

А.А. Набиева, Б.А. Бакиров, Р.А. Майер,
Г.Я. Хисматуллина, З.Р. Гарипова, Л.И. Музаева
**РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПРИЧИН ТРОМБОЦИТОПЕНИИ
У ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Причины тромбоцитопении весьма разнообразны. В ряде случаев причиной является применение некоторых групп лекарственных средств, в том числе гепарин. Большинство пациентов (81%) с выявленным снижением тромбоцитов в крови ниже уровня $100 \times 10^9/\text{л}$ не получали гепарин. Причинами такой тромбоцитопении могут быть реакция на введение других групп лекарственных препаратов (пациенты онкологического отделения) и различные патологические процессы, связанные с течением основного заболевания. Максимальная частота тромбоцитопении вне зависимости от применения гепарина встречается у пациентов онкологических и кардиологических отделений.

Целью исследования является анализ актуальности и частоты встречаемости гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) в условиях многопрофильного стационара. Частота тромбоцитопении ($<100 \times 10^9/\text{л}$) у пациентов многопрофильного стационара может достигать 1,36%. Среди 350 пациентов 66 (19%) получали гепарины. Эти пациенты могут рассматриваться как потенциально страдающие ГИТ. Большинство пациентов (62%) проходили лечение в отделениях хирургического профиля. Наибольшее количество таких пациентов находилось в кардиологическом отделении (20 человек в год) и в отделении сосудистой хирургии (11 человек в год). Таким образом, проблема ГИТ представляется весьма важной. Необходимо привлечь внимание врачей стационаров к решению данной проблемы с целью своевременной диагностики и лабораторной верификации ГИТ.

Ключевые слова: тромбоцитопения, гепарины, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, многопрофильный стационар.

A.A. Nabieva, B.A. Bakirov, R.A. Maier,
G.Ya. Khismatullina, Z.R. Garipova, L.I. Muzaeva
**RETROSPECTIVE STUDY OF THROMBOCYTOPENIA CAUSES
IN PATIENTS OF MULTI-SPECIALTY HOSPITAL**

The causes of thrombocytopenia are very diverse, one of them is using some kind of drugs (including heparin). Most of the patients (81%) with detected reduced level of platelets in blood ($<100 \times 10^9/\text{l}$) didn't get heparin. The reasons for such thrombocytopenia can be associated with the reaction to drugs of other groups (oncological patients), pathological processes related to the main disease course. Peak frequency of thrombocytopenia despite of heparin intake is found in patients of both oncological and cardiology departments.

The purpose of the study is analysis of the relevance and frequency of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in a multi-specialty hospital. The frequency of thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/\text{l}$) in patients of a multi-specialty hospital can reach 1.36%. Among 350 patients, 66 (19%) received heparins and they can be considered as potentially suffering from HIT. Most patients (62%) were treated in surgical departments. The departments with the largest number of such patients were the cardiology department (20 people per year) and the department of vascular surgery (11 people per year). Thus, the problem of HIT seems to be very important. It is necessary to attract the attention of hospital doctors to this problem for timely diagnosis and laboratory verification of HIT.

Key words: thrombocytopenia, heparin, heparin-induced thrombocytopenia, multidisciplinary hospital.

Тромбоцитопения – это состояние, характеризующееся снижением количества тромбоцитов в периферической крови ниже $150 \times 10^9/\text{л}$, как правило, сопровождающимся проблемами свертывания крови и, как следствие, повышенной кровоточивостью [1,6,10]. Уровень тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ может рассматриваться как выраженная тромбоцитопения [6,7].

Причины тромбоцитопении, являющейся одним из важных факторов в структуре госпитальной летальности, весьма разнообразны [1,5,6]. Патогенетическими механизмами данного состояния могут являться повышенное разрушение или пониженное производство тромбоцитов, их высокая секвестрация, а также гемодилюция.

Причиной выраженной тромбоцитопении в ряде случаев является применение некоторых групп лекарственных средств, таких как антиагреганты, вещества, обладающие фибринолитической активностью, антиаритмические препараты, нестероидные противовоспалительные средства, некоторые антибио-

тибиотики и противосудорожные препараты [8].

Одним из таких препаратов является гепарин [7,12]. Состояния, возникающие в ответ на введение гепарина и приводящие к развитию парадоксальных тромбозов в международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) обозначаются как гепариновая тромботическая тромбоцитопения (D 69.5) В клинической практике чаще применяется термин гепарининдуцированная тромбоцитопения. Выделяют две ее формы: первый тип неиммунная и второй тип иммунная. Поскольку первый тип тромбоцитопении носит транзиторный характер и редко приводит к развитию тромбозов, клинически значимым состоянием является ГИТ второго типа и в большинстве современных публикаций именно она обозначается данным термином (HIT – heparin-induced thrombocytopenia) [2].

Патогенез ГИТ обусловлен связыванием тромбоцитарного фактора 4 (PF4) с гепарином,

что приводит к формированию антитромбоцитарных аутоантител, агрегации и разрушению тромбоцитов, в результате чего выделяются прокоагулянтные соединения. Каскад описанных реакций в свою очередь может привести к развитию парадоксального тромбоза [15].

В клинической картине ГИТ распространены тромбозы глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии. Серьезными последствиями также являются инсульты и острый инфаркт миокарда. Смертность пациентов с подобными осложнениями, по данным ряда авторов, достигает 20% и приблизительно у 10% пациентов эти осложнения приводят к ампутации конечностей [11,16].

При этом несвоевременная диагностика и, как следствие, задержка с отменой гепарина, и с введением альтернативных антикоагулянтов ухудшают прогноз и повышают летальность [3,7,16].

Учитывая вышесказанное, становится очевидной актуальность изучения распространенности ГИТ для последующего внедрения в клиническую практику врачей различных специальностей современного диагностического протокола, повышающего эффективность своевременной диагностики (в том числе лабораторной) и лечения этого крайне опасного осложнения антикоагулянтной терапии.

Цель исследования: анализ актуальности и частоты встречаемости ГИТ в условиях многопрофильного стационара.

Материал и методы

Анализ проведен на основании ретроспективного исследования историй болезни пациентов, госпитализированных в различные отделения Клиники Башкирского государственного медицинского университета (БГМУ). В Клинике развернуто 755 коек различного профиля, на которых оказывается специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь. В течение года в отделения стационара поступает в среднем 28000-

32000 пациентов, из которых примерно 4000-4500 получают антикоагулянтную терапию.

В исследование включены пациенты с выявленной выраженной тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9/\text{л}$), госпитализированные в отделения стационара в течение 2017 года. На основании данных 350 историй болезни и 1478 результатов лабораторных исследований пациенты были разделены на 2 группы: первая группа – пациенты, получавшие антикоагулянтную терапию в виде подкожного или внутривенного введения нефракционированного (НФГ) или низкомолекулярного (НМГ) гепарина, вторая группа – пациенты, не получавшие гепаринотерапию. Также рассматривались подгруппы пациентов с хирургическим или терапевтическим профилем заболевания.

У части пациентов диагноз ГИТ был верифицирован с помощью проведения иммунотеста с количественным определением антител к комплексу гепарин – тромбоцитарный фактор 4 типа (PF4-H) в пробах крови, стабилизированных цитратом натрия на анализаторе ACL-TOP 500 CTS («IL Werfen», США). Использовались реагенты фирмы «IL Werfen», Испания. Выходом за пределы референсных значений считалось содержание антител выше 1,0 МЕ/мл.

Результаты и обсуждение

На основании ретроспективного анализа данных медицинских карт пациентов многопрофильного стационара за 2017 год выраженная тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$) была выявлена в 1478 пробах крови 350 пациентов. Всего за указанный период в рассматриваемых отделениях стационара находилось 25748 человек. Таким образом, частота выраженной тромбоцитопении составила 1,36%, что сопоставимо с данными как отечественных [7], так и зарубежных исследователей [13].

В табл. 1 представлен рейтинг (в порядке убывания) отделений по количеству частоты наблюдения пациентов с выраженной тромбоцитопенией.

Таблица 1

Частота выраженной тромбоцитопении у пациентов стационарных отделений многопрофильной Клиники БГМУ в 2017 году

Профиль отделения	Всего пациентов	Пациенты с тромбоцитопенией $<100 \times 10^9/\text{л}$	Частота тромбоцитопении, %
Онкологическое отделение	911	24	2,63
Кардиологическое отделение	3711	81	2,18
Хирургическое отделение №2	3815	70	1,83
Отделение урологии	2414	30	1,24
Отделение сосудистой хирургии	2210	27	1,22
Отделение торакальной хирургии	1804	22	1,21
Отделение гинекологии	2398	29	1,20
Терапевтическое отделение	3107	33	1,06
Хирургическое отделение №1	3206	25	0,78
Неврологическое отделение	2172	9	0,41
Всего...	25748	350	1,36

Максимальная частота тромбоцитопении вне зависимости от применения гепаринов встречается в онкологическом отделении, что связано как с основными заболеваниями пациентов данного профиля, так и с реакцией таких больных на химиотерапию [4,7]. Также высокая частота тромбоцитопении наблюдается среди пациентов кардиологического отделения, что также обусловлено профилем заболеваний пациентов этого отделения. Распределение больных с выраженной тромбоцитопенией по профилям стационарных отделений представлено в табл. 2.

Большинство пациентов (81%) с выявленным снижением тромбоцитов крови ниже уровня $100 \times 10^9/\text{л}$ не получали гепарины. Причинами такой тромбоцитопении могут быть как реакция на введение других групп лекарственных препаратов, так и различные патологические процессы, связанные с основным заболеванием. Так, более половины пациентов этой группы (57%) проходили лечение в отделениях хирургического профиля. Наиболее частыми причинами тромбоцитопении у таких пациентов являются гемодилюция и повышенное потребление тромбоцитов [4,7].

Таблица 2

Распределение больных с выраженной тромбоцитопенией по профилям стационарных отделений и в зависимости от гепаринотерапии

Профиль отделения	С гепаринотерапией	Без гепаринотерапии	Всего
Терапия			
Терапевтическое отделение	5	28	33
Неврологическое отделение	0	9	9
Кардиологическое отделение	20	61	81
Онкологическое отделение	0	24	24
Итого...	25	122	147
Хирургия			
Хирургическое отделение №1	3	22	25
Хирургическое отделение №2	4	66	70
Отделение торакальной хирургии	6	16	22
Отделение сосудистой хирургии	11	16	27
Отделение урологии	8	22	30
Отделение гинекологии	9	20	29
Итого:	41	162	203
Всего...	66	284	350

Наибольшее количество (40,7%) пациентов хирургического профиля с выраженной тромбоцитопенией, не получавших гепаринотерапию, лечились в хирургическом отделении №2. Это, очевидно, связано с разнообразием проводимых в этом отделении операций пациентам с заболеваниями органов брюшной полости, в том числе высокотехнологичными операциями по поводу эхинококкоза и опухолей печени, расширенными и реконструктивно-пластическими операциями гепатопанкреатодуоденальной зоны. На втором месте по количеству пациентов с тромбоцитопенией находятся хирургическое отделение №1 (13,5%), специализирующееся на абдоминальной хирургии, травматологии-ортопедии, а также гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей, и отделение урологии (13,5%). Далее следуют отделения гинекологии (12,3%), торакальной (10%) и сосудистой (10%) хирургии.

В отделениях терапевтического профиля проходили лечение 122 (43%) пациента второй группы, не получавших гепарины. Наиболее вероятной причиной тромбоцитопении у этих пациентов является реакция на лекарства, в том числе на химиотерапию у онкологических больных [4,7].

Половина (50%) пациентов этой группы лечились в кардиологическом отделении. Па-

тология сердечно-сосудистой системы у пациентов данного отделения, очевидно, обуславливает высокий риск развития тромбоцитопении. Далее следуют терапевтическое (23%), онкологическое (20%) и неврологическое (7%) отделения.

Среди 350 анализируемых пациентов 66 (19%) получали гепарины, и часть из них может рассматриваться как потенциально страдающие ГИТ. В этой группе большинство пациентов (62%) также проходили лечение в отделениях хирургического профиля.

Обращает на себя внимание тот факт, что на первом месте по числу пациентов первой группы с выраженной тромбоцитопенией на фоне введения гепаринов находится отделение сосудистой хирургии (27%), занявшее последнее место в рейтинге хирургических отделений по количеству больных, не получавших гепарин. Это можно объяснить тем, что большинство пациентов, находящихся на лечении в отделении сосудистой хирургии, получают гепарины в виде НФГ и/или НМГ.

Рейтинг отделений хирургического профиля в порядке убывания количества пациентов с выраженной тромбоцитопенией на фоне применения гепаринов выглядел следующим образом: сосудистая хирургия (27%) – гинекология (22%) – урология (20%) – торакальная

хирургия (14%) – хирургическое отделение №2 (10%) – хирургическое отделение №1 (7%).

В отделениях терапевтического профиля подавляющее большинство (80%) пациентов первой группы, получавших гепарины, проходили лечение как и в случае с не получавшими гепарины пациентами в кардиологическом отделении. Причины этого уже были рассмотрены выше. Еще 5 (20%) пациентов с тромбоцитопенией на фоне введения гепаринов лечились в терапевтическом отделении. В неврологическом и онкологическом отделениях пациентов с выраженной тромбоцитопенией, получавших гепарины, за 2017 год не наблюдалось.

Пациенты первой группы получали гепарины как в форме НФГ, так и НМГ. Ряд зарубежных авторов [13,15] указывает на более редкие случаи развития ГИТ при применении НМГ. Jang I.-K., Hursting M.J. показали, что применение НМГ, в частности препаратов на основе эноксапарина натрия, способно снизить частоту ГИТ до 5 раз в сравнении со стандартным НФГ [13]. Нами подобной зависимости выявлено не было. Так, из 66 пациентов, получавших гепарины, у 29 (44%) пациентов применялся стандартный НФГ, у 23 (35%) – НМГ, 14 (21%) пациентов получали обе группы гепаринов. Статистически значимого снижения частоты развития ГИТ у пациентов на фоне применения НМГ не выявлено и в Кокрейновском обзоре рандомизированных контролируемых исследований, проведенном Robertson L., Strachan J. [14]. Е.Л. Буланова с соавт. также отмечают, что замена НФГ на НМГ не меняет динамику числа тромбоцитов [2].

В результате ретроспективного анализа медицинских карт выявлено 66 пациентов с выраженной тромбоцитопенией на фоне проводимой гепаринотерапии, находившихся на лечении в отделениях Клиники БГМУ в 2017 году. Данные пациенты могут рассматриваться как потенциально имеющие такое серьезное осложнение гепаринотерапии, как ГИТ. Всего за 2017 год в рассматриваемых отделениях многопрофильного стационара гепарины в той или иной форме получали 4136 человек. Таким образом, частота развития ГИТ на фоне гепаринотерапии, по нашим данным, может достигать 1,6%.

Однако для верификации диагноза ГИТ необходимым условием является проведение

лабораторных исследований с определением антител к комплексу гепарин – тромбоцитарный фактор 4 типа (PF4-H). Стоит отметить, что только 45 (68%) пациентам из 66 было проведено подобное исследование. У 42 из 45 пациентов титр PF4-H превышал референсные значения от 50 до 70 %, что можно рассматривать как лабораторную верификацию ГИТ.

Многие авторы также указывают на сложность и несвоевременность диагностики ГИТ, связанной в том числе и с недостаточной доступностью для медицинских учреждений специфической иммунодиагностики [4,7].

В качестве решения проблемы своевременной диагностики ГИТ большинство авторов предлагают использовать «Шкалу 4Т» вероятности ГИТ, которая предусматривает подсчет баллов по 4 критериям и 3 степеням [4,9]. Так, Н.Ю. Семиголовский рекомендует использование мнемонического «Правила 100 – 50 – 100», включающего 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 [7]. В данном исследовании «Шкала 4Т» не использовалась.

Алгоритм действий для лабораторно подтвержденной ГИТ включает в себя переход на НМГ [13,15] или полный отказ от гепаринов с переходом на альтернативные антикоагулянты негепариновой природы [2,4], а также проведение дуплексного сканирования вен нижних конечностей для исключения тромбоза глубоких вен [8,11].

Выводы

Проведенное исследование показывает, что частота ГИТ как осложнения гепаринотерапии может достигать 1,6%. Несмотря на относительную редкость подобного осложнения, учитывая тяжесть последствий и практику применения гепаринов у пациентов с самыми разнообразными заболеваниями в различных отделениях многопрофильного стационара, проблема ГИТ представляется весьма актуальной. Необходимо привлекать внимание врачей стационаров к данной проблеме, а также внедрять в клиническую практику тесты для определения ГИТ-антител, что способствует своевременной диагностике и лабораторной верификации ГИТ.

Сведения об авторах статьи:

Набиева Алина Артуровна – врач-ординатор кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Alin4ik.nabieva@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2079-1503.

Бакиров Булат Ахатович – д.м.н., завкафедрой госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Bakirovb@gmail.com. идентификатор ORCID: 0000-0002-3297-1608.

Майер Руслан Амирович – ассистент кафедры госпитальной терапии №2, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ruslanmaier14@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7482-7615.

Хисматуллина Гюльназ Ягафаровна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: slasg@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0590-8443.

Гарипова Зинфира Раисовна – зав. отделением клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kdlkbgmu@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2565-4003.

Музаева Лиана Ирековна – врач-терапевт ФГБОУ ВО БГМУ Минздрав России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lianochka-84@mail.ru. ORCID 0000-0002-8878-3737.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокарев И.Н. Гематология для практического врача. – Москва: МИА. – 2018. – 344 с.
2. Буланова, Е.Л. Гепарининдуцированная тромбоцитопения – анализ проблемы в рамках многопрофильного стационара / Е.Л. Буланова, С.В. Дзюба [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – №5. – С. 70-74.
3. Васильев, С.А. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (обзор) / С.А. Васильев, Л.А. Горгидзе [и др.] // Атеротромбоз. – 2019. – № 1. – Р. 99-114.
4. Марченко, И.А. Современные методы лабораторной диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении / И.А. Марченко, А.В. Шиян, А.С. Андреева // Медицинский совет. – 2017. – № 12. – С. 189-195.
5. Меликян А.Л. [и др.]. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений // Онкогематология. – 2017. – Т. 12, №1. – С. 78-87.
6. Рукавицын О.А. Гематология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 784 с.
7. Семиголовский, Н.Ю. [и др.]. Тромбоцитопения у больных многопрофильного стационара и возможные пути оптимизации ее оценки // Медицинский совет. – 2017. – № 20. – С. 14-19.
8. Arnold D [et al.]. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. – Transfusion Med. Rev. – 2013. – Jul, № 27 (3). – P. 137-145.
9. Cuker A., Gimotty P. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. – Blood – 2012 – № 120 (20) – P. 4160-4167.
10. Deutschman C., Neligan P. Evidence-Based Practice of Critical Care. 3rd Edition – Elsevier – 2019 – 688 p.
11. Fathi M. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Identification and treatment pathways. – Global cardiology science & practice – 2018 – № 2 – P. 15.
12. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: frequency and pathogenesis. – Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis – 2006 – № 35 (1-2) – P. 37-45.
13. Jang I.-K., Hursting M.J. When heparins promote thrombosis review of heparin-induced thrombocytopenia. – Circulation – 2005 – Vol.111 № 20 – P. 2671-2683.
14. Robertson L., Strachan J. Subcutaneous unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. – Cochrane Database Syst. Rev. – 2017 Feb 14.
15. Selleng K, Warkentin T, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. – Crit Care Med – 2007 – № 35 – P. 1165-1176.
16. Warkentin T, Sheppard J [et al.]. Heparin-induced thrombocytopenia in medical surgical critical illness. – Chest Journal – 2013 – № 144 (3) – P. 848-858.

REFERENCES

1. Bokarev I.N. Gematologiya dlya prakticheskogo vracha. – MIA – 2018 – 344 s. (In Russ.).
2. Bulanova E.L., Dzyuba S.V. i soavt. Geparin-inducirovannaya trombocitopeniya – analiz problemy v ramkah mnogoprofil'nogo stacionara. – Anesteziologya i reanimatologiya – 2018 – №5 – S. 70-74. (In Russ.).
3. Vasil'ev S.A., Gorgidze L.A. i soavt. Geparin-inducirovannaya trombocitopeniya (obzor) – Aterotromboz – 2019 – № 1 – P. 99-114. (In Russ.).
4. Marchenko I.A., Shiyani A.V., Andreeva A.S. Sovremennye metody laboratornoj diagnostiki geparin-inducirovannoy trombocitopenii. – Medicinskij sovet – 2017 – № 12 – S. 189-195. (In Russ.).
5. Melikyan A.L. i soavt. Differencial'naya diagnostika trombocitopenij – Onkogematologiya – 2017 – №1, tom 12 – S. 78-87. (In Russ.).
6. Rukavicyn O.A. – Gematologiya. Nacional'noe rukovodstvo. – GEOTAR-Media – 2019 – 784 s. (In Russ.).
7. Semigolovskij N.YU. i soavt. Trombocitopeniya u bol'nyh mnogoprofil'nogo stacionara i vozmozhnye puti optimizacii ee ocenki. – Medicinskij sovet – 2017 – № 20 – S. 14-19. (In Russ.).
8. Arnold D [et al.]. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. – Transfusion Med. Rev. – 2013 – Jul, № 27 (3) – P. 137-145.
9. Cuker A., Gimotty P. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. – Blood – 2012 – № 120 (20) – P. 4160-4167.
10. Deutschman C., Neligan P. Evidence-Based Practice of Critical Care. 3rd Edition – Elsevier – 2019 – 688 p.
11. Fathi M. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Identification and treatment pathways. – Global cardiology science & practice – 2018 – № 2 – P. 15.
12. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: frequency and pathogenesis. – Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis – 2006 – № 35 (1-2) – P. 37-45.
13. Jang I.-K., Hursting M.J. When heparins promote thrombosis review of heparin-induced thrombocytopenia. – Circulation – 2005 – Vol.111 № 20 – P. 2671-2683.
14. Robertson L., Strachan J. Subcutaneous unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. – Cochrane Database Syst. Rev. – 2017 Feb 14.
15. Selleng K, Warkentin T, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. – Crit Care Med – 2007 – № 35 – P. 1165-1176.
16. Warkentin T, Sheppard J [et al.]. Heparin-induced thrombocytopenia in medical surgical critical illness. – Chest Journal – 2013 – № 144 (3) – P. 848-858.