

# Местное применение гепариновой мази как пусковой фактор развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении

И. В. Счастливцев, К. В. Лобастов, А. В. Аленичев

ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – парадоксальная реакция тромбоцитов на гепарин (их агрегация и разрушение), потенциально опасная развитием венозных и артериальных тромбозов, реже кровотечений. Существуют серьезные проблемы своевременной диагностики данного осложнения. Они обусловлены как недостаточной информированностью специалистов, так и наличием отрицательного психологического настроя. Представлен клинический случай лечения пациентки 57 лет, у которой по поводу катетерного тромбоза поверхностных вен левой верхней конечности было назначено местное применение гепариновой мази. Через 8 дней у пациентки развилась клинко-инструментальная картина окклюзивного тромбоза правой плечевой вены. Пациентке назначен эноксапарин 0,6х2 раза в день подкожно. По прошествии 4 суток с момента назначения эноксапарина резкое ухудшение состояния пациентки: развилась нижняя параплегия с нарушением функции тазовых органов. Произошло снижение уровня тромбоцитов более чем в 2 раза до  $49 \times 10^9/\text{л}$ . Вероятность развития ГИТ по шкале 4Т – 8 баллов (высокая вероятность ГИТ). Несмотря на проводимое лечение, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось с развитием тромбоза инфраренального отдела аорты, обеих общих подвздошных артерий, массивной тромбоземболии ствола, сегментарных и субсегментарных ветвей левой легочной артерии, внутримозгового кровоизлияния с прорывом в желудочковую систему.

**Заключение.** Гепарин-индуцированная тромбоцитопения, редкое, но крайне опасное осложнение, наблюдаемое у пациентов, получающих гепарин. Ключом к предотвращению катастрофических последствий ГИТ является осведомленность, настороженность клиницистов и применение современных алгоритмов диагностики и лечения ГИТ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гепарин-индуцированная тромбоцитопения, гепарин, шкала 4Т, венозный тромбоз.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Local application of heparin ointment as a trigger factor for the heparin-induced thrombocytopenia

I. V. Schastlivtsev, K. V. Lobastov, A. V. Alenichev

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

## SUMMARY

Heparin-induced thrombocytopenia (GIT) is a paradoxical reaction of platelets to heparin (their aggregation and destruction), potentially dangerous by the development of venous and arterial thrombosis, less often bleeding. There are serious problems of timely diagnosis of this complication. They are due to both insufficient awareness of specialists and the presence of a negative psychological attitude. The article presents a clinical case of treatment of a 57-year-old patient who was prescribed local application of heparin ointment for catheter thrombosis of the superficial veins of the left upper limb. After 8 days, the patient developed a clinical and instrumental picture of occlusive thrombosis of the right brachial vein. The patient was prescribed enoxaparin 0.6 x 2 times a day subcutaneously. After 4 days since the appointment of enoxaparin, a sharp deterioration in the patient's condition: lower paraplegia with impaired pelvic organ function developed. There was a decrease in platelet levels by more than 2 times to  $49 \times 10^9/\text{l}$ . The probability of developing GIT on the «4T» scale is 8 points (high probability of GIT). Despite the treatment, the patient's condition progressively worsened with the development of thrombosis of the infrarenal aorta, both common iliac arteries, massive trunk thromboembolism, segmental and subsegmental branches of the left pulmonary artery, intracerebral hemorrhage with a breakthrough into the ventricular system.

**Conclusion:** heparin-induced thrombocytopenia, a rare but extremely dangerous complication observed in patients receiving heparin. The key to preventing the catastrophic consequences of GIT is awareness, alertness of clinicians and the use of modern algorithms for the diagnosis and treatment of GIT.

**KEYWORDS:** heparin-induced thrombocytopenia, heparin, 4T scale, venous thrombosis.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения – парадоксальная реакция тромбоцитов на гепарин (их агрегация и разрушение), потенциально опасная развитием венозных и артериальных тромбозов, реже – кровотечений.

ГИТ развивается как при применении нефракционированного гепарина (НФГ), так и низкомолекулярных гепаринов (НМГ), чаще у хирургических пациентов, чем у терапевтических [1].

Парадоксальность реакции при ГИТ заключается в том, что: тромбозы при ГИТ индуцируются антикоагулянтами;

на фоне введения гепарина при ГИТ основной проблемой являются тромбозы, а не кровотечения; тромбозы могут иметь атипичную локализацию; трансфузия тромбоцитов при тромбоцитопении значительно повышает риск тромбозов; простая отмена гепарина, индуцировавшего процесс, не только не устраняет опасность тромбозов, но и провоцирует их прогрессирование.

ГИТ 1-го типа (неиммунная) обусловлена прямым взаимодействием гепарина с тромбоцитами. Характеризуется умеренным снижением числа тромбоцитов (более

100x10<sup>9</sup>/л), манифестирует в течение первых 4 дней, ассоциируется с введением высоких доз гепарина, протекает доброкачественно, бессимптомно, прекращается спонтанно, даже несмотря на продолжение введения гепарина [2, 3].

ГИТ 2-го типа (иммунная) обусловлена появлением антител против комплекса гепарин-тромбоцитарный фактор-4, способных взаимодействовать с рецепторами тромбоцитов [3, 4]. Тромбоцитарный фактор-4 (ТФ-4) является гликопротеином, который расположен в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов. Концентрация ТФ-4 повышается при активации тромбоцитов. Присоединение антител к комплексу гепарин-ТФ-4 вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов с уменьшением их количества в крови. ГИТ 2-го типа характеризуется поздним началом, спустя 5–10 дней от первого введения гепарина [3–5].

К сожалению, несмотря на опасность ГИТ, сегодня существуют серьезные проблемы своевременной диагностики данного осложнения. Они обусловлены как недостаточной информированностью специалистов, так и наличием отрицательного психологического настроя. Как следствие проблем диагностики – часть пациентов с ГИТ проходят под другим диагнозом.

**Целью данной публикации** является повышение информированности специалистов о рисках развития ГИТ.

### Клиническое наблюдение

Пациентка, 57 лет, госпитализирована с жалобами на кашель, повышение температуры тела до 39 °С, сердцебиение и одышку. Жалобы беспокоили в течение недели. Состояние средней степени тяжести. В легких на фоне жесткого дыхания выслушиваются множественные сухие хрипы, ЧСС 20 в мин. При рентгенографии легких патологии не выявлено, при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлены фиброзные изменения, при КТ – ангиопульмонографии данных за ТЭЛА не выявлено. При ультразвуковом ангиосканировании (УЗАС) вен нижних конечностей тромбоз глубоких и поверхностных вен исключен. В анализе крови: нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, гемоглобин 146 г/л, тромбоциты 225x10<sup>9</sup>/л. Консультация пульмонолога: ХОБЛ, эмфизематозный тип, обострение, ДН 2-й ст. В условиях терапевтического отделения проводилась антибактериальная терапия. Через 10 дней от момента госпитализации отмечено появление болей, гиперемии кожи в области установленного кубитального катетера на левой верхней конечности. Периферический катетер был удален и выполнено УЗАС: в просвете основной вены выявлены гетерогенные тромботические массы. Отмечался отек мягких тканей. Ситуация расценена как развитие катетерного тромбоза поверхностных вен левой верхней конечности. Пациентке назначено местное применение гепариновой мази. Через трое суток отмечено купирование болей и гиперемии кожи. Через 18 дней от момента госпитализации отмечено появление отека правой кисти и предплечья. В общем анализе крови: 220x10<sup>9</sup>/л тромбоцитов. При повторном УЗАС: окклюзивный тромбоз правой плечевой вены на всем протяжении. Пациентка переведена в отделение сосудистой хирургии, назначен эноксапарин 0,6x2 раза в день подкожно. На 22 сутки

от момента госпитализации отмечено резкое ухудшение состояния пациентки: развилась нижняя параплегия с нарушением функции тазовых органов. При осмотре: пациентка в сознании, контактна, адекватна, движения в верхних конечностях не нарушены. Кожные покровы нижних конечностей розовые, теплые, артериальная пульсация на бедренных, подколенных артериях отчетливая, однако болевая и тактильная чувствительность не определяется. Консультирована неврологом, дообследована. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) поясничного отдела позвоночника выявлены дегенеративные изменения. При МРТ головного мозга диагностировано субарахноидальное кровоизлияние левой теменной области. В клиническом анализе крови: гемоглобин 132 г/л, тромбоциты 49x10<sup>9</sup>/л. Учитывая снижение уровня тромбоцитов более чем в 2 раза после назначения низкомолекулярного гепарина, у пациентки заподозрено развитие ГИТ. Проведена оценка вероятности развития ГИТ по шкале 4T American College of Chest Physicians (ACCP) 2012 года [6]. Результат – 8 баллов, что соответствует высокой вероятности ГИТ. Следует отметить: последнюю дозу эноксапарина 0,6 мг пациентка получила за 2 часа до развития симптомов нижней параплегии. Принято решение об отмене НМГ и назначении альтернативного антикоагулянта. В отделении реанимации состояние прогрессивно ухудшалось: через 6 часов от момента развития нижней параплегии отмечено исчезновение пульса на бедренных и подколенных артериях. При компьютерной ангиографии выявлен тромбоз интравенального отдела аорты и обеих общих подвздошных артерий (рис. 1). При компьютерной ангиопульмонографии: массивная тромбоэмболия ствола, сегментарных и субсегментарных ветвей левой легочной артерии (рис. 3). Отмечено нарастание неврологического дефицита, при компьютерной томографии головного мозга диагностировано внутримозговое кровоизлияние с прорывом в желудочковую систему (рис. 4). К сожалению, несмотря на проводимое лечение, быстрое развитие осложнений стало причиной летального исхода.



Рисунок 1. Компьютерная аортоартериография. Тромбоз интравенального отдела аорты



Рисунок 2. Компьютерная аортоартериография. Тромбоз обеих общих подвздошных артерий

## Обсуждение

Впервые феномен гепарин-индуцированной тромбоцитопении описали в 1958 году R. E. Weismann и R. W. Tobin. Ими были представлены 10 случаев развития парадоксальных артериальных тромбозов на фоне применения гепарина [7]. Авторы отметили, что при отмене гепарина происходит прекращение дальнейшего образования тромбов, что привело их к рекомендации о необходимости отмены гепарина при подозрении на развитие данного состояния. В дальнейшем, наблюдая подобных пациентов, E. A. Natelson обнаружил снижение числа тромбоцитов как важный симптом заболевания [8]. Среди основных причин развития ГИТ, так же как и при других заболеваниях, в основе которых лежат иммунологические и воспалительные реакции, рассматривается генетическая предрасположенность. ГИТ обусловлена в первую очередь антителами IgG, специфичными к комплексам тромбоцитарный фактор 4/гепарин (PF4/Hs), которые активируют тромбоциты посредством FcγRIIA. Риск тромбоза и ГИТ 2-го типа выше у пациентов, проявляющих экспрессию R-изоформы полиморфизма гена FcγRIIA H131R. Установлено, что полиморфизмы FcγRIIA R/R 131, HPA-1a/b и PECAM1-V/V125 достоверно чаще присутствуют у пациентов с ГИТ. Факторы риска окружающей среды, вероятно, взаимодействуют с этими полиморфизмами генов, тем самым увеличивая риск тромбоза. [9–11].

Клиническая картина ГИТ складывается из поражения кожи, венозных и артериальных тромбозов, системных воспалительных реакций. Характерно развитие локальных некрозов кожи, появление эритематозных папул. Венозные тромбозы при ГИТ встречаются чаще артериальных [12]. Чаще всего развивается проксимальный тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Парадоксальность тромбозов при ГИТ проявляется в том числе и развитием тромбозов атипичной локализации: почечные вены, вены надпочечников, венозные синусы головного мозга, вены верхних конечностей, пениса. Венозные тром-



Рисунок 3. Компьютерная ангиопульмонография. Массивная тромбозация ствола, сегментарных ветвей левой легочной артерии



Рисунок 4. Компьютерная томография головного мозга. Внутричерепное кровоизлияние с прорывом в желудочковую систему

бозы могут осложняться гангреной пальцев рук и ног, конечностей, сосков. Артериальные тромбозы чаще всего локализуются в коронарных, сонных, почечных артериях, артериях кишечника, периферических артериях конечностей [6, 12–14].

Основным клиническим проявлением ГИТ является тромбоцитопения. После воздействия гепарина количество тромбоцитов быстро снижается, иногда на 50% и более от исходного уровня. Количество тромбоцитов падает ниже  $150 \times 10^9/\text{л}$  у 90% пациентов с медианой на уровне  $55 \times 10^9/\text{л}$  [14].

Таким образом, своевременный скрининг уровня тромбоцитов у пациентов, получающих препараты гепарина, является основой ранней диагностики ГИТ. При назначении препаратов гепарина необходимо оценить риск развития ГИТ. В рекомендациях 2018 года American Society of Hematology (ASH) выделены три степени риска развития ГИТ: низкий, промежуточный, высокий [4].

При низком риске частота развития ГИТ менее 0,1%. К этой группе относятся пациенты, получающие НМГ после небольшой операции или небольшой травмы, все пациенты, получающие фондапаринукс.

При промежуточном риске частота развития ГИТ 0,1–1,0%. К данной группе относятся нехирургические пациенты, получающие НФГ, пациенты, получающие НМГ после большой операции или серьезной травмы.

При высоком риске частота развития ГИТ более 1,0%: хирургические и травматологические пациенты, получающие после операции НФГ.

Пациентам низкого риска мониторинг количества тромбоцитов не показан. При промежуточном риске необходимо придерживаться следующего алгоритма: если пациент получил гепарин за 30 дней до текущего курса гепарина, показан мониторинг количества тромбоцитов, начинающийся в день 0 (день начала гепарина). Если пациент не получал гепарин за 30 дней до текущего курса гепарина, необходимо контролировать количество тромбоцитов с 4-го до 14-го дня или до остановки гепарина, в зависимости от того, что произойдет раньше. Контроль каждые 2–3 дня.

При высоком риске контроль уровня тромбоцитов необходимо проводить ежедневно.

При снижении уровня тромбоцитов необходимо оценить риск вероятности ГИТ по шкале 4Т [4, 6].

Шкала 4Т оценивает следующие 4 критерия (табл. 1): 1) степень тромбоцитопении; 2) время снижения тромбоцитов после введения гепарина; 3) наличие тромбоза или других осложнений ГИТ; 4) вероятность других причин тромбоцитопении. Каждой категории присваивается оценка от 0 до 2. Сумма баллов определяет вероятность риска ГИТ: 0–3 – низкая, 4–5 – промежуточная, 6–8 – высокая вероятность. Система 4Т имеет высокую отрицательную прогностическую ценность и является предпочтительным методом исключения ГИТ [15], так как вероятность наличия ГИТ у пациентов с низкими показателями незначительная [16]. Однако положительное прогностическое



Таблица  
Шкала вероятности наличия ГИТ – 4Т (по АССР 2012)

4 Т	2 балла	1 балл	0 баллов
<b>Тромбоцитопения</b> (Trombocytopenia)	Снижение уровня тромбоцитов >50% при минимальном их уровне $\geq 20 \times 10^9 / \text{л}$ и при отсутствии оперативного вмешательства в течение последних 3 суток	Снижение уровня тромбоцитов >50% при наличии оперативного вмешательства в течение последних 3 суток. Сочетание любой степени снижения тромбоцитов и минимального их уровня, не попадающее под критерии 2 баллов (например, степень снижения 30–50%, минимальный уровень – $10-19 \times 10^9 / \text{л}$ )	Снижение уровня тромбоцитов <30%. Любое снижение уровня тромбоцитов до минимального значения $< 10 \times 10^9 / \text{л}$
<b>Время начала снижения тромбоцитов или развития тромбоза</b> (Timing)	Снижение тромбоцитов на 5–10-е сутки после начала введения гепарина. Снижение тромбоцитов в течение 1-го дня от момента начала введения гепарина при условии предшествующего введения в течение предыдущих 5–30 дней	Неоднозначное снижение тромбоцитов на 5–10-е сутки после начала введения гепарина (например, отсутствуют исходные цифры). Снижение тромбоцитов в течение 1-го дня от момента начала введения гепарина при условии предшествующего введения в течение предыдущих 31–100 дней. Снижение уровня тромбоцитов спустя 10 дней и более от начала введения гепарина	Снижение уровня тромбоцитов в пределах 4 дней от начала применения гепарина при отсутствии недавнего его применения на протяжении 100 дней
<b>Тромбозы или другие последствия</b> (Trombosis)	Подтвержденный новый тромбоз. Некроз кожи в зоне инъекции гепарина. Анафилактическая реакция на в/в введение болюса гепарина. Кровоизлияние в надпочечник	Рецидив ВТЭО на фоне использования лечебных доз антикоагулянтов. Подозрение на тромбоз (до инструментальной верификации). Эритема в зоне инъекции гепарина	Нет подозрений на тромбоз
<b>Другая причина тромбоцитопении</b> (The cause for thrombocytopenia)	Нет других причин для объяснения тромбоцитопении	Возможна иная причина тромбоцитопении (сепсис без подтвержденного очага инфекции, ассоциированная с ИВЛ тромбоцитопения и пр.)	Определена другая причина тромбоцитопении (хирургическое вмешательство, бактериемия, фунгемия, химиотерапия, ДВС-синдром, посттрансфузионная пурпура, лекарственная тромбоцитопения и пр.)

значение (от 10 до 20% для промежуточной вероятности, от 40 до 80% для высокой вероятности) менее надежное и сильно зависит от клинициста, оценивающего пациента. Таким образом, промежуточный или высокий балл должен побуждать к лабораторным исследованиям, дальнейшему обследованию пациента и возможной альтернативной антикоагуляции [16–19].

Лабораторные тесты для диагностики ГИТ основаны на идентификации антител к комплексу PF-4/гепарин и делятся на 2 группы: антигенные (с использованием комплекса PF-4/гепарин в качестве антигена) и функциональные (тесты с активацией тромбоцитов). К антигенным тестам относят твердофазный иммуноферментный анализ, к функциональным – тест на высвобождение серотонина, агрегация тромбоцитов, гепарин-индуцированная агрегация тромбоцитов. Твердофазный иммуноферментный анализ высокочувствителен, но низкоспецифичен, что ограничивает его применение рамками первичного скрининга [1]. Функциональные тесты характеризуются высокой чувствительностью. Тест высвобождения серотонина характеризуется чувствительностью 60–80%, специфичностью до 90%, что делает данный тест золотым стандартом диагностики ГИТ. Функциональные тесты должны использоваться для окончательной верификации диагноза [3, 4, 6].

Согласно ASH при низкой вероятности по шкале 4Т показаний к лабораторной диагностике ГИТ нет, показаний к эмпирическому лечению нет. Введение гепарина прекращать не следует, на альтернативный антикоагулянт перевод не требуется. При промежуточной вероятности по шкале 4Т показана отмена гепарина и назначение альтернативного антикоагулянта: аргатробан, бивалирудин, данапароид, фондапаринукс, прямых оральных антикоагу-

лянтов (ПОАК) [4]. Отказ от назначения альтернативной антикоагулянтной терапии в полной терапевтической дозе ассоциируется с прогрессирующим риском новых тромбозов и летального исхода.

В Российской Федерации при лечении ГИТ возможно применение бивалирудина, фондапаринукса и ПОАК. У пациентов с повышенным риском кровотечения или повышенной потенциальной необходимостью операции следует отдавать предпочтение бивалирудину [4], тогда как фондапаринукс и ПОАК являются разумными вариантами терапии у клинически стабильных пациентов при среднем риске кровотечения [4].

В последние годы все больше появляется сообщений об эффективности и безопасности ПОАК при подтвержденной ГИТ 2-го типа у пациентов с венозными тромбозами и без них [19–21]. Однако возможность применения ПОАК у пациентов с артериальными тромбозами не изучена.

Таким образом, развитие ГИТ без тромбоза, как и тромбоза при ГИТ, является показанием к отмене гепарина и назначению альтернативного антикоагулянта. Учитывая наличие у пациентки не только венозного тромбоза и ТЭЛА, но и тромбоза аорты и обеих общих подвздошных артерий, препаратами выбора являются бивалирудин и фондапаринукс. Однако наличие геморрагических осложнений, особенно развитие кровотечений в анатомически значимые области (внутричерепное кровоизлияние с прорывом в желудочковую систему), принципиально усложняет принятие решения о дальнейшей тактике. Развитие внутричерепного кровоизлияния ставит под сомнение возможность АКТ с первых суток. В качестве возможных вариантов под вопросом установка кава-фильтра и трансфузия тромбоцитов. В отношении

первого рекомендации ASH четко постулируют: установка кава-фильтра не показана [4]. В отношении второго долгое время считалось, что переливание тромбоцитов у пациентов с ГИТ противопоказано. Первые два ранних сообщения семидесятых годов прошлого века легли в основу данного мнения [22, 23]. В этих публикациях описано переливание тромбоцитов всего у трех пациентов. У всех трех отмечена плохая динамика числа тромбоцитов: с 16 до  $<20 \times 10^9/\text{л}$ , с 16 до  $13 \times 10^9/\text{л}$ ; с 20 до  $25 \times 10^9/\text{л}$ . У двух пациентов тромбозы не развились, у одного развился артериальный тромбоз. Несмотря на столь скудный клинический материал, долгое время эти работы учитывались в написании рекомендаций по проблеме. Однако уже в 8-й редакции рекомендаций American College of Chest Physicians 2008 года отмечено, что переливание тромбоцитов может быть клинически показано некоторым пациентам с ГИТ, например, пациентам с кровотечением [3]. Авторы рекомендаций ASH при отрицательном отношении к трансфузии тромбоцитов при ГИТ обозначают ее возможность при активном кровотечении или его высоком риске [4]. По данным ретроспективного анализа Refaai MA, 37 пациентам с ГИТ выполнено одно или несколько переливаний тромбоцитов [24]. Из них у 13 пациентов по поводу кровотечения с целью гемостаза. Ни у одного из 37 пациентов не было зарегистрировано тромботических событий после переливания тромбоцитов. Сегодня вопрос эффективности и безопасности переливания тромбоцитов при ГИТ остается открытым, необходимы дальнейшие исследования.

## Заключение

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения – редкое, но крайне опасное осложнение, наблюдаемое у пациентов, получающих гепарин. Ключом к предотвращению катастрофических последствий ГИТ являются осведомленность, настороженность клиницистов и применение современных алгоритмов диагностики и лечения ГИТ.

## Список литературы / References

1. Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, Heller J, Evans AS, Adams DH, Fischer GW. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016 May 31;67(21):2519–32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.073>
2. Szokol JW. Heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010 Mar;14(1):73–4. <https://doi.org/10.1177/1089253210362795>
3. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):340S–380S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0677>

4. 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 Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3360–3392. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024489>
5. Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in 2011: an epidemic of overdiagnosis. *Thromb Haemost.* 2011 Dec;106(6):993–4. <https://doi.org/10.1160/TH11-09-0677>
6. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e495S–e530S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2303>
7. Weismann RE, Tobin RW. Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy. *AMA Arch. Surg.* 1958 Feb;76(2):219–25. <https://doi.org/10.1001/arch-surg.1958.01280200041005>
8. Nafelson EA, Lynch EC, Alfrey CP Jr, Gross JB. Heparin-induced thrombocytopenia. An unexpected response to treatment of consumption coagulopathy. *Ann Intern. Med.* 1969 Dec;71(6):1121–5. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-71-6-1121>
9. Орлова Н.В. Генетическая обусловленность воспаления при атеросклеротическом поражении сосудов сердца // Журнал сердечная недостаточность. 2008. Т. 9. № 4 (48). С. 180–183. ID: 11924138. <https://elibrary.ru>
10. Orlova N. V. Genetic conditioning of inflammation in atherosclerotic lesions of the heart vessels // Russian Heart Failure Journal. 2008. V. 9. No. 4 (48). pp. 180–183. ID: 11924138. <https://elibrary.ru>
11. Rollin J, Pouplard C, Gruel Y. Risk factors for heparin-induced thrombocytopenia: Focus on Fcγ receptors. *Thromb Haemost.* 2016 Oct 28;116(5):799–805. doi: 10.1160/TH16-02-0109
12. Pamela S, Anna Maria L, Elena D, Giovanni M, Emanuele A, Silvia V, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: the role of platelets genetic polymorphisms. *Platelets.* 2013;24(5):362–8. doi: 10.3109/09537104.2012.701026
13. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am. J. Med.* 1996 Nov;101(5):502–7. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(96\)00258-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(96)00258-6)
14. Lovecchio F. Heparin-induced thrombocytopenia. *Clin. Toxicol. (Phila.)*. 2014 Jul;52(6):579–83. <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.917181>
15. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad. Med. J.* 2007 Sep;83(983):575–82. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2007.059188>
16. Lee GM, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology Am Soc. Hematol. Educ. Program.* 2013;2013:668–74. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.668>
17. Cuker A, Gimothy PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2012 Nov 15;120(20):4160–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-443051>
18. Greinacher A. Clinical practice. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl. J. Med.* 2015 Jul 16;373(3):252–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMcpl411910>
19. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J. Thromb. Haemost.* 2006 Apr;4(4):759–65. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01787.x>
20. Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, Shivakumar S, Manji RA, Wells PS, et al. Crowther MA. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study. *J. Thromb. Haemost.* 2016 Jun;14(6):1206–10. <https://doi.org/10.1111/jth.13330>
21. Warkentin TE, Pai M, Linkins LA. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood.* 2017 Aug 31;130(9):1104–1113. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-778993>
22. Barlow A, Barlow B, Reinaker T, Harris J. Potential Role of Direct Oral Anticoagulants in the Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Pharmacotherapy.* 2019 Aug;39(8):837–853. <https://doi.org/10.1002/phar.2298>
23. Babcock RB, Dumper CW, Scharfman WB. Heparin-induced immune thrombocytopenia. *N Engl. J. Med.* 1976 Jul 29;295(5):237–41. <https://doi.org/10.1056/NEJM197607292950501>
24. Cimo PL, Moake JL, Weinger RS, Ben-Menachem YB, Khalil KG. Heparin-induced thrombocytopenia: association with a platelet aggregating factor and arterial thromboses. *Am. J. Hematol.* 1979;6(2):125–33. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830060204>
25. Refaai MA, Chuang C, Menegus M, Blumberg N, Francis CW. Outcomes after platelet transfusion in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J. Thromb. Haemost.* 2010 Jun;8(6):1419–21. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03861.x>

Статья поступила / Received 03.10.22

Получена после рецензирования / Revised 07.10.22

Принята в печать / Accepted 11.10.22

## Сведения об авторах

**Счастьев Илья Вениаминович**, к.м.н., доцент, доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета. E-mail: Schastitvsev.ilya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1306-1502

**Лобастов Кирилл Викторович**, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета. E-mail: lobastov\_kv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5358-7218

**Аленичев Александр Владимирович**, ординатор. E-mail: alenichev@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0018-7173

ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Аленичев Александр Владимирович. E-mail: alenichev@yandex.ru

## About authors

**Schastitvsev Ilya V.**, PhD Med, associate professor of General Surgery Dept. E-mail: Schastitvsev.ilya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1306-1502

**Lobastov Kirill V.**, PhD Med, associate professor of General Surgery Dept. E-mail: lobastov\_kv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5358-7218

**Alenichev Alexander V.**, resident. E-mail: alenichev@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0018-7173

Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

Corresponding author: Alenichev Alexander V. E-mail: alenichev@yandex.ru

**Для цитирования:** Счастьев И.В., Лобастов К.В., Аленичев А.В. Местное применение гепариновой мази как пусковой фактор развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. *Медицинский алфавит.* 2022; (25): 45–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-25-45-49>.

**For citation:** Schastitvsev I.V., Lobastov K.V., Alenichev A.V. Local application of heparin ointment as a trigger factor for the heparin-induced thrombocytopenia. *Medical alphabet.* 2022; (25): 45–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-25-45-49>.