гепарины, в связи с чем к анализу их клинических и лабораторных данных, наряду с общепринятой Шкалой 4Т, было применено «Правило 100–50–100». Использование такого подхода позволило существенно снизить ежегодное количество пациентов с выраженной тромбоцитопенией и подозрением на ГИТ.

Среди пациентов терапевтического профиля такой результат был получен в кардиологическом (34–18–17) и неврологическом (24–16–13) отделениях, однако количество тромбоцитопений возросло в онкологическом отделении (6–29–25), что можно объяснить увеличением потока химиотерапевтических больных. В целом по терапевтическим пациентам достигнута лишь тенденция к снижению количества лиц с выраженной тромбоцитопенией.

В большинстве хирургических отделений примененная диагностическая тактика привела к значительному снижению количества больных с выраженной тромбоцитопенией, получающих гепарин и имеющих опасность развития ГИТ (табл. 2).

Примечательно также, что если в 2013 г. соотношение хирургических и терапевтических больных с предполагаемой ГИТ составило почти 2 : 1 (122 против 67, что соответствует литературным описаниям [22]), то в 2015 г. это соотношение, по сути, «перевернулось» и составило примерно 1 : 3 (22 против 61).

По профилям отделений в порядке убывания суммарного количества наблюдений в 2013, 2014 и 2015 гг. больные с предполагаемой ГИТ распределились следующим образом: кардиохирургия > кардиологическое > онкологическое > неврологическое > травматология и ортопедия > сосудистое отделение > хирургическое > урологическое > терапия.

Значительная часть больных с опасностью развития ГИТ концентрировалась в реанимационных отделениях. Распределение пациентов по профилям отделений представлено в таблице 3. В целом их количество составило 202 человека, или 52,9% всех пациентов с выраженной

тромбоцитопенией, что соответствует литературным данным [17, 25]. За рубежом тромбоцитопения выявляется в отдельных госпиталях у 30–50% реанимационных больных, но менее 1% от их общего числа страдает подтвержденной ГИТ [25, 28, 36]. По мнению Warkentin T.E. (2015), наличием ГИТ можно объяснить всего 1% тромбоцитопений у реанимационных больных в Канаде [29]. Наша статистика несколько выше: 5 000 больных в год в указанных отделениях реанимации, то есть 15 000 за период наблюдения, из них 324 – с тромбоцитопенией менее $100 \times 10^9/\text{л}$, что составляет 2,16%, а доля лиц с тромбоцитопенией и получавших гепарин составляет 1,35%.

Вполне обоснованное подозрение на ГИТ у этих больных при использовании «Правила 100–5–100» (в дополнение к тем пациентам, на которых пало подозрение в связи с использованием Шкалы 4Т) заставляет врачей осознанно насторожиться и своевременно принять меры по предотвращению тромбозов: полный отказ от применения гепаринов, включая промывания катетеров; переход на альтернативные антикоагулянты (поначалу на Фондапаринукс [8, 18, 27], затем на варфарин или новые пероральные антикоагулянты при нарастании уровня тромбоцитов $>150 \times 10^9/\text{л}$), воздержание от использования тромбоконцентрата.

Применение указанной диагностической и лечебной тактики позволило снизить количество больных с выраженной тромбоцитопенией на фоне гепаринотерапии в реанимационных отделениях за 3 года почти в 3 раза – со 111 до 38 человек в год. Примечательно, что в этот же период времени количество пациентов с тромбоцитами менее $100 \times 10^9/\text{л}$, но не получавших гепарин, не изменилось.

Важно также, что дополнительное информирование врачей и внедрение «Правила 100–5–100» сопровождалось и снижением осложненных случаев тромбоцитопении, подозрительной на ГИТ, требовавших помещения в реанимационное отделение, в первый год – в 2 раза (39), а во второй – в 3 раза (26) по сравнению с исходным количеством (79).

Таблица 3. Распределение больных с выраженной тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9/\text{л}$) по реанимационным отделениям стационара в 2013/2014/2015 гг.

Профильные отделения	НФГ или НМГ	Без гепаринотерапии
Терапия		
кардиореанимационное	32/12/14 = 58	-/-/ = 0
Хирургия		
отделение общей реанимации	41/37/26 = 104	48/38/36 = 122
реанимация кардио-хирургического отделения	38/2/- = 40	-/-/ = 0
Итого:	111/51/38 = 202	48/38/36 = 122

Примечание: НФГ – нефракционированный гепарин, НМГ – низкомолекулярные гепарины

Таблица 4. Распределение больных с выраженной тромбоцитопенией по основной нозологии в 2013/2014/2015 гг.

Нозология	НФГ или НМГ*	Без гепарино-терапии	Всего
Нестабильная стенокардия	56/23/13	-/-/-	56/23/13
Острый инфаркт миокарда	14/6 /2	-/-/-	14/6/2
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, атеросклероз аорты	20/9/7	-/-/6	20/9/13
Пороки клапанов сердца	20/10/4	-/-/-	20/10/4
Тромбозмболия легочной артерии	16/10/9	-/-/-	16/10/9
Острое нарушение мозгового кровообращения	10/8/5	-/-/-	10/8/5
Фибрилляция предсердий	7/3/4	7/5/-	14/8/4
Травматологические нозологии	15/10/6	14/7/8	29/17/14
Урологические нозологии	15/4/5	19/10/15	34/14/20
Онкология	7/9/6	56/50/55	63/59/61
Сепсис	3/6/5	7/5/8	10/11/13
Гепатиты, циррозы печени	-/-/-	14/16/19	14/16/19
Кровотечения	-/-/-	32/43/69	32/43/69
Прочее	6/12/17	25/42/32	31/54/49
Итого:	189/110/83	178/178/212	365/288/295

В оценке случаев выраженной тромбоцитопении и ее возможной связи с применением гепарина важно учитывать и основное заболевание, на фоне которого снижается количество тромбоцитов. Анализ больных по нозологическим единицам может быть полезен в качестве дополнительного ориентира при рассмотрении причин возникновения подозрения на ГИТ. Результаты соответствующего анализа представлены в *таблице 4*.

По количеству пациентов на первом месте закономерным оказались острые коронарные больные с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда. В оценке тромботических осложнений на фоне тромбоцитопении (и вероятной ГИТ) необходимо учитывать участвовавшие

количество острых стент-тромбозов, что тоже необходимо рассматривать как тромботическое осложнение в рамках Шкалы 4Т [3].

Как видно, во многих группах в анализируемый период в динамике наблюдалось снижение числа больных с выраженной тромбоцитопенией на фоне гепаринотерапии. Исключение в этой позитивной тенденции составили пациенты онкологического профиля и септические больные, где более вероятна иная причина тромбоцитопении (по правилу 4Т) – основное заболевание или агрессивная терапия.

ВЫВОДЫ

Анализ распространенности тромбоцитопении в многопрофильном стационаре, где пролечивается около 25 000 больных в год, показывает, что от 1,15 до 1,45% пациентов имеют опасное снижение тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Так, 40,2% из них (в среднем 127 человек в год) получают гепарин и могут потенциально рассматриваться как больные, подозрительные на ГИТ. Своевременное выявление таких пациентов с использованием Шкалы 4Т и «Правила 100–5–100» позволяет не пропустить больного с развитием ГИТ, своевременно перейти на альтернативные антикоагулянты, исключить промывания венозных катетеров гепарином. Такая тактика дает возможность уменьшить количество пациентов, получающих гепарин и имеющих тромбоцитопению ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, – в нашем анализе почти в 3 раза как в общебольничных, так и в реанимационных отделениях за 3 года использования указанной тактики. Сохраняется потребность в своевременной доступной и быстрой диагностике ГИТ (исключающие и подтверждающие тесты) на основе современных лабораторных методов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Вагнер Д.О., Вербицкий В.Г., Шлык И.В., Курыгин Ал.А. Негативные последствия антисекреторной терапии и способы их предупреждения у пострадавших с обширными ожогами. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*, 2015, 174(3): 108-112.
2. Дуткевич И.Г., Сухомлина Е.Н., Селиванов Е.А. (2010). Основы клинической гемостазиологии. СПб.: ООО ИПК Коста, 2010. 144 с.
3. Енисеева Е.С., Власюк Т.П. Острый стент-тромбоз у больного с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. *Сибирский мед. журнал*, 2013, 5: 130-131.
4. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355(8): 809-817.
5. Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, Smith JW, et al. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus. Med. Rev.*, 2013, 27(3): 137-145.
6. Aster RH. Drug-induced immune cytopenias. *Toxicology*, 2005, 209: 149-153.
7. Bangia AN, Kamath N, Mohan V. Ranitidine-induced thrombocytopenia: a rare drug reaction. *Indian J. Pharmacol.*, 2011, 43: 76-77.
8. Barilla D, Martinelli GL, Cotroneo A, Romano A, Iacopino P. Thrombosis due to Heparin-induced Thrombocytopenia in Cardiac Surgery: is Fondaparinux an Effective Treatment? *J Cardiovasc Dis Diagn*, 2016, 4(3): 240-245.
9. Boshkov LK, Warkentin TE, Hayward CP, Andrew M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: clinical and laboratory studies. *Br J Haematol*, 1993, 84(2): 322-328.
10. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*, 2012, 120(20): 4160-4167.
11. Curtis BR. Drug-induced immune thrombocytopenia: incidence, clinical features, laboratory testing, and pathogenic mechanisms. *Immunohematology*, 2014, 30(2): 55-65.

12. Datta I, Ball CG, Rudmik L, et al. Complications related to deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: a systematic review of the literature. *J Trauma Manag Outcomes*, 2010, 4: 1-21.
13. Fabris F, Ahmad S, Cella G, Jeske WP, Walenga JM, Fareed J. Pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia. Clinical and diagnostic implications – a review. *Arch Pathol Lab Med*, 2000, 124(11): 1657-1666.
14. Gentilini G, Curtis BR, Aster RH. An antibody from a patient with ranitidine-induced thrombocytopenia recognizes a site on glycoprotein IX that is a favored target for drug-induced antibodies. *Blood*, 1998, 92(7): 2359-2365.
15. Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit Patient. *ASH Education Book*, 2010, 2010(1): 135-143.
16. Greinacher A, Warkentin ThE. Heparin-induced thrombocytopenia. New York, N.Y: Marcel Dekker. 2004: 106-107.
17. Jang I-K, Hursting MJ. Thrombocytopenia when heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*, 2005, 111: 2671-2683.
18. Kang M, Alahmadi M, Sawh S, Kovacs MJ, Lazo-Langner A. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. *Blood*, 2015, 125(6): 924-929.
19. Levi M. Platelets in sepsis. *Hematology*, 2005, 10(Supplement 1): 129-131.
20. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal*, 2012, 141: e495S-e530S.
21. Motokawa S, Torigoshi T, Maeda Y, et al. IgG-class anti-PF4/heparin antibodies and symptomatic DVT in orthopedic surgery patients receiving different anti-thromboembolic prophylaxis therapeutics. *BMC Musculoskelet Disord*, 2011, 12: 22-34.
22. 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): 349-354.
23. Pouplard C, May M-A, lochmann S, et al. Antibodies to Platelet Factor 4–Heparin After Cardiopulmonary Bypass in Patients Anticoagulated With Unfractionated Heparin or a Low-Molecular-Weight Heparin: Clinical Implications for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Circulation*, 1999, 99: 2530-2536.
24. Salter BS, Weiner MW, Trinh MA, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67: 2519-2532.
25. Selleng K, Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med*, 2007, 35: 1165-1176.
26. Wilke T, Tesch S, Scholz A, et al. The costs of heparin-induced thrombocytopenia: a patient-based cost of illness analysis. *J Thromb Haemost*, 2009, 7: 766-773.
27. Schindewolf M, Steindl J, Beyer-Westendorf J, et al. Frequent off-label use of fondaparinux in patients with suspected acute heparin-induced thrombocytopenia (HIT)-findings from the GerHIT multi-centre registry study. *Thrombosis research*, 2014, 134: 29-35.
28. Warkentin TE. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest*, 2005, 127: 35-45.
29. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost*, 2015, 41(1): 49-60.
30. Warkentin TE. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia. *Thromb Haemost*, 2016, 116(5): 813-822.
31. Warkentin TE, Aird WC, Rand JH. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome. *Hematology (Am Soc of Hematol Educ Program)*, 2003: 497-419.
32. Warkentin TE, Greinacher A. Management of heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol*, 2016, 5: 462-470.
33. Warkentin TE, Greinacher A. So, does low-molecular-weight heparin cause less heparin-induced thrombocytopenia than unfractionated heparin or not? *Chest*, 2007, 132(4): 1108-1110.
34. Warkentin TE, Heddle NM. Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Curr. Hematol. Rep.*, 2003, 2(2): 148-157.
35. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*, 2001, 344: 1286-1292.
36. Warkentin TE, Sheppard JA, Heels-Ansdell D et al. Heparin-induced thrombocytopenia in medical-surgical critical illness. *Chest*, 2013, 144(3): 848-858.



**МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА
С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru