Сугралиев А. Б.
Казахский Национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

Гепарининдуцированная тромбоцитопения

Широкое использование терапевтических доз гепарина для профилактики тромбозов у находящихся в критическом состоянии пациентов с COVID-19 во время пандемии привело к увеличению частоты развития кровотечений и гепарининдуцированной тромбоцитопении (ГИТ). Кроме того, внедрение в клиническую практику вакцины «AstraZeneca» и «Johnson&Johnson» против COVID-19 сопровождалось развитием редкого, но очень тяжелого нежелательного тромботического осложнения – вакциноиндуцированной иммунной тромботической тромбоцитопении (ВИТТ). Тромботические осложнения при ВИТТ оказались похожи на ГИТ как клинически, так и патофизиологически. ГИТ представляет собой потенциально смертельную иммуноопосредованную побочную лекарственную реакцию организма, в результате которой появляются антитела, активирующие тромбоциты в присутствии гепарина. Для ГИТ характерна высокая частота венозных и артериальных тромбозов, нередко с фатальными исходами. В настоящее время имеются четкие международные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ГИТ. В случае возникновения тромботических осложнений требуется применение негепариновых антикоагулянтов.

Ключевые слова Тромбоцитопения; тромбозы; гепарининдуцированная тромбоцитопения; шкала «4Ts»; COVID-19

Для цитирования Sugraliyev A.B. Heparin-Induced Thrombocytopenia. Kardiologiia. 2024;64(5):18–25. [Russian: Сугралиев А.Б. Гепарининдуцированная тромбоцитопения. Кардиология. 2024;64(5):18–25].

Автор для переписки Сугралиев Ахметжан Бегалиевич. E- mail: Asugraliyev@gmail.com

Гепарин широко используется для профилактики и лечения многих состояний в сердечно-сосудистой и ортопедической хирургии, во время инвазивных процедур, для лечения острого коронарного синдрома, венозной тромбоэмболии (ВТЭ), во время диализа и экстракорпорального кровообращения [1, 2]. Профилактика ВТЭ с помощью гепаринов является одним из основных компонентов терапии больных с инфекцией COVID-19 [3–5]. Первоначальные исследования указывали на чрезмерно высокий риск развития венозных тромбоэмболических осложнений у находящихся в критическом состоянии пациентов с COVID-19 [5, 6], и предполагалась возможная польза использования более высоких доз гепарина, что, несомненно, увеличивало бы риск развития гепарининдуцированной тромбоцитопении (ГИТ) [7]. Результаты международных исследований не продемонстрировали пользу применения терапевтической дозы нефракционированного гепарина (НФГ) или низкомолекулярного гепарина (НМГ) у находящихся в критическом состоянии пациентов с COVID-19, в то же время отражали увеличение числа случаев кровотечений и частоты развития ГИТ на фоне больших доз гепарина [8, 9].

В США 30% госпитализированных, т. е. около 12 млн пациентов в год, получают гепаринотерапию. ГИТ является частым видом индуцированной лекарственными препаратами тромбоцитопении среди госпитализированных пациентов с высоким протромботическим потенциалом и характеризуется появлением антител класса IgG к комплексам гепарина и тромбоцитарного фактора-4 (PF-4), который усиливает активность тромбоцитов, моноцитов и повреждение эндотелиальных клеток кровеносных сосудов с последующим образованием тромбозов с тяжелыми клиническими проявлениями и высокой смертностью [10, 11]. Важность проблемы ГИТ связана с тяжелыми последствиями, высокой смертностью и сложностями лечения пациентов с данным заболеванием. Нередко ГИТ остается нераспознанной, а заболевание – недиагностированным [12, 13]. Наш опыт показывает, что причинами недиагностированных случаев служат низкая осведомленность врачей о проблеме ГИТ и отсутствие лабораторных тестов для верификации диагноза повсеместно, так как анализы на ГИТ делаются лишь в лабораториях крупных больниц.

Типы гепарининдуцированной тромбоцитопении

По механизмам развития заболевания, скорости снижения количества тромбоцитов и подходам к лечению пациентов различают 2 основных типа ГИТ.

Тип I – гепаринассоциированная неиммунная тромбоцитопения. Возникает в результате прямого неиммунного взаимодействия гепарина с циркулирующими тромбоцитами с последующей их агрегацией. ГИТ I типа характеризуется кратковременным снижением количества тромбоцитов на 10–30% в течение первых 48–72 ч от начала использования гепарина. При этом наблюдается легкая и преходящая тромбоцитопения не ниже 100×10^9/л, которая не является клинически значимым событием и не требует специального лечения, кроме отмены гепарина, на фоне этого восстанавливается количество тромбоцитов в течение 4 дней. В некоторых случаях даже дальнейшее продолжение лечения гепарином не способствует дальнейшему снижению общего количества тромбоцитов. Тромботические осложнения при I типе ГИТ встречаются редко [14].

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2024;64(5). DOI: 10.18087/cardio.2024.5.n2186

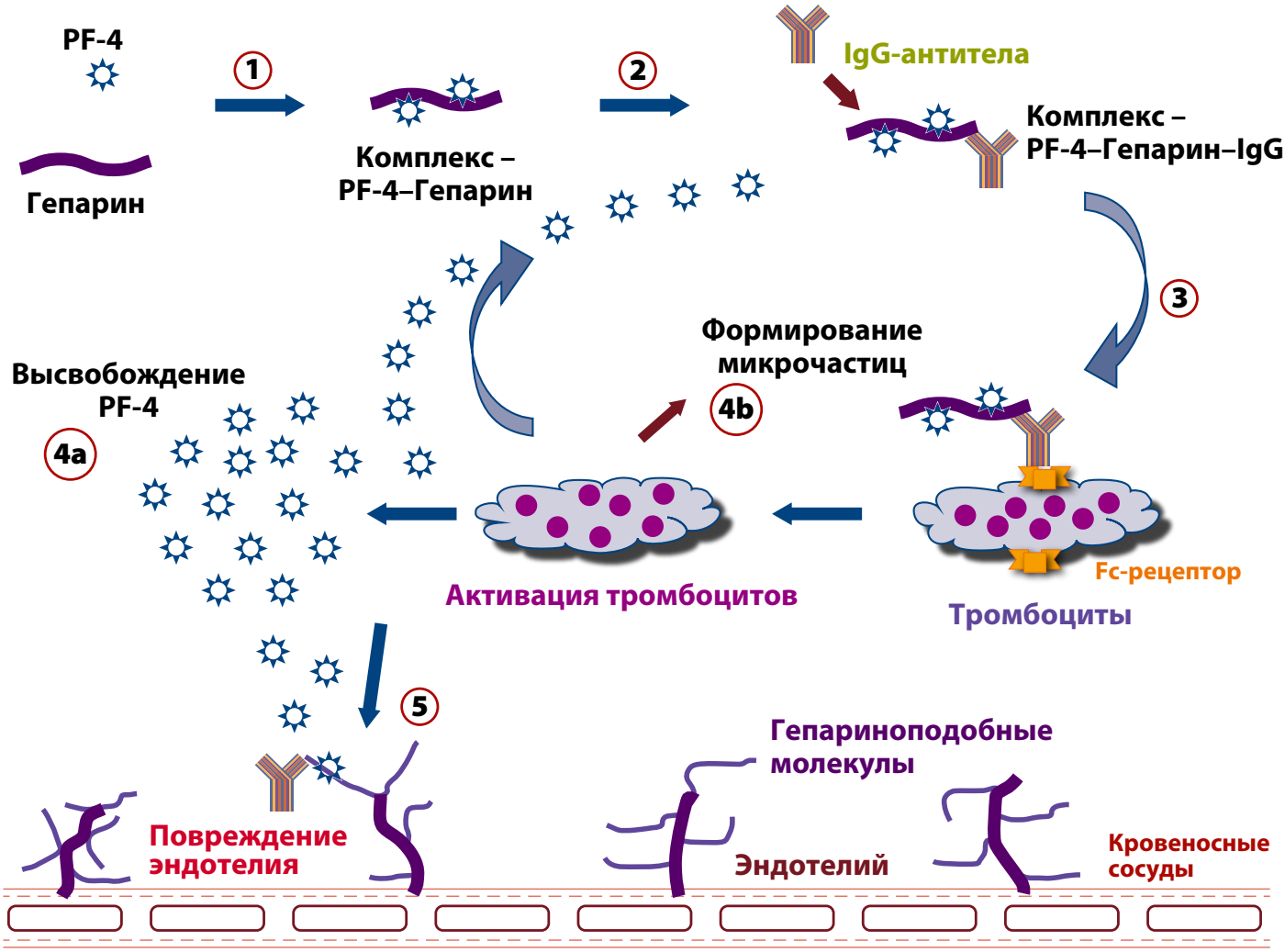
Для диагностики ГИТ I типа лабораторные исследования не требуются, и она не связана с повышенным риском тромбоза, тогда как ГИТ II типа является иммуноопосредованной и связана с риском тромбоза. Недавно было предложено заменить термин «ГИТ I типа» на термин «неиммунная ГИТ», тогда как ГИТ II типа назвать истинной ГИТ для избежания путаницы между двумя синдромами [15]. В данной статье термин «ГИТ» используется для описания только ГИТ II типа.

Тромбоцитопения II типа – ГИТ – является редкой иммуноспецифической реакцией, которая обычно развивается на 4–15-е сутки от начала терапии гепарином. Именно этот тип тромбоцитопении наиболее часто приводит к развитию тромботического синдрома. Диагноз ГИТ II типа с тромбозом устанавливается в случае, если у пациента с ГИТ имеются четкие клинические признаки артериального или венозного тромбоза [16].

Патофизиология гепарининдуцированной тромбоцитопении

Причиной развития ГИТ служит образование антител, которые активируют тромбоциты на фоне применения гепарина. При этом в качестве основного антигена выступает комплекс гепарина и PF-4 [17]. PF-4 — это небольшая, положительно заряженная молекула, которая содержится в альфа-гранулах тромбоцитов. Уровень сродства гепарина к PF-4 зависит от молекулярной массы, длины цепи и степени сульфатирования гепарина, что и объясняет различия по частоте развития ГИТ при применении разных типов гепаринов — свиного или бычьего происхождения [17]. При использовании НФГ образуются стабильные сверхбольшие (>670 кДа) комплексы, состоящие из нескольких тетрамеров PF-4, расположенных в решетке с несколькими молекулами НФГ [18]. Гораздо меньше таких комплексов образуется при исполь-

Рисунок 1. Патофизиология гепарининдуцированной тромбоцитопении



1 – гепарин связывается с тромбоцитарным фактором PF-4 и действует как иммунный комплекс; **2** – образование мультимолекулярных иммунных комплексов, состоящих из PF-4, гепарина и иммуноглобулина класса IgG; **3** – мультимолекулярный иммунный комплекс-PF-4-гепарин-IgG связывается с Fc-рецептором тромбоцитов и способствует их активации; **4** – активированные тромбоциты синтезируют дополнительные протромботические PF-4 факторы (**4a**) и микрочастицы (**4b**); **5** – образованный иммунный комплекс взаимодействует с эндотелиальными клетками и вызывает иммуноопосредованное повреждение эндотелия сосудов.

зовании НМГ, в то же время при использовании фондапаринукса (синтетического ингибитора Xa фактора) иммунные комплексы не образуются [19]. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более высоком риске развития ГИТ при использовании НФГ, реже при применении НМГ. Патофизиология развития ГИТ представлена на рис. 1 (адаптировано по [11]).

После связи с PF-4 молекула гепарина подвергается структурным изменениям и становится иммуногенной, что приводит к образованию антител в виде иммуноглобулина класса IgG к комплексу гепарина и PF-4 [17]. В результате этого образуется мультимолекулярный иммунный комплекс гепарин-PF-4-IgG, который активирует тромбоциты посредством его связи с рецептором FcγIIA, приводя к высвобождению протромботических микрочастиц тромбоцитов, развитию тромбоцитопении потребления [17]. Активированные тромбоциты увеличивают высвобождение PF-4, создавая порочный круг обратной связи, в результате которой очередное высвобождение PF-4 способствует дальнейшей активации тромбоцитов [12].

При этом ГИТ-антитела также могут распознавать PF-4, связанный с хондроитинсульфатом тромбоцитов. Эти антитела могут активировать тромбоциты даже в отсутствие гепарина, что объясняет развитие ГИТ с запоздалым началом, но с длительным сроком течения, при котором восстановление количества тромбоцитов занимает несколько недель. Кроме того, возможно развитие спонтанной ГИТ, которая клинически и серологически напоминает ГИТ, но развивается без непосредственного участия гепарина [12, 20]. При этом активация тромбоцитов приводит к высвобождению прокоагулянтных микрочастиц тромбоцитов, усиленному потреблению тромбоцитов с развитием тромбоцитопении. Тромботические микрочастицы, в свою очередь, способствуют избыточному образованию тромбина, приводящего к тромбообразованию. Образовавшиеся комплексы антиген–антитело после контакта с моноцитами способствуют продукции тканевого фактора, который вызывает антителоопосредованное повреждение эндотелия. При этом ускорение последних двух процессов может способствовать дальнейшей активации коагуляционного каскада и образованию тромбина, приводя к образованию венозных и артериальных тромбозов [12].

Распространенность гепарининдуцированной тромбоцитопении

У любого пациента, получающего гепарин любого происхождения, независимо от дозировки, способа применения, имеется риск образования ГИТ-антител, однако не у всех развиваются клинические проявления ГИТ [12]. Имеется большая разница между частотой обнаружения ГИТ-антител, образованием ГИТ-антител с тромбоцитопенией и обнаружением ГИТ-антител с тромботическими осложнениями. Установлено, что около 8% пациентов, получающих гепарин, подвержены риску образования ГИТ-антител [21], и только у 1–5% больных отмечается дальнейшее прогрессирование образования ГИТ-антител на фоне гепаринотерапии с развитием тромбоцитопении [17]. При этом у ⅓ пациентов будут развиваться венозные или артериальные тромбозы [22, 23]. Частота развития ГИТ при использовании бычьего гепарина выше, чем при применении свиного гепарина, чаще после инъекции НФГ в сравнении с НМГ, хотя следует подчеркнуть, что антитела, возникающие у пациентов, получавших НФГ, часто перекрестно реагируют с молекулой НМГ. Поэтому в США и Великобритании разрешены к использованию только гепарины свиного происхождения, в то время как использование бычьего гепарина запрещено в целях уменьшения риска развития ГИТ. Риск развития ГИТ зависит также от дозы применяемого гепарина. У пациентов, получающих гепарин, в зависимости от дозы НФГ риск развития ГИТ располагается в следующем порядке: кардиохирургические операции, при которых требуются искусственное кровообращение и экстракорпоральная мембранная оксигенация, ортопедические операции, которые требуют достаточно высокие дозы гепарина с целью профилактики, затем другие пациенты, которым необходимы относительно низкие профилактические дозы НФГ согласно уровню риска ВТЭ [11, 24, 25]. В ортопедической практике у пациентов, получавших гепарины подкожно с профилактической целью, частота развития ГИТ составила примерно 5% при применении НФГ и 0,5% при использовании НМГ. Высокая частота развития ГИТ у ортопедических пациентов связана с использованием более высоких профилактических доз гепарина в связи с более высоким риском ВТЭ [24–26]. Результаты больших эпидемиологических исследований продолжительностью 32–36 мес позволили предположить, что риск развития ГИТ составляет приблизительно 1,2% среди всех пациентов, получавших гепарин в течение более 4 дней[12, 14].

Таким образом, анализ зависимости ГИТ от применения различных гепаринов свидетельствует, что ГИТ чаще развивается при использовании бычьего гепарина и достаточно больших доз препарата в течение длительного периода времени, реже ГИТ развивается при использовании гепарина свиного происхождения, еще реже на фоне НМГ. В то же время отсутствие тромбоцитопении после многократного и продолжительного использования гепарина не исключает риска развития ГИТ, но тем не менее указывает на более низкий риск развития ГИТ.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2024;64(5). DOI: 10.18087/cardio.2024.5.n2186

Распространенность ГИТ при COVID-19

Тромбоцитопения встречается у 55% больных с COVID-19 [7]. Результаты мета-анализа показали, что тромбоцитопения чаще встречается у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 и служит важным предиктором смерти [27]. Международные руководства рекомендуют использование антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 в связи с высоким риском развития ВТЭ [3–5]. Наш клинический опыт показал, что на практике у пациентов с COVID-19 использовались большие дозы гепаринов с целью профилактики ВТЭ даже в отсутствие тромботических осложнений, что, возможно, увеличило риск развития ГИТ, добавив дополнительные условия для тромботических осложнений. К сожалению, такие данные не публикуются в литературе. В ноябре 2021 г. был опубликован мета-анализ 7 исследований по частоте развития ГИТ у пациентов с COVID-19 с участием 5849 пациентов. Результаты мета-анализа показали 0,8% объединенную частоту развития ГИТ при COVID-19 (95% доверительный интервал – ДИ 0,2–3,2; I^2=89%). При этом в группе пациентов, получавших терапевтические дозы, частота развития ГИТ составила 1,2% (95% ДИ 0,3–3,9; I^2=65%) в сравнении с 0,1% (95% ДИ 0,0–0,4; I^2=0%) в группе больных, получавших профилактическую дозу гепарина. Объединенная частота развития ГИТ у пациентов с критическими формами COVID-19 была выше (2,2%; 95% ДИ 0,6–8,3%; I^2=72,5%), чем у больных со стабильным течением заболевания (0,1%; 95% ДИ 0,0–0,4; I^2=50%) [27].

Таким образом, частота возникновения ГИТ при COVID-19 сопоставима с частотой развития ГИТ у больных без COVID-19, однако при применении терапевтических доз антикоагулянтов у пациентов с тяжелыми и критическими формами COVID-19 частота развития ГИТ более высокая.

Внедрение в клиническую практику векторных вакцин в связи с пандемией COVID-19 вызывает обеспокоенность в связи с развитием редкого, но очень серьезного нежелательного побочного эффекта в виде тромботических осложнений с необычной локализацией тромбоза в церебральных венозных синусах и абдоминальных сосудах. Этот редкий синдром называется вакциноиндуцированной иммунной тромботической тромбоцитопенией (ВИТТ), в развитии которого важную роль играет тромбоцитарный фактор PF-4, как при ГИТ, однако место гепарина в развитии иммунопатологического процесса при ВИТТ занимают компоненты вакцины, чаще аденовирусной векторной технологии. Некоторые клинические и лабораторные проявления ВИТТ имеют сходства с теми проявлениями, которые наблюдаются у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19, а также у больных с иммунной ГИТ [28–32]. Большинство случаев заболеваемости ВИТТ отмечается после применения аденовирусных вакцин «AstraZeneca» и «Johnson&Johnson» [28, 29]. Выявлены единичные случаи ВИТТ после мРНК-вакцины от «Pfizer-BioNTech». Данные по другим вакцинам, которые производятся по аналогичной технологии, например Sputnik V и CanSino Biologics, пока отсутствуют. В то же время в рамках III фазы клинических исследований имеются данные о тромботических осложнениях, включая единичные случаи развития тромбоза глубоких вен и инсульта после вакцинации Sputnik V [31]. В своей практике мы наблюдали 2 случая тромбоцитопении и тромбоза воротной вены после вакцинации Sputnik V у пациентов с сопутствующими заболеваниям, что описано в обзорной статье, посвященной диагностике и лечению ВИТТ. На тот момент мы не связывали развитие тромботических состояний с проведением вакцинации Sputnik V [32].

Таким образом, тромботические осложнения при ВИТТ похожи на ГИТ как клинически, так и патофизиологически, однако при ВИТТ развитие патологического процесса происходит без непосредственного участия гепарина.

Влияние пола, возраста и этнической принадлежности на развитие гепарининдуцированной тромбоцитопении

Установлено, что у мужчин и лиц европеоидной расы с ГИТ отмечается меньший риск развития тромботических осложнений по сравнению с женщинами и представителями неевропеоидной расы [33]. У женщин с ГИТ и тромботическими осложнениями независимо от расы почти в 2 раза чаще развиваются повторные тромботические осложнения [33]. При этом клиническая картина ГИТ протекает очень агрессивно у женщин, получавших НФГ, с высокой частотой развития тромботических инсультов на фоне ГИТ [34], что также подтверждалось и нашими наблюдениями в течение последних лет. Кроме того, наличие злокачественного новообразования у пациенток сопровождается плохим прогнозом ГИТ [35]. В то же время не выявлено связи между полом и риском развития ГИТ у пациентов, получавших НМГ [34]. Поэтому использование НМГ с целью профилактики ВТЭ может иметь наибольшую абсолютную пользу у женщин для предупреждения ГИТ.

Результаты когортных исследований показывают, что большинство больных (>66%) с ГИТ составляют лица старше 60 лет, тогда как среди пациентов младше 21 года заболеваемость ГИТ более низкая [36]. Следовательно, пациенты более старшего возраста имеют более высокий риск развития ГИТ.

Клинические проявления гепарининдуцированной тромбоцитопении

Тромбоцитопения при ГИТ обычно средней степени тяжести с количеством тромбоцитов в диапазоне (50–80)×10^9/л [14, 21]. Тромбоцитопения может быть абсолютной (т. е. с уровнем <150×10^9/л) или относительной (т. е. со снижением количества тромбоцитов на 50% или более по сравнению с исходным до применения гепарина), хотя у большинства пациентов уровень тромбоцитов может оставаться >150×10^9/л. Тяжелая тромбоцитопения (с числом тромбоцитов <15×10^9/л) встречается крайне редко. Обычно при ГИТ снижение количества тромбоцитов начинается через 5–14 дней после начала гепаринотерапии, при этом у отдельных пациентов тромбоцитопения может развиться очень быстро, у других гораздо позже – через несколько недель [13]. Если у пациента в крови циркулируют антитела к комплексу гепарин + PF-4 в результате недавнего применения гепарина, то тромбоцитопения может развиться в течение нескольких минут или часов, что приводит к развитию ГИТ с острыми клиническими проявлениями [37]. В то же время встречается другая форма ГИТ с отсроченным началом, когда тромбоцитопения развивается гораздо позже – в течение 3 нед и проявляется в яркой клинической форме даже после прекращения гепаринотерапии [38]. Восстановление количества тромбоцитов начинается в течение 2–3 дней и обычно нормализуется в течение 4–10 дней после прекращения гепаринотерапии, и требуется еще 2–3 мес для полного исчезновения антител [39]. У некоторых пациентов со стойкой или рецидивирующей тромбоцитопенией, несмотря на полное прекращение гепаринотерапии, требуется дальнейшее исследование с целью поиска других причин тромбоцитопении. В таких случаях необходимо принять решение о возобновлении приема гепарина только после тщательного анализа риска и пользы его применения.

Осложнения

Несмотря на развитие тромбоцитопении, кровотечение у пациентов с ГИТ встречается довольно редко [11, 40], в то же время наиболее часто ГИТ сопровождается развитием различных тромбоэмболических осложнений в кровеносных сосудах, чаще в виде тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), инфаркта миокарда, тромбоэмболического инсульта, тромботической окклюзии артерий конечностей, при которой требуется ампутация конечности [11, 13, 21, 23, 26, 35]. Однако тип и место тромбоза зависят от клинического профиля пациента. Установлено, что ТГВ и ТЭЛА чаще встречаются у пациентов, которые получали НФГ с целью профилактики ВТЭ в послеоперационном периоде. Характерной особенностью венозного тромбоза у пациентов с ГИТ является его быстрое развитие с билатеральными ТГВ нижних конечностей. Нередко тромбозы развиваются в нетипичных местах, таких как венозные синусы головного мозга и вены надпочечников, а также в виде диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [41]. Следует отметить, что у пациентов, получающих гепарин для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, чаще встречаются артериальные тромбозы на фоне ГИТ с развитием инфаркта миокарда, реже тромбоз дистальных артерий конечностей с некрозом пальцев [21, 39].

Среди других осложнений ГИТ описано развитие некротизирующего поражения кожи на месте инъекции у 10–20% пациентов, развитие острой системной иммунной реакции, характеризующейся повышением температуры тела, ознобом, гипертонией, тахикардией, болями в грудной клетке, одышкой у 25% пациентов с обнаружением циркулирующих ГИТ-антител [42, 43]. Частота тромбоза при ГИТ колеблется от 30–50% при умеренной до 90% при выраженной тромбоцитопении. При этом смертность от тромботических осложнений у пациентов с ГИТ достигает 20–30%, такое же число пациентов становятся инвалидами на всю жизнь в результате ампутации конечности, инсульта или других причин [17, 44].

Обычно тромбоцитопения предшествует развитию тромботических осложнений при ГИТ. В то же время у пациентов с COVID-19 тромботические осложнения могут предшествовать развитию тромбоцитопении. Описан случай развития илеофеморального тромбоза у пациента с COVID-19 еще до развития тромбоцитопении с установленным диагнозом ГИТ [45]. Эти данные указывают на новый фенотип ГИТ у больных с COVID-19, а именно, развитие тромботических осложнений до развития тромбоцитопении, генез которого требует дальнейшего изучения.

Диагностика

Для установления диагноза «ГИТ» в настоящее время используются валидизированные шкалы клинической вероятности [45–48]. Среди множества систем клинической вероятности шкала «4Ts» (табл. 1, адаптировано по [49]) считается самой удобной, которая позволяет достаточно быстро установить клинический диагноз ГИТ [46–48]. Поэтому шкала «4Ts» рекомендована Британским институтом гемостаза для верификации ГИТ в клинической практике [49].

Согласно представленным данным, шкала «4Ts» предусматривает подсчет баллов по 4 критериям, на основании которых определяет 3 степени вероятности ГИТ. При этом каждой категории присваивается от 0 до 2 баллов, и по сумме баллов оценивается вероятность ГИТ следующим образом:

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2024;64(5). DOI: 10.18087/cardio.2024.5.n2186

Таблица 1. Шкала для определения клинической вероятности ГИТ II типа («4Ts»)

Баллы/Признак	2 балла	1 балл	0 баллов
Тромбоцитопения	Снижение количества тромбоцитов более чем на 50% (но не ниже 20×10^9/л)	Снижение количества тромбоцитов на 30–50% или до уровня $10–19\times10^9$/л	Снижение количества тромбоцитов меньше чем на 30% или до уровня меньше 10×10^9/л
Время появления симптомов или снижения количества тромбоцитов после воздействия гепарина	Через 5–10 дней после начала лечения гепарином или в течение 24 ч (если гепарин применялся в предшествующие 30 дней до этого)	Через ≥10 дней или время неизвестно; или меньше 24 ч (с применением гепарина в течение 30–100 дней в анамнезе)	В течение первых 4 дней без применения гепарина в анамнезе
Тромбозы или другие осложнения	Новый тромбоз; некроз кожи в местах введения гепарина, острая системная реакция после внутривенного болюсного применения НФГ	Прогрессирующий или рецидивирующий тромбоз, эритематозные поражения кожи, подозрение на тромбоз	Нет симптомов
Другие причины тромбоцитопении	Нет иных причин	Предполагается иная причина	Подтверждается другая причина снижения числа тромбоцитов

1) низкая вероятность развития – 0–3 балла;
2) промежуточная вероятность развития – 4–5 баллов;
3) высокая вероятность развития – 6–8 баллов.

Результаты систематического обзора и мета-анализа показали, что в случае низкой вероятности по шкале «4Ts» можно с уверенностью исключить ГИТ с отрицательной прогностической ценностью до 0,998 (95% ДИ 0,970–1,000). Это означает, что у пациентов с низкой вероятностью по шкале «4Ts» можно исключить ГИТ без дальнейшего лабораторного тестирования и продолжить терапию гепарином [48, 49].

Положительная прогностическая ценность в случае промежуточной вероятности ГИТ по шкале «4Ts» составляет 0,14 (95% ДИ 0,09–0,22), в случае высокой вероятности – 0,64 (95% ДИ 0,40–0,82). Шкала «4Ts» имеет положительную прогностическую ценность в среднем у 9–17% [16] пациентов с предполагаемой ГИТ [46, 48, 49]. Поэтому S. D. Jevtic и соавт. [16] рекомендуют при уровне вероятности ≥3 баллов по шкале «4Ts» провести незамедлительный скрининг на наличие антител к комплексу гепарин-PF-4, и если он положительный, провести функциональные тесты для верификации диагноза ГИТ.

Шкала вероятности экспертов гепарининдуцированной тромбоцитопении

Шкала вероятности экспертов (ШВЭ) ГИТ представляет собой более подробную систему, разработанную для улучшения диагностического процесса, так как в нее, помимо указанных признаков шкалы «4Ts», входят еще 4 дополнительных критерия, таких как развитие системной реакции после болюсной инъекции гепарина, кожные некрозы на местах инъекции гепарина, кровотечения, тромбоцитопения $\leq20\times10^9$/л и $>20\times10^9$/л.

Целенаправленная оценка 26 экспертами ШВЭ ГИТ у ограниченного количества пациентов (n=50) показала, что данная модель обладает 100% чувствительностью и 60% специфичностью для определения наличия ГИТ и лучше коррелирует с результатами серологических анализов по сравнению с шкалой «4Ts». При этом ШВЭ ГИТ указывает на важность использования тех диагностических признаков, которые указывались в шкале «4Ts», а также на необходимость учета дополнительных признаков, таких как развитие системной реакции после болюсной инъекции гепарина и кожные некрозы на местах инъекции гепарина, а также значительное снижение уровня тромбоцитов ($>20\times10^9$/л). Это было отмечено согласованным мнением оценивавших систему экспертов при сравнении со шкалой «4Ts». Тем не менее эксперты предупредили о необходимости валидации данной шкалы в рамках многоцентровых исследований [47].

Заключение

Таким образом, гепарининдуцированная тромбоцитопения – это потенциально опасное для жизни клиническое состояние, которое необходимо принимать как одну из важных причин развития тромбоза у пациента с тромбоцитопенией на фоне применения любых форм гепарина. В случае установленного диагноза гепарининдуцированной тромбоцитопении необходимо информировать пациента о возможной опасности дальнейшего применения гепарина при последующих госпитализациях. Частота развития гепарининдуцированной тромбоцитопении при COVID-19 такая же, как в общей популяции. В то же время у пациентов с критическими формами COVID-19 частота развития гепарининдуцированной тромбоцитопении составляет 2,2%, в то время как у больных с некритическим течением заболевания – 0,1%, т. е. отмечается более чем 20-кратное увеличение частоты развития гепарининдуцированной тромбоцитопении при использовании терапевтических доз нефракционированного гепарина. Диагноз гепарининдуцированной тромбоцитопении должен быть установлен на основании существующих международных шкалы «4Ts» и подтвержден с помощью лабораторных анализов. Наш клинический опыт за последние годы по-

казал, что гепарининдуцированная тромбоцитопения – недооцененная клиническая проблема, которая отражает неосведомленность врачей в области тромботических осложнений гепаринотерапии, а также годами формировавшееся ошибочное мнение о том, что гепарин является универсальным препаратом для лечения всех тромбозов и его применение не может само быть причиной тромботических осложнений. В связи с этим требуется проведение образовательных программ для повышения осведомленности среди врачей по гепарининдуцированной тромбоцитопении, так как даже простое знание шкалы «4Ts» может позволить своевременно установить клинический диагноз и улучшить клинические исходы у пациентов.

Внешнее финансирование данной статьи отсутствует.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 20.10.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2021;42(14):1289–367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
2. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients. Chest. 2012;141(2):e278S-e325S. DOI: 10.1378/chest.11-2404
3. Piazza G, Morrow DA. Diagnosis, Management, and Pathophysiology of Arterial and Venous Thrombosis in COVID-19. JAMA. 2020;324(24):2548–9. DOI: 10.1001/jama.2020.23422
4. The Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology, Baigent C, Windecker S, Andreini D, Arbelo E, Barbato E et al. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2—care pathways, treatment, and follow-up. European Heart Journal. 2022;43(11):1059–103. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab697
5. Sugraliyev A.B., Cirillo P. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome. Prevention of venous thromboembolism in patients with COVID-19. Medicine. 2020;3–4(213–214):2–7. [Russian: Сугралиев А.Б, Cirillo P. Тромбо-воспалительный обструктивный синдром при COVID-19. Место и роль антикоагулянтной терапии в лечении COVID-19. Медицина. 2020;3-4(213-214):2-7]. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-2-7
6. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. Annals of Internal Medicine. 2020;173(4):268–77. DOI: 10.7326/M20-2003
7. Uaprasert N, Tangcheewinsirikul N, Rojnuckarin P, Patell R, Zwicker JI, Chiasakul T. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Blood Advances. 2021;5(21):4521–34. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005314
8. Al Raizah A, Al Askar A, Shaheen N, Aldosari K, Alnahdi M, Luhanga M et al. High rate of bleeding and arterial thrombosis in COVID-19: Saudi multicenter study. Thrombosis Journal. 2021;19(1):13. DOI: 10.1186/s12959-021-00265-y
9. Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, Lawler PR, Berger JS, Gong MN et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. New England Journal of Medicine. 2021;385(9):777–89. DOI: 10.1056/NEJMoa2103417
10. Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: Bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. Critical Care Medicine. 2002;30(8):1765–71. DOI: 10.1097/00003246-200208000-00015
11. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. Postgraduate Medical Journal. 2007;83(983):575–82. DOI: 10.1136/pgmj.2007.059188
12. Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, Heller J, Evans AS, Adams DH et al. 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
13. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. New England Journal of Medicine. 2015;373(3):252–61. DOI: 10.1056/NEJMcp1411910
14. Franchini M. Heparin-induced thrombocytopenia: an update. Thrombosis Journal. 2005;3(1):14–20. DOI: 10.1186/1477-9560-3-14
15. Rice L. Heparin-Induced Thrombocytopenia: Myths and Misconceptions (That Will Cause Trouble for You and Your Patient). Archives of Internal Medicine. 2004;164(18):1961–4. DOI: 10.1001/archinte.164.18.1961
16. Jevtic SD, Morris AM, Warkentin TE, Pai M. Heparin-induced thrombocytopenia. Canadian Medical Association Journal. 2021;193(20):E736. DOI: 10.1503/cmaj.210637
17. Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, Kelton JG. An Improved Definition of Immune Heparin-Induced Thrombocytopenia in Postoperative Orthopedic Patients. Archives of Internal Medicine. 2003;163(20):2518–24. DOI: 10.1001/archinte.163.20.2518
18. Kelton J, Smith J, Warkentin T, Hayward C, Denomme G, Horsewood P. Immunoglobulin G from patients with heparin-induced thrombocytopenia binds to a complex of heparin and platelet factor 4. Blood. 1994;83(11):3232–9. DOI: 10.1182/blood.V83.11.3232.3232
19. Rauova L, Poncz M, McKenzie SE, Reilly MP, Arepally G, Weisel JW et al. Ultralarge complexes of PF4 and heparin are central to the pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2005;105(1):131–8. DOI: 10.1182/blood-2004-04-1544
20. Linkins L-A, Hu G, Warkentin TE. Systematic review of fondaparinux for heparin-induced thrombocytopenia: When there are no randomized controlled trials. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2018;2(4):678–83. DOI: 10.1002/rth2.12145
21. Warkentin TE. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia. Thrombosis and Haemostasis. 2016;116(11):813–22. DOI: 10.1160/TH16-06-0435
22. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients Treated with Low-Molecular-Weight Heparin or Unfractionated Heparin. New England Journal of Medicine. 1995;332(20):1330–6. DOI: 10.1056/NEJM199505183322003
23. Nand S, Wong W, Yuen B, Yetter A, Schmulbach E, Gross Fisher S. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: incidence, analysis of risk factors, and clinical outcomes in 108 consecutive patients treated at a single institution. American Journal of Hematology. 1997;56(1):12–6. DOI: 10.1002/(sici)1096-8652(199709)56:1<12::aid-ajh3>3.0.co;2-5
24. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia: Recognition, Treatment, and Prevention. Chest. 2004;126(3):311S-337S. DOI: 10.1378/chest.126.3_suppl.311S
25. Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2000;96(5):1703–8. PMID: 10961867

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2024;64(5). DOI: 10.18087/cardio.2024.5.n2186

26. Vasiliev S.A., Gorgidze L.A., Moiseeva T.N., Al'-Radi L.S., Zozulya N.I., Sokolova M.A. et al. Heparin-induced thrombocytopenia (review). Atherothrombosis. 2019;1:99–114. [Russian: Васильев С.А., Горгидзе Л.А., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Зозуля Н.И., Соколова М.А. и др. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (обзор). Атеротромбоз. 2019;1:99-114]. DOI: 10.21518/2307-1109-2019-1-99-114
27. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clinica Chimica Acta. 2020;506:145–8. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022
28. Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 Vaccine–Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. New England Journal of Medicine. 2021;384(23):2254–6. DOI: 10.1056/NEJMe2106315
29. Klok FA, Pai M, Huisman MV, Makris M. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. The Lancet Haematology. 2022;9(1):e73–80. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00306-9
30. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. New England Journal of Medicine. 2021;384(22):2124–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2104882
31. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. The Lancet. 2021;397(10275):671–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8
32. Sugraliyev A.B., Cirillo P. COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Atherothrombosis. 2022;12(1):114–26. [Russian: Сугралиев А.Б., Чирилло П. COVID-19-вакциноиндуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения. Атеротромбоз. 2022;12(1):114-26]. DOI: 10.21518/2307-1109-2022-12-1-114-126
33. Lewis BE, Wallis DE, Hursting MJ, Levine RL, Leya F. Effects of Argatroban Therapy, Demographic Variables, and Platelet Count on Thrombotic Risks in Heparin-Induced Thrombocytopenia. Chest. 2006;129(6):1407–16. DOI: 10.1378/chest.129.6.1407
34. Warkentin TE, Sheppard J-AI, Sigouin CS, Kohlmann T, Eichler P, Greinacher A. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2006;108(9):2937–41. DOI: 10.1182/blood-2005-11-012450
35. Opatrny L, Warner MN. Risk of thrombosis in patients with malignancy and heparin-induced thrombocytopenia. American Journal of Hematology. 2004;76(3):240–4. DOI: 10.1002/ajh.20098
36. Colarossi G, Schnöring H, Trivellas A, Betsch M, Hatam N, Eschweiler J et al. Prognostic factors for patients with heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review. International Journal of Clinical Pharmacy. 2021;43(3):449–60. DOI: 10.1007/s11096-020-01166-2
37. Lubenow N, Kempf R, Eichner A, Eichler P, Carlsson LE, Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. Chest. 2002;122(1):37–42. DOI: 10.1378/chest.122.1.37
38. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-Onset Heparin-Induced Thrombocytopenia and Thrombosis. Annals of Internal Medicine. 2001;135(7):502–6. DOI: 10.7326/0003-4819-135-7-200110020-00009
39. Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia: an overview. Blood Reviews. 2002;16(1):77–80. DOI: 10.1054/blre.2001.0189
40. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. Vascular Medicine. 2020;25(2):160–73. DOI: 10.1177/1358863X19898253
41. Moores G, Warkentin TE, Farooqi MAM, Jevtic SD, Zeller MP, Perera KS. Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia presenting as cerebral venous sinus thrombosis. Neurology: Clinical Practice. 2021;11(6):e929–31. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000805
42. LaMonte MP, Brown PM, Hursting MJ. Stroke in patients with heparin-induced thrombocytopenia and the effect of argatroban therapy. Critical Care Medicine. 2004;32(4):976–80. DOI: 10.1097/01.CCM.0000119426.34340.E2
43. Jang I-K, Hursting MJ. When Heparins Promote Thrombosis: Review of Heparin-Induced Thrombocytopenia. Circulation. 2005;111(20):2671–83. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.518563
44. Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis: A retrospective analysis of 408 patients. Thrombosis and Haemostasis. 2005;94(7):132–5. DOI: 10.1160/TH04-12-0825
45. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. Blood Advances. 2018;2(22):3360–92. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024489
46. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2006;4(4):759–65. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01787.x
47. Cuker A, Arepally G, Crowther MA, Rice L, Datko F, Hook K et al. The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion: HEP Score. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010;8(12):2642–50. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04059.x
48. 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):4160–7. DOI: 10.1182/blood-2012-07-443051
49. Watson H, Davidson S, Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. British Journal of Haematology. 2012;159(5):528–40. DOI: 10.1111/bjh.12059