

DOI: 10.15825/1995-1191-2018-1-114-119

ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

М.Ш. Хубутия, С.В. Журавель, Н.К. Кузнецова, Е.В. Клычникова, Л.В. Донова

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Широкое применение гепарина в качестве антикоагулянта привело к формированию проблемы гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ). На современном этапе число различных направлений хирургической практики, в которых приходится сталкиваться с этим грозным осложнением, увеличивается. Представлен собственный опыт диагностики ГИТ у молодого пациента после трансплантации печени в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, который позволил вовремя установить причину массивного тромбообразования, выполнить ретрансплантацию печени, исключив использование гепарина, и сохранить жизнь пациенту.

Ключевые слова: гепарин-индуцированная тромбоцитопения, трансплантация печени.

HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA IN PATIENT POST LIVER TRANSPLANTATION

M.Sh. Hubutija, S.V. Zhuravel', N.K. Kuznetsova, E.V. Klychnikova, L.V. Donova

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine Health Department of Moscow, Moscow, Russian Federation

The widespread use of heparin as an anticoagulant has led to the formation of the problem of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). At the present time, the number of different areas of surgical practice, in which we have to face this threat complication, is increasing. We present the clinical case of HIT in a young patient after liver transplantation. Diagnostics of HIT allowed in time to establish the cause of massive thrombus formation, perform liver transplantation, exclude the use of heparin and save the life of the patient.

Key words: heparin-induced thrombocytopenia, liver transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Активному использованию нефракционированного гепарина (НФГ) в хирургической практике с середины прошлого века способствовало бурное развитие сердечно-сосудистой хирургии. Потребность в использовании антикоагулянта объяснялась его удовлетворительными фармакологическими характеристиками и доступной ценой. Однако на фоне его широкого применения в медицинской практике появились сообщения о развитии тромбозов у пациентов, получающих гепарин. Одними из первых парадоксальный тромбоз при лечении гепарином в 1957 году описали R.E. Weismann и R.W. Tobin [1, 2]. А в 1969-м было опубликовано сообщение E.A. Natelson о сопутствующей тром-

бозам тромбоцитопении [3]. Гипотеза иммунного механизма развития этого состояния принадлежит D. Silver и его коллегам, которые в 1973 году предположили, что причиной является образование гепарин-зависимых антител [4].

Детальное изучение явления гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) позволило определить 2 типа данного состояния, которые имеют разный патогенез, клиническое течение, терапевтическую тактику и прогноз.

Первый тип ГИТ отличается прямым (неиммунным) взаимодействием молекул НФГ с мембраной тромбоцита, это приводит к активации и агрегации тромбоцитов, и как следствие к развитию тромбоцитопении [5]. При этом типе ГИТ клинические

Для корреспонденции: Кузнецова Наталия Константиновна. Адрес: 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3, к. 5. Тел. (495) 628-35-02. E-mail: natalikuz@inbox.ru

For correspondence: Kuznetsova Natalia Konstantinovna. Address: 3/5 Bol'shaya Sukharevskaya sq. Moscow, 129090, Russian Federation. Tel. (495) 628-35-02. E-mail: natalikuz@inbox.ru

проявления наступают на 1–3-й день заболевания и характеризуются изолированным снижением числа тромбоцитов (менее $150 \times 10^9/\text{л}$) [6]. Своевременная отмена НФГ приводит к восстановлению уровня тромбоцитов и далее не требует какого-либо дополнительного лечения [7].

Второй тип ГИТ – иммунноопосредованная реакция, возникающая в течение первых 4–15 суток от первого применения гепарина, характеризующаяся выработкой специфических антител и проявляющаяся резким падением уровня тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ с развитием парадоксальных тромбозов [8–10]. Ключевое патогенетическое звено ГИТ 2-го типа – необъяснимый синтез антител класса IgG к комплексу «гепарин – тромбоцитарный фактор 4» (данный фактор (PF4) выделяется из активированных гепарином α -гранул тромбоцитов). Появление этих антител в плазме пациента совпадает с началом клинических проявлений ГИТ. Однако если в анамнезе пациента имеется использование НФГ в течение последних 30 суток, то срок до появления первых клинических признаков может сократиться до 24 часов.

Взаимодействие IgG, PF4 и гепарина приводит к образованию иммунного комплекса IgG-PF4/гепарин, который адсорбируется на мембране тромбоцитов, вызывает их разрушение с последующим выбросом в кровь вазоактивных соединений (серотонин, гистамин, АДФ), повышающих уровень тромбина в крови, тем самым запуская процесс тромбообразования [7, 10]. Как известно, хирургическое вмешательство сопровождается опеределенной активацией клеток эндотелия с образованием тканевого тромбопластина, что само по

себе усугубляет риск развития тромботических осложнений [11]. Ряд исследователей определяющим фактором взаимодействия гепарина с PF4 считают заряд и длину молекулы НФГ [8, 12–15]. Поэтому использование для антикоагулянтной терапии низкомолекулярных гепаринов (НМГ) значительно снижает риск развития ГИТ [14–17].

По данным литературы, вероятность возникновения гепарин-индуцированной тромбоцитопении составляет до 1–5% от общего числа пациентов, получающих нефракционированный гепарин (НФГ) [6]. При этом у женщин ГИТ встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин [18]. Считается, что при ГИТ преимущественно поражается венозное русло [19], артериальные тромбозы встречаются в 3–10% случаев, однако при ангио- и кардиохирургических вмешательствах большинство тромбозов являются артериальными [7, 20]. Ряд авторов отмечают варьирование частоты ГИТ в зависимости от характера популяции больных (у пациентов хирургического профиля чаще, чем терапевтического), а также длительности применения гепарина [21, 22].

Летальный исход развивается у 5–10% больных с ГИТ и тромбозами [7].

В материалах Warkentin TE. (British Journal of Haematology 2003; 121: 535–555; July 2010) диагностические критерии ГИТ были обобщены в балльной системе оценки, которую удобно использовать в клинической практике. Данная система оценки получила одобрение в публикации Lo с соавт. [23] и характеризовалась как Шкала 4Т.

Шкала 4Т, приведенная в таблице, позволяет оценить состояние больного на основании 4 кли-

Таблица

Балльная система оценки вероятности развития ГИТ 4Т
Point system of assessment of the probability HIT 4T

Баллы	2	1	0
Тромбоцитопения	>50% падение количества тромбоцитов или минимальное количество тромбоцитов $20\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$	30–50% падение количества тромбоцитов или минимальное количество тромбоцитов $10\text{--}19 \times 10^9/\text{л}$	<30% падение количества тромбоцитов или минимальное количество тромбоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$
Сроки падения тромбоцитов	Четкое начало на 5–10-й день или <1 дня (<i>если был контакт с гепарином в течение последних 100 дней</i>)	Согласуется с иммунизацией, но не четко (<i>например, отсутствуют данные о числе тромбоцитов</i>) или начало тромбоцитопении после 10 дней	Количество тромбоцитов падает слишком рано (<i>при отсутствии недавнего контакта с гепарином</i>)
Тромбообразование или другие осложнения, например повреждение кожи	Новые тромбы; некроз кожи; острая системная реакция на болюсное введение гепарина	Прогрессирующий или повторяющийся тромбоз; эритемные повреждения кожи; предполагаемый, но пока недоказанный, тромбоз	Отсутствует
Отсутствие других причин тромбоцитопении	Нет других выраженных причин падения количества тромбоцитов	Есть вероятность другой причины	Имеется конкретная другая причина

нических критериев: степени тромбоцитопении, сроков ее развития, наличия тромбообразования или других осложнений и отсутствия других причин тромбоцитопении. С помощью этой балльной системы врач-клиницист может оценить риск ГИТ как низкий (0–3 балла), умеренный (4–6 баллов) или высокий (7–8 баллов). У пациентов с низким баллом (<4) вероятность иммуноопосредованной ГИТ <5%, и тестирования на антитела к комплексу «тромбоцитарный фактор 4/гепарин (ТФ4-Г)» не требуется. У пациентов с умеренной (4–6 баллов) и высокой (7–8 баллов) клинической вероятностью необходимо выполнить лабораторный анализ на наличие антител к ТФ4-Г. Во всех случаях балльную систему следует использовать как дополнительный метод оценки.

Вторым по важности критерием подтверждения диагноза ГИТ у больных с клиническими проявлениями, помимо балльной системы, является обнаружение у них антител к ТФ4-Г. Так, в исследовании свыше 2000 больных, направленных в референсную лабораторию для подтверждения клинического диагноза ГИТ, анализ на наличие антител к ТФ4-Г позволил исключить ГИТ более чем у 90% из них. При этом на основании исследований, проведенных на образцах пациентов, получавших гепарин, было установлено, что результат анализа на антитела к ТФ4-Г, равный или превышающий 1,0 Ед/мл, может означать наличие ГИТ. Отрицательный результат теста на антитела к ТФ4-Г может служить основанием для принятия клинического решения об исключении диагноза ГИТ и продолжении терапии гепарином.

В настоящее время для диагностики ГИТ используют две группы серологических тестов. В основе первой группы тестов лежит использование антигена (или «иммунологические» тесты).

Вторая группа включает в себя функциональные тесты (так называемые тесты «с отмытыми тромбоцитами»). В основе этих методов лежит гепарин-зависимая активация тромбоцитов сывороткой пациента.

Целью настоящей публикации является демонстрация редкого наблюдения сочетания ГИТ, мальформации Абернети 1-го типа и аденоматоза печени у пациента, перенесшего трансплантацию и срочную ретрансплантацию печени.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Е., 18 лет, в мае 2017 года оперирован в Московском городском центре трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского по поводу мальформации Абернети 1-го типа, аденоматоза печени. При поступлении уровень тромбоцитов в крови – $210 \times 10^9/\text{л}$. Выполнена ортотопическая трансплантация печени от посмертного донора. Операция выполнялась под

эндотрахеальной анестезией, интраоперационная кровопотеря составила 700,0 мл, общий объем инфузии – 4700,0 мл, длительность операции – 6 часов 25 мин. Трансфузия компонентов донорской крови пациенту не производилась.

Следует отметить, что через 30 мин от момента формирования артериального анастомоза по данным интраоперационного УЗИ зарегистрирован тромбоз печеночной артерии, по поводу чего выполнено разобщение анастомоза, эвакуирован тромб. Артериальный анастомоз повторно сформирован.

С целью профилактики тромбоза сосудистых анастомозов и улучшения кровотока в трансплантате во время операции и в раннем послеоперационном периоде пациент получал постоянную в/в инфузию гепарина от 200 до 400 ЕД/час и вазопростан 40 мг/сут. В первые сутки после трансплантации печени уровень тромбоцитов составил $182 \times 10^9/\text{л}$. Последующая динамика уровня тромбоцитов показана на рис. 1.

По данным мониторинга УЗИ на 4-е сутки после операции регистрируются признаки тромбоза донорского сегмента артериального русла. Этому предшествовало снижение тромбоцитов до $97 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 1).

В последующем по УЗИ отмечается прекращение кровотока по долевым печеночным артериям, резкое снижение кровотока по левой воротной вене и формирование очагов некроза в трансплантате. Степень ишемических повреждений трансплантата характеризовалась выраженным цитолизом: АЛТ до 3181,2 ЕД/л (при норме до 45 ЕД/л), АСТ до 2617,4 ЕД/л (при норме до 35 ЕД/л), а также повышением уровня аммиака в крови до 296,9 мкмоль/л (при норме до 72 мкмоль/л).

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости с в/в контрастированием подтвержден тромбоз левой, сред-

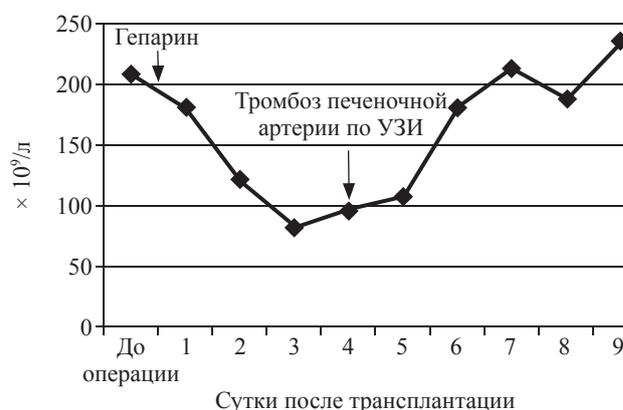


Рис. 1. Динамика количества тромбоцитов после трансплантации печени

Fig. 1. Changes of platelets post liver transplantation

ней печеночных вен, тромбоз печеночной артерии и диффузные, постишемические изменения печеночного трансплантата с формированием обширных очагов некроза.

Быстрое распространение тромбообразования в сосудах печеночного трансплантата в сочетании со снижением уровня тромбоцитов на фоне антикоагулянтной терапии гепарином явилось основанием предполагать наличие у больного ГИТ.

Оценка вероятности развития ГИТ у данного пациента по Шкале 4Т составила 7 баллов, что соответствовало высокой степени вероятности ГИТ (табл.).

С использованием набора HemosIL HIT-Ab (PF4-H), предназначенного для автоматического выполнения иммунотурбидиметрического определения содержания общего иммуноглобулина, взаимодействующего с тромбоцитарным фактором 4 (PF4) в комплексе с гепарином (ТФ4-Г), на анализаторах семейства ACL TOP в человеческой цитратной плазме, было выполнено исследование на наличие антител к ТФ4-Г для подтверждения ГИТ. Полученный результат соответствовал 3,1 Ед/мл, что достоверно подтверждало наличие ГИТ у пациента.

Гепарин был отменен, назначен фондапаринукс натрия (Арикстра®) 5 мг/сут.

Пациент по жизненным показаниям включен в экстренный лист ожидания трансплантации печени. Через 16 дней от момента первой операции выполнена ретрансплантация печени.

После ретрансплантации печени пациент с целью профилактики тромбообразования получал ингибитор фактора X фондапаринукс натрия (Арикстра®) 5 мг/сут парентерально. С 4-х суток назначен дабигатран этексилат (Прадакса®) 220 мг/сут per os, с 6-х суток дополнительно назначена ацетилсалициловая кислота (Тромбо АСС®) 100 мг/сут per os.

На рис. 2 представлена динамика тромбоцитов у пациента после ретрансплантации печени.

На фоне проводимой антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у пациента после ретранс-

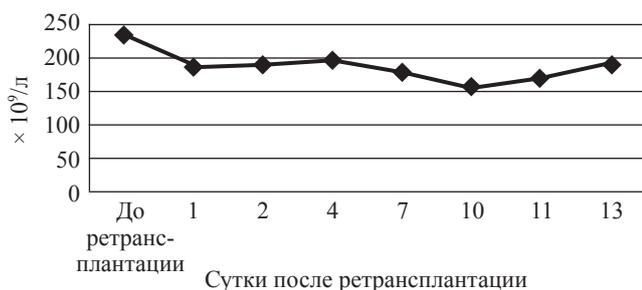


Рис. 2. Динамика количества тромбоцитов после ретрансплантации

Fig. 2. Changes of platelets post liver retransplantation

плантации печени снижения уровня тромбоцитов и признаков тромбоза сосудов не отмечалось.

В дальнейшем послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан на 17-е сутки после ретрансплантации печени в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день общепризнанных, основанных на многоцентровых исследованиях рекомендаций по лечению ГИТ нет, но алгоритм, определяющий в той или иной мере эффективность лечебных мероприятий, существует.

Лечение ГИТ начинают прежде всего с полного прекращения даже случайного введения гепарина (использование устройств и сосудистых катетеров с гепариновым покрытием, периферических «гепариновых заглушек» сосудистых доступов и т. п.).

Для продолжения антикоагулянтной терапии назначают альтернативные антикоагулянты (ингибиторы тромбина – лепаирудин, бивалирудин, или ингибиторы фактора X – фондапаринукс, данапароид).

Следует отказаться от трансфузий донорской тромбоцитарной массы по причине высокого риска повышенного тромбообразования.

За рубежом на современном этапе проблеме ГИТ уделяется большое внимание. В частности, Американская коллегия врачей – специалистов по заболеваниям органов грудной клетки (American College of Chest Physicians) регулярно публикует руководство по антитромботической и тромболитической терапии – труды согласительных конференций, где решения проблем, связанных с ГИТ, также находят свое отражение [20].

Для нашей повседневной лечебной практики приходится признать, что большинство клиницистов думают о «недостаточной гепаринотерапии» уже имеющегося тромбоза или его профилактики, не предполагая наличия у больного ГИТ и тромбоза, продолжают введение гепарина, пока не разовьются тяжелые осложнения [24].

Особую сложность постановка диагноза ГИТ представляет у пациентов в тех случаях, когда тромбоцитопения либо обусловлена основным заболеванием, либо возникает после обширных операций.

Это характерно, в частности, для пациентов с диффузными заболеваниями печени, особенно в терминальных стадиях, когда больному показана трансплантация печени. Вследствие разных причин (портальная гипертензия, вирусные гепатиты и т. п.) тромбоцитопения – достаточно частое состояние при циррозе печени. Нарушение гемокоагуляции обычно является традиционной проблемой у этой категории больных и обусловлено снижением

белковосинтезирующей функции печени на фоне ее диффузного поражения. При этом снижается уровень как про-, так и антикоагулянтов (протеин С, антитромбин III), что приводит не только к повышению кровоточивости, но и к тромбообразованию.

Частота развития тромбозов воротной вены у пациентов с циррозом печени по данным аутопсии составляет 6–64%, по результатам УЗ-исследований – 5–24% [25].

Риск развития тромбоза тесно связан с тяжестью заболевания печени и составляет менее 1% случаев у больных с компенсированным циррозом печени и 8–25% случаев у больных с декомпенсированным циррозом печени [26–28].

Так, по данным результатов исследований 24 000 аутопсий, проведенных в Швеции, распространенность тромбоза воротной вены в общей популяции составила 1%. При этом на долю тромбоза на фоне цирроза печени пришлось 28% случаев [29].

Использование гепаринотерапии у пациентов при трансплантации печени, особенно в случае тромбоза воротной вены в предоперационном анамнезе, получило свое распространение. Инфузия гепарина назначается в раннем послеоперационном периоде с целью профилактики тромбоза сосудистых анастомозов печеночного трансплантата.

В настоящем клиническом наблюдении представлен редкий случай диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении, на фоне развития которой у пациента, перенесшего трансплантацию печени, произошел тромбоз венозного и артериального русла в трансплантате с последующим распространением некротического процесса и потерей трансплантата. В данном случае диагностика ГИТ у молодого пациента позволила вовремя определить причину тромбообразования, перейти на альтернативные антикоагулянты, выполнить ретрансплантацию печени и после нее сохранить функцию органа и жизнь пациента, исключив использование гепарина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционно используя гепарин в качестве антикоагулянта в хирургической практике на современном этапе, необходимо помнить о возможном развитии у пациента гепарин-индуцированной тромбоцитопении, в особенности если клиническое течение сопровождается снижением уровня тромбоцитов и признаками тромбообразования.

Шкала 4Т – доступный способ, который следует взять на вооружение любому клиницисту, которому в той или иной степени приходится сталкиваться с гепаринотерапией.

Применение альтернативной антикоагулянтной терапии (например, ингибиторов фактора X) поз-

воляет избежать риска гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kelton JG, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective. *Blood*. 2008; 112 (7): 2607–2616. doi: 10.1182/blood-2008-02-078014.
2. Weismann RE, Tobin RW. Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy. *AMA Arch. Surg.* 1958; 76 (2): 219–225. PMID:13497418.
3. Natelson EA, Lynch EC, Alfrey CP Jr, Gross JB. Heparin-induced thrombocytopenia. An unexpected response to treatment of consumption coagulopathy. *Ann. Intern. Med.* 1969; 71 (6): 1121–1125. PMID:5391254.
4. Rhodes GR, Dixon RH, Silver D. Heparin induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic manifestations. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1973; 136 (3): 409–416. PMID:4688805.
5. Brieger DB, Mak KH, Kottke-Marchant K, Topol EJ. Heparin-induced thrombocytopenia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31 (7): 1449–1459. PMID:9626819.
6. Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*. 2005; 111 (20): 2671–2683. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.518563.
7. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am. J. Med.* 1996; 101 (5): 502–507. PMID:8948273.
8. Motokawa S, Torigoshi T, Maeda Y, Maeda K, Jiuchi Y, Yamaguchi T et al. IgG-class anti-PF4/heparin antibodies and symptomatic DVT in orthopedic surgery patients receiving different anti-thromboembolic prophylaxis therapies. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2011; 12: 22. doi: 10.1186/1471-2474-12-22.
9. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (17): 1286–1292. doi:10.1056/NEJM200104263441704.
10. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135 (7): 502–506. PMID:11578153.
11. Greinacher A, Pötzsch B, Amiral J, Dummel V, Eichner A, Mueller-Eckhardt C. Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen. *Thromb. Haemost.* 1994; 71 (2): 247–251. PMID:8191407.
12. Gosselin RC, Dager WE, King JH, Janatpour K, Mahackian K, Larkin EC et al. Effect of direct thrombin inhibitors, bivalirudin, lepirudin, and argatroban, on prothrombin time and INR values. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004; 121 (4): 593–599. doi:10.1309/D79K-4YG7-8NTN-YY38.
13. Messerli AW, Askari AT, Lincoff AM. Management strategies in antithrombotic therapy. Chichester, England; Hoboken, N.J.: John Wiley, 2007: 350. doi: 10.1002/9780470518137.fmatter.

14. 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. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332 (20): 1330–1335. doi:10.1056/NEJM199505183322003.
15. Warkentin TE, Greinacher A. So, does low-molecular-weight heparin cause less heparin-induced thrombocytopenia than unfractionated heparin or not? *Chest.* 2007; 132 (4): 1108–1110. doi:10.1378/chest.07-1553.
16. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (8): 809–817. doi:10.1056/NEJMcp052967.
17. Datta I, Ball CG, Rudmik L, Hameed SM, Kortbeek JB. Complications related to deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: a systematic review of the literature. *J. Trauma Manag. Outcomes.* 2010; 4: 1. doi:10.1186/1752-2897-4-1.
18. Warkentin TE, Sheppard JA, Sigouin CS, Kohlmann T, Eichler P, Greinacher A. Gender imbalance and risk factor interaction in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2006; 108 (9): 2937–2941. doi:10.1182/blood-2005-11-012450.
19. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br. J. Haematol.* 2003; 121 (4): 535–555. PMID:12752095.
20. Linkins L, 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; 141 (2, Suppl.): 495–530. doi:10.1378/chest.11-2303.
21. Greinacher A, Warkentin TE. Risk of Heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving thromboprophylaxis. *Exp. Rev. Hematol.* 2008; 1 (1): 75–85. doi:10.1586/17474086.1.1.75.
22. 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): 1703–1708. PMID:10961867.
23. 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. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4 (4): 759–765. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01787.x.
24. Бокерия ЛА, Чигерин ИИ. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (современное состояние проблемы). М.: Изд. НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2007: 96. Bokeriya LA, Chigerin IN. Geparinindutsirovannaya trombositopeniya (sovremennoe sostoyanie problemy). М.: Izd. NTsSSKh im. A.N. Bakuleva, 2007: 96 [in Russ.].
25. Fimognari FL, Violi F. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Intern. Emerg. Med.* 2008; 3 (3): 213–218. doi:10.1007/s11739-008-0128-0.
26. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut.* 2005; 54 (5): 691–697. doi:10.1136/gut.2004.042796.
27. Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, Matsutani S, Sumida M, Goto N et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology.* 1985; 89 (2): 279–286. PMID:4007419.
28. Андрейцева ОИ, Журавель СВ, Донов ЛВ, Джаграев КР, Чжао АВ. Профилактика и лечение сосудистых осложнений после трансплантации печени. *Трансплантология.* 2012; (1–2): 33–37. Andreytseva O.I., Zhuravel' SV, Donova LV, Dzhagraev KR, Chzhao AV. Profilaktika i lechenie sosudistykh oslozhneniy posle transplantatsii pecheni. *Transplantologiya.* 2012; (1–2): 33–37 [in Russ.].
29. Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (13): 2115–2159. PMID:16610067.

*Статья поступила в редакцию 14.12.2017 г.
The article was submitted to the journal on 14.12.2017*