

УДК 615.065:615.371:616.36-005.6:578.834.1
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-149-160>



Обзор | Review

Тромбоцитопения как побочный эффект гепаринотерапии и вакцинации против COVID-19: обзор

С.С. Постников, Н.В. Теплова, О.В. Гульбекова[✉]

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

✉ Гульбекова Олеся Владимировна gulbekova1990@mail.ru; gulbekova_ov@rsmu.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Частое использование гепарина, как низкомолекулярного, так и нефракционированного, для профилактики и лечения тромбозов, вызванных COVID-19, увеличивает риск возникновения такой нежелательной реакции, как гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ). Вакцинация играет ключевую роль в борьбе с пандемией COVID-19, однако необходимо учитывать возможные побочные эффекты, в частности, развитие после введения аденовирусных вакцин вакцино-индуцированной иммунной тромбоцитопения (ВИТТ).

ЦЕЛЬ. Провести сравнительный анализ распространенности, патогенетических механизмов развития, особенностей проявления и лечения ГИТ и ВИТТ с целью выявления общих черт и различий данных нежелательных реакций, а также для оптимизации и выбора наиболее эффективной терапевтической стратегии для каждой из них в клинической практике.

ОБСУЖДЕНИЕ. В анализ были включены полнотекстовые статьи на русском и английском языках следующих типов: систематические обзоры, метаанализы, клинические исследования, обзорные статьи, клинические случаи, опубликованные с 1992 по март 2024 г. и размещенные в библиографических базах данных PubMed, Lens.org, eLIBRARY.RU. Показано, что ГИТ чаще встречается у женщин, подвергшихся хирургическим вмешательствам на сердечно-сосудистой системе, ортопедическим операциям, находящимся на экстракорпоральной мембранной оксигенации; у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии. ВИТТ более распространена среди женщин в возрасте до 55 лет, принимающих оральные контрацептивы, вакцинированных аденовирусной вакциной. ГИТ начинает проявляться приблизительно через 5–10 суток после начала применения гепарина, время начала ВИТТ варьирует от 4-х суток до 1 месяца. Для ВИТТ характерна атипичная локализация тромбозов в отличие от ГИТ. При ГИТ активирующие тромбоциты антитела IgG к PF4-гепарину связываются с рецепторами FcγRIIA, что приводит к активации и агрегации тромбоцитов. При ВИТТ полианионом, запускающим иммунную систему, является ДНК векторного аденовируса из внеклеточных ловушек нейтрофилов либо белок гексон. В качестве терапии ГИТ рассматривается прекращение применения гепарина либо переход с нефракционированного гепарина на низкомолекулярный или фондапаринукс натрия, негепариновые антикоагулянты (прямые ингибиторы тромбина, пероральные антикоагулянты). Вариантами лечения ВИТТ являются негепариновые антикоагулянты (переход на них необязателен), фондапаринукс натрия, внутривенное введение иммуноглобулинов. При обеих нежелательных реакциях основной причиной летального исхода является венозный тромбоз.

ВЫВОДЫ. У медицинских работников должна быть настороженность в отношении возможного развития ВИТТ после вакцинации аденовирусными вакцинами против COVID-19 и ГИТ при применении гепарина, а пациентам с подозрением на указанные нежелательные реакции должны быть обеспечены неотложная госпитализация, консультация гематолога, лабораторное и инструментальное обследование.

Ключевые слова: гепарин; антикоагулянты; COVID-19; вакцины; аденовирусные вакцины; гепарин-индуцированная тромбоцитопения; вакцино-индуцированная иммунная тромбоцитопения; тромбоз; нежелательные реакции; нежелательные явления после вакцинации

© С.С. Постников, Н.В. Теплова, О.В. Гульбекова, 2025

Для цитирования: Постников С.С., Теплова Н.В., Гульбекова О.В. Тромбоцитопения как побочный эффект гепаринотерапии и вакцинации против COVID-19: обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(2):149–160. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-149-160>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Постников С.С. является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Thrombocytopenia as a Side Effect of Heparin Therapy and COVID-19 Vaccination: A Review

Sergey S. Postnikov, Natalia V. Teplova, Olesya V. Gulbekova✉

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanov St., Moscow 117513, Russian Federation

✉ Olesya V. Gulbekova gulbekova1990@mail.ru; gulbekova_ov@rsmu.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Both low-molecular-weight and unfractionated heparins are frequently used to prevent and treat COVID-19-associated thrombosis, placing patients at an increased risk of developing heparin-induced thrombocytopenia (HIT) as an adverse reaction. Vaccination has played a key role in combating the COVID-19 pandemic, yet careful consideration is needed for potential adverse events following immunisation, in particular, for vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) associated with adenoviral vector vaccines.

AIM. This study aimed to conduct a comparative analysis of HIT and VITT prevalence, pathogenetic mechanisms, clinical manifestation patterns, and treatment considerations in order to select the most effective therapeutic strategies for each condition and optimise them for clinical use.

DISCUSSION. This comparative analysis covers full-text systematic reviews, meta-analyses, clinical trial reports, review articles, and case reports in Russian and English published from 1992 to March 2024 and retrieved from bibliographic databases, including PubMed.gov, Lens.org, and eLIBRARY.RU. According to the analysis, HIT incidence is higher in women who had previous cardiovascular or orthopaedic surgery, women on extracorporeal membrane oxygenation, and critically ill patients with COVID-19, whereas VITT is more common in women under 55 taking oral contraceptives and immunised with an adenoviral vector vaccine. The first signs of HIT usually show 5–10 days after heparin initiation, and the time of VITT onset varies from 4 days to 1 month. In contrast to HIT, VITT is characterised by atypical localisation of thrombosis. In HIT, platelet-activating anti-heparin/platelet factor 4 IgG antibodies bind to FcγRIIA receptors, which leads to platelet activation and aggregation. In VITT, the polyanion that triggers the immune system is either hexon protein or adenoviral vector DNA from neutrophil extracellular traps. Potential treatments for HIT include heparin discontinuation or switching from unfractionated heparins to low-molecular-weight heparins, fondaparinux sodium, or non-heparin anticoagulants (direct thrombin inhibitors and oral anticoagulants). Treatment options for VITT include non-heparin anticoagulants, fondaparinux sodium, and intravenous immunoglobulins. Switching to non-heparin anticoagulants in VITT is optional. Venous thrombosis is the main cause of death in both adverse reactions.

CONCLUSIONS. Medical professionals should be alert to the potential development of VITT after vaccination with adenoviral COVID-19 vaccines and HIT during the use of heparins. Patients with suspected adverse reactions require prompt hospital admission, haematologist consultation, and laboratory and instrument testing.

Keywords: heparin; anticoagulants; COVID-19; vaccines; adenoviral vector vaccines; heparin-induced thrombocytopenia; vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia; adverse drug reactions; adverse events following immunisation

For citation: Postnikov S.S., Teplova N.V., Gulbekova O.V. Thrombocytopenia as a side effect of heparin therapy and COVID-19 vaccination: A review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(2):149–160. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-149-160>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Sergey S. Postnikov has been a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2021. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 прошло 4 года, но случаи инфицирования вирусом SARS-CoV-2 встречаются до сих пор, хотя тяжесть проявлений инфекции существенно снизилась [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с января 2020 по март 2024 г. зафиксировано около 775 млн подтвержденных случаев COVID-19, из них порядка 7 млн — с летальным исходом¹. В Российской Федерации за период пандемии было выявлено 24 млн случаев COVID-19, из них с летальным исходом 402 тыс².

Одной из основных причин смертности при COVID-19 являются тромботические осложнения, в частности тромбоз глубоких вен и тромбоз эмболия легочной артерии [2]. Для минимизации развития данных осложнений и, как следствие, смертности, рекомендуется использовать антикоагулянтные препараты, отдавая предпочтение прямым антикоагулянтам (в первую очередь гепарину)³. Частое использование гепарина, как низкомолекулярного, так и нефракционированного, для профилактики и лечения тромбозов, вызванных COVID-19, означает, что у этой популяции пациентов требуется проявлять настороженность в отношении возникновения гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ), которая считается одной из наиболее значимых нежелательных реакций при применении гепарина [3]. При несвоевременной диагностике и отсутствии лечения ГИТ у 30–75% пациентов с этим осложнением развивается тромбоз. В частности, это происходит примерно у 3% пациентов, получающих нефракционированный гепарин (НФГ) в среднем в течение 2 недель [4]. Внутрибольничная смертность пациентов с ГИТ в 4 раза выше, чем пациентов, у которых диагностированы другие причины тромбоцитопении, средний срок госпитализации в 3 раза больше, а стоимость госпитализации в 4 раза выше [5]. Смертность при ГИТ составляет около 20%, а в 10% случаев требуется ампутация нижних конечностей [2, 6].

Пандемия подтвердила важность вакцинации, так как именно с помощью вакцин возможно

снижение массового и неконтролируемого распространения инфекций, а также облегчение тяжести заболевания. Однако наряду со значимым положительным эффектом существуют риски. Например, было выявлено новое потенциально опасное, хотя и редкое, нежелательное явление, развивающееся после введения аденовирусных вакцин, — вакцино-индуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения (ВИТТ). В Европе после начала массовой вакцинации стали появляться сообщения о редких случаях тяжелых тромбозов атипичных локализаций, а также о других тяжелых иммунных реакциях (иммунная тромбоцитопения и тромботическая микроангиопатия), связанных с применением векторных вакцин ChAdOx1-S (AstraZeneca) и Ad26.COVS.2 (Johnson & Johnson Innovative Medicine) [7]. Международные сообщества медицинских специалистов по вакцинопрофилактике в апреле 2021 г. выпустили рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ВИТТ с целью повышения осведомленности врачей об особенностях данного осложнения⁴.

Тромбоцитопения может быть осложнением гепаринотерапии, применяемой при COVID-19 (ГИТ), и вакцинации против COVID-19 (ВИТТ). Таким образом, повышение уровня знаний о ГИТ и ВИТТ является крайне важным для практического здравоохранения с целью своевременной и корректной диагностики, подбора правильной терапии, оценки возможных факторов риска возникновения и неблагоприятных исходов данных состояний.

Цель работы — провести сравнительный анализ распространенности, патогенетических механизмов развития, особенностей проявления и лечения ГИТ и ВИТТ с целью выявления общих черт и различий этих нежелательных реакций, а также для оптимизации и выбора наиболее эффективной терапевтической стратегии для каждой из них в клинической практике.

Поиск информации осуществляли в библиографических базах данных PubMed, Lens.org, eLIBRARY.RU по следующим ключевым словам и их комбинациям: «гепарин-индуцированная тромбоцитопения» / «heparin-induced

¹ WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/table>

² Там же.

³ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 18. Минздрав России; 2023.

⁴ [Guidance produced from the Expert Haematology Panel \(EHP\) focused on COVID-19 Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia \(VITT\)](#).

COVID-19 rapid guideline: vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT). NICE guideline [NG200]. NICE; 2021. Руководство было отозвано, т.к. информация была связана с вакциной COVID-19 AstraZeneca, которая больше не доступна в NHS.

thrombocytopenia», «вакцино-индуцированная тромботическая тромбоцитопения» / «vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia», «COVID-19», «вакцинация» / «vaccination», «нежелательные реакции» / «adverse drug reactions». В анализ были включены полнотекстовые статьи на русском и английском языках следующих типов: систематические обзоры, метаанализы, клинические исследования, обзорные статьи, клинические случаи, опубликованные с 1992 по март 2024 г. Повторяющиеся статьи из обзора исключали. В статье проанализирована доступная информация о развитии ВИТТ при применении зарубежных векторных вакцин против COVID-19: ChAdOx1-S (AstraZeneca) и Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson Innovative Medicine).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Распространенность

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

ГИТ развивается примерно у 0,1–5% пациентов, получающих гепарин в терапевтических дозах. Чаще встречается у пациентов старше 50 лет, причем с каждым годом жизни риск ее развития увеличивается. Данные о зависимости распространенности ГИТ от пола неоднозначны. В одних источниках утверждается, что это осложнение чаще встречается у мужчин [2], в других – у женщин [8, 9], причем у тех, кто находился на искусственном кровообращении, гемодиализе или подвергался хирургическим вмешательствам на сердечно-сосудистой системе [8–11]. В целом пациенты, перенесшие операции на сердечно-сосудистой системе, относятся к группе риска возникновения ГИТ, так как получают гепарин для профилактики тромботических осложнений. Так, по опубликованным данным частота ГИТ у взрослых, перенесших аортокоронарное шунтирование или операцию на клапанах сердца с использованием искусственного кровообращения и получавших интраоперационную и послеоперационную тромбопрофилактику НФГ, составляет порядка 1–2% [12]. Значительно реже ГИТ, в том числе осложненная тромбозом глубоких вен, встречается при применении низкомолекулярного гепарина (НМГ). Аналогичным образом риск ГИТ у пациентов, перенесших серьезные хирургические вмешательства, ниже при лечении НМГ по сравнению с НФГ, у пациентов с травматическими повреждениями, такими как переломы позвоночника, таза или нижних конечностей, он составляет около 0,36% [13, 14]. При COVID-19

частота ГИТ 0,8–2,2%, более высокая вероятность ее развития наблюдается у пациентов в критическом состоянии и у госпитализированных пациентов, получавших терапевтические, а не профилактические дозы гепарина [15]. В педиатрической практике случаи ГИТ встречаются реже, это может быть связано с исходно более низким риском тромбозов у детей, а также с тем, что терапию гепарином получает меньшее число детей, чем взрослых. Сообщается, что в отделениях интенсивной терапии встречаемость ГИТ составляет 1,5% в неонатальном отделении и 2,3% в педиатрическом [16].

Вакцино-индуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения

В отношении эпидемиологии ВИТТ трудно дать определенную информацию, так как в связи с новизной этой патологии научные данные постоянно обновляются. Информация о частоте развития ВИТТ варьирует еще по двум ключевым причинам: точность установления случаев, то есть количество зарегистрированных случаев ВИТТ, и точность оценки численности вакцинированного населения (количество людей, подвергающихся риску в силу получения дозы вакцины за 5–30 сут до ее выявления). Количество зарегистрированных случаев может быть неточным, если ВИТТ не диагностирована, что может произойти, если случаи пропущены или они не подтверждены (например, из-за недоступности тестирования на антитела к тромботическому фактору 4 (PF4)). Эту неточность можно снизить, если для регистрации случаев используется активный проспективный фармаконадзор. При продолжающейся вакцинации может быть неверно оценена численность вакцинированного населения. Снизить эту неточность можно, если приостановить вакцинацию вызывающей беспокойство вакциной, что позволяет точно оценить, кто ее получил [17].

Страны с более высоким качеством данных, как правило, демонстрируют более высокие показатели риска ВИТТ [17]. Так, в Норвегии и Австралии риск возникновения ВИТТ варьирует от 1 случая на 26 500 введенных первых доз ChAdOx1-S/nCoV-19 до 1 случая на 127 300 соответственно. Данные Великобритании показывают, что риск ВИТТ после введения второй дозы данной вакцины, вероятно, ниже, чем после первой [18]. В отчете Консультативного комитета США по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) указано, что частота возникновения ВИТТ после

Ad26.COVS.2.S составила 1 случай на 263 000 введенных доз. Однако оценить эту частоту в полной мере не представляется возможным, так как большинством пациентов, у которых наблюдались поствакцинальные тромбозы и тромбоцитопения, были женщины моложе 55 лет (медиана возраста 46 лет), при этом некоторые из них принимали оральные контрацептивы или получали заместительную терапию эстрогенами, которые могли стать причиной тромбозов [19]. Также отметим, что частота возникновения ВИТТ в 3–10 раз выше после вакцинации ChAdOx1-S/nCoV-19 по сравнению с Ad26.COVS.2.S [17].

Патогенез гепарин-индуцированной тромбоцитопении и вакцино-индуцированной тромботической тромбоцитопении

Патофизиология ВИТТ, связанной с введением аденовирусных вакцин против COVID-19, сходна с каскадом реакций, протекающих при развитии ГИТ [20, 21]. По механизму возникновения ГИТ подразделяют на 2 типа. ГИТ 1-го типа является неиммунологической и зависит, по-видимому, от эффекта гепарина, способствующего агрегации тромбоцитов [22]. Тромбоцитопения этого типа обычно умеренная, развивается в течение первых 2–4 сут после начала применения гепарина, для нее не характерны тромбозы, а лечение заключается в отмене препарата. Однако ряд исследователей утверждает, что ГИТ 1-го типа может проходить даже без прекращения терапии гепарином. ГИТ 2-го типа имеет иммунный механизм развития, характеризуется высокой тромбоцитопенией, возникает обычно через 4–10 сут после применения гепариноидов [2]. Частота тромбозов при этом составляет 20–64% [23]. В качестве терапии рассматривается отмена гепарина с последующим назначением фондапаринукса натрия, альтернативных негепариновых антикоагулянтов (пероральные антикоагулянты (ПОАК), прямые ингибиторы тромбина).

Принято считать, что ГИТ 2-го типа – это состояние, вызываемое антителами IgG, которые распознают комплексы PF4 и полианионов, таких как гепарин [24]. PF4 является хемокином, высвобождаемым из α -гранул тромбоцитов. Зрелый PF4 представляет собой белок, состоящий из 70 аминокислот, с молекулярной массой 7,8 кДа. Его основная физиологическая функция – способствование свертыванию крови. Иммунный комплекс, состоящий из IgG, PF4 и гепарина, связывается с рецепторами

Fc γ R1aа циркулирующих тромбоцитов, моноцитов и нейтрофилов [25]. При связывании комплекса с тромбоцитами происходит их активация посредством внутриклеточной передачи сигналов с участием тирозинкиназы селезенки и высвобождения микрочастиц прокоагулянта [8], а результатом связывания с моноцитами является образование тканевого фактора и медиаторов воспаления [25]. Активированные нейтрофилы высвобождают нейтрофильные внеклеточные ловушки, которые, как следствие, активируют протромбин и приводят к тромбозу [26]. Помимо моноцитов, тромбоцитов и нейтрофилов в патогенезе ГИТ также участвует и эндотелий сосудов. Повреждение эндотелиальных клеток приводит к увеличению синтеза тромбина, что, в свою очередь, формирует характерную для заболевания картину.

В 2008 г. T.E. Warkentin и соавт. описали феномен спонтанной тромбоцитопении, при которой у пациентов, ранее не получавших гепарин, наблюдались клинические симптомы и лабораторные признаки, характерные для ГИТ [27]. Развитие ГИТ возможно также в ответ на контакт с вирусами, бактериями или нуклеиновыми кислотами [27, 28]. Такая тромбоцитопения является аутоиммунной, возникает при наличии антител, которые активируют PF4 и не зависят от гепарина.

Вероятнее всего, ВИТТ может являться одним из вариантов аутоиммунной ГИТ. Хотя механизм развития ВИТТ не изучен в полной мере, ряд авторов утверждает, что возможным источником полианиона, запускающего иммунную систему, может быть ДНК из аденовирусного вектора и другие компоненты вакцины, включая белок гексон, а также ДНК из внеклеточных ловушек нейтрофилов [29].

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения и COVID-19

После начала пандемии COVID-19 было выявлено, что аномальные параметры свертывания крови, преимущественно повышение уровня D-димера, являются характерными особенностями пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [30, 31]. Эти параметры были связаны с плохими исходами, что позволило предположить, что гиперкоагуляция может играть роль в патогенезе заболевания и увеличивать риск венозных и артериальных тромбозов [15]. A. Iwasaki и соавт. установили, что SARS-CoV-2 за счет активации клеток-хозяев через рецепторы Fc γ R1aа может вызывать дисфункцию

иммунной системы через усиление антителообразования. ГИТ также является осложнением с нарушенной функцией гемостаза [32]. Частота развития ГИТ при COVID-19 составляет от 0,8 до 2,2% в зависимости от степени тяжести течения инфекции, а у пациентов в критическом состоянии наблюдается тенденция к смертельным исходам [33].

Известно, что ГИТ развивается при применении как НФГ, так и НМГ, использование которых широко распространено при COVID-19, однако, как упоминалось ранее, возможен феномен инфекционно-зависимой тромбоцитопении, клинически напоминающей ГИТ. Инфекционно-зависимая тромбоцитопения имеет другой иммунологический профиль, она может быть результатом воздействия как самого вируса SARS-CoV-2, так и вторичной бактериальной инфекции, такой как PF4-конъюгированный *Staphylococcus aureus* или *Escherichia coli*, либо же возникнуть в результате тяжелого повреждения тканей. Активация тромбоцитов в этом случае не является гепарин-зависимой [34]. Данная активация приводит к повышенному высвобождению PF4, образованию иммунных комплексов, что, в свою очередь, ведет к более высокой распространенности ГИТ у инфицированных пациентов. Однако в редких случаях антитела к комплексу PF4-гепарин могут встречаться и у здоровых людей. Это может вызвать сложности в диагностике заболевания методом иммуноферментного анализа, поскольку он выявляет все антитела к комплексу PF4-гепарин, включая непатогенные, а это может увеличить вероятность получения ложноположительных результатов [35].

Локализация тромбозов

Наиболее часто при ГИТ тромботические осложнения возникают в венозной системе (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии), однако артериальные тромбозы (окклюзия артерий конечностей, инфаркт миокарда, инсульт) также встречаются [36, 37]. Частота венозных тромбозов преобладает в соотношении 4:1 над артериальными. В отличие от ГИТ для ВИТТ характерны тромбозы атипичной локализации, например синусов головного мозга, висцеральных вен. Так, K. Suto и соавт. [38] представили случай тромбоза верхней брыжеечной вены, развившегося после введения мРНК-вакцины mRNA1273 (Moderna), однако нельзя точно сказать, является ли этот случай истинной ВИТТ. N. Cliff-

Patel и соавт. [39] сообщили о двух случаях тромбоза почечных вен после применения вакцины ChAdOx1-S/nCoV-19. Случаи венозного тромбоза в более типичных местах и редко встречающегося артериального тромбоза также описаны в научной литературе [32–37].

Лечение гепарин-индуцированной и вакцино-индуцированной иммунной тромботической тромбоцитопении

В связи со схожестью патогенеза и клинических проявлений ГИТ 2-го типа и ВИТТ для их лечения можно использовать следующие группы препаратов: НМГ, фондапаринукс натрия, негепариновые антикоагулянты (ПОАК, прямые ингибиторы тромбина), иммуноглобулины.

Низкомолекулярные гепарины

Данная группа включает в себя несколько препаратов: далтепарин натрия, эноксапарин натрия, надропарин кальция. В 1982 г. был выпущен первый препарат этой группы – надропарин кальция, затем были созданы далтепарин натрия и эноксапарин натрия. НМГ производится путем контролируемой химической или ферментативной деполимеризации НФГ, которые извлекаются из тканей животных. Во многих случаях НМГ применяется значительно чаще, чем НФГ, и в настоящее время составляет более 60% рынка гепарина [40]. НМГ по сравнению с НФГ обладает более высоким соотношением анти-Ха/анти-IIa, которое обычно составляет от 2,0 до 4,0 в зависимости от сочетания длины цепей и молекулярной массы активной субстанции отдельных препаратов. Эти биохимические различия влияют на неспецифическое связывание НМГ с белками организма и поверхностями клеток. В свою очередь, это влияет и на фармакокинетику – биодоступность и период полувыведения НМГ из плазмы крови [41].

Несмотря на то что НМГ применяется как замена НФГ при развитии ГИТ, этот серьезный побочный эффект возможен и при введении НМГ. Так, ряд авторов утверждает, что риск ГИТ хотя и значительно снижается при применении НМГ, но не исключен полностью [39, 41]. Таким образом, НМГ можно рассматривать как лечение ГИТ только в случае отсутствия более безопасных альтернатив. ВОЗ при лечении ВИТТ рекомендует использовать гепарины только в тех случаях, когда недоступны фондапаринукс натрия или негепариновые антикоагулянты (ПОАК, прямые ингибиторы тромбина).

Фондапаринукс натрия

Синтетический пентасахарид, действие которого осуществляется за счет селективного угнетения фактора Ха, опосредованного антитромбином III. Избирательно связываясь с антитромбином III, фондапаринукс натрия потенцирует (примерно в 300 раз) исходную нейтрализацию фактора Ха антитромбином III (АТIII). Нейтрализация фактора Ха прерывает цепочку коагуляции и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов. Фондапаринукс натрия не инактивирует тромбин (активированный фактор IIa) и не влияет на тромбоциты. Период полувыведения фондапаринукса натрия составляет около 17 ч, поэтому он вводится 1 раз в сутки. Препарат можно вводить подкожно, и он не требует интенсивного лабораторного контроля коагуляции. ГИТ не является показанием, указанным в инструкции по медицинскому применению фондапаринукса натрия, однако Американское общество гематологов (American Society of Hematology, ASH) рекомендует использовать данный препарат в том числе и для лечения ГИТ [42].

H. Nilius и соавт. утверждают, что фондапаринукс натрия наравне с пероральными антикоагулянтами является допустимой альтернативой традиционным антикоагулянтам для лечения острой ГИТ в клинической практике [43]. Систематический обзор, проведенный L.A. Linkins и соавт., также подтвердил, что применение фондапаринукса натрия для лечения ГИТ безопасно и эффективно, даже несмотря на отсутствие рандомизированных исследований [44]. Однако считается, что его следует с осторожностью применять у пациентов с почечной недостаточностью, но вместе с тем имеются данные о его успешном применении и в этой группе пациентов [45, 46]. Также описываются случаи ГИТ, связанные с применением фондапаринукса, и, хотя риск такого осложнения низок, все же требуется его осторожное использование при лечении ГИТ [46].

Негепариновые антикоагулянты

Пероральные антикоагулянты. Препараты, эффект которых не связан с действием на антитромбин III (АТIII), являются прямыми ингибиторами Ха (ксабаны) и IIa (гатраны) факторов свертывания крови. У ксабанов соотношение Ха : IIa равно 1,0 : 0, а у гатранов – 0 : 1,0 [47].

Ксабаны активно применяются в клинической практике, в России ривароксабан включен в список жизненно необходимых и важнейших

лекарственных препаратов. Гатраны присутствуют в российских клинических рекомендациях по лечению тромбозов и эмболий различных локализаций [48]. ПОАК имеют ряд преимуществ по сравнению с антикоагулянтами, вводимыми парентерально. Во-первых, ПОАК при ГИТ обеспечивают быстрое начало действия (среднее время достижения максимальной концентрации составляет около 1,5–2 ч), а также не обладают перекрестной реакцией против комплекса PF4–гепарин. Во-вторых, парентеральное введение требует специализированного лабораторного мониторинга, венозного доступа и целесообразно только в ситуациях, требующих использования молекул с коротким периодом полувыведения, например у пациентов с высоким риском кровотечения или которым должно быть проведено хирургическое вмешательство [49–54].

Ривароксабан. Является наиболее изученным ПОАК, применяемым при ГИТ. Препарат обладает высокой биодоступностью (80–100%), период полувыведения составляет от 5 до 13 ч в зависимости от возраста пациента. В 2016 г. группа канадских ученых в ходе многоцентрового однокрупного проспективного когортного исследования с участием 22 пациентов с подозреваемой или подтвержденной ГИТ оценивала эффективность и безопасность применения ривароксабана. Симптоматический рецидив венозной тромбоэмболии через 30 сут произошел у одного ГИТ-положительного пациента, а другому пациенту с ГИТ потребовалась ампутация конечности, несмотря на восстановление количества тромбоцитов. У 9 из 10 ГИТ-положительных пациентов было достигнуто восстановление количества тромбоцитов. Таким образом, эффективность и приемлемая безопасность применения ривароксабана при ГИТ в этом исследовании была подтверждена, однако из-за небольшого количества участников этот вопрос требует более углубленного изучения [49]. В ретроспективном исследовании M. Farasatinasab и соавт. было выявлено, что после терапии ривароксабаном количество тромбоцитов нормализовалось у всех 42 пациентов, и только у одного развился новый тромбоз. Геморрагических явлений у пациентов не было. Летальный исход был зафиксирован у 12 (28,6%) пациентов, однако причина смерти не была связана с тромбозом, кровотечением или побочными эффектами ривароксабана [50].

Дабигатрана этексилат. Основываясь на данных об успешном применении дабигатрана

этексилата [52], препарат можно считать безопасным и эффективным средством лечения ГИТ, особенно в развивающихся странах, где могут возникнуть проблемы из-за высокой стоимости и низкой доступности других препаратов, рекомендуемых для лечения этого осложнения гепаринотерапии [52].

Терапия с помощью парентеральных негепариновых антикоагулянтов (прямые ингибиторы тромбина) у пациентов с ВИТТ в большинстве случаев считается предпочтительным методом лечения при тромбозе, тромбоцитопении и высоким риске кровотечения в сравнении с использованием ПОАК. В настоящее время отсутствуют результаты масштабных клинических исследований по применению ПОАК для лечения тромбоза церебральных венозных синусов, особенно на стационарном этапе лечения. В то же время имеется согласованное мнение экспертов о возможности перевода пациентов с парентеральных негепариновых антикоагулянтов (прямые ингибиторы тромбина) на ПОАК в подострой и хронической фазе заболевания [49–55].

Прямые ингибиторы тромбина

Аргатробан*⁵. Препарат не зарегистрирован в Российской Федерации, но имеет одобрение регуляторных органов для лечения ГИТ в США и Европе. Назначается внутривенно пациентам с ГИТ в критическом состоянии и с высоким риском кровотечения или с высокой потребностью в неотложных оперативных вмешательствах. Однако из-за ограниченности показаний к применению аргатробан* нечасто используется врачами, что усложняет возможности его дозирования и мониторинга. В некоторых случаях даже надлежащий мониторинг аргатробана* может привести к неэффективности лечения из-за неправильной интерпретации результатов активного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), что, соответственно, приводит к неточной корректировке дозирования [56–58]. Однако в метаанализе байесовской сети, проведенном G. Colarossi и соавт., при применении аргатробана* были продемонстрированы самое короткое время госпитализации и самая низкая частота кровотечений, тромбозов и смертности по сравнению с синтетическими аналогами гирудина (бивалирудин, лепирудин*, дезирудин*) и данапароидом* [56]. Препарат также продемонстрировал приемлемый профиль безопасности при использовании у большинства паци-

ентов детского возраста [59]. Иногда ГИТ может быть рефрактерна к аргатробану*, и в этих случаях используется внутривенное введение иммуноглобулина [57].

Бивалирудин. Зарегистрирован в Российской Федерации, однако в настоящее время не применяется на ее территории. Представляет собой одноцепочечный полипептид, состоящий из 20 аминокислот. Механизм действия, как и у аргатробана*, заключается в ингибировании всех реакций, зависящих от тромбина: образование фибрина, активация факторов свертывания V, VIII и XIII, агрегация тромбоцитов. По эффективности и безопасности в лечении ГИТ сопоставим с аргатробаном*, вводится также внутривенно [60, 61]. У пациентов с SARS-CoV-2 и сопутствующей тромбоцитопенией в критическом состоянии на экстракорпоральной мембранной оксигенации бивалирудин может рассматриваться как рациональная замена гепарина [62]. Но в то же время D.J. Наппа и соавт. в рамках своего исследования при использовании бивалирудина наблюдали высокую частоту кровотечений большого объема во время лечения ГИТ [60]. Бивалирудин успешно применяется и при ВИТТ. R.T. Clark и соавт. описали клинический случай, демонстрирующий улучшение состояния и повышение количества тромбоцитов после введения бивалирудина пациенту с подозрением на ВИТТ, ассоциированную с применением вакцины Ad26.COV2.S [61].

Имуноглобулины. Одним из вариантов лечения ВИТТ по рекомендациям ВОЗ является внутривенное введение иммуноглобулинов. Предлагаемая доза составляет 1 г/кг массы тела пациента в сутки. Внутривенное введение иммуноглобулинов нейтрализует антитела, подавляет активацию тромбоцитов и тем самым предотвращает образование комплексов аутоантитело–PF4. В целом клинические наблюдения подтверждают эффективность применения внутривенного иммуноглобулина на ранних и даже поздних стадиях лечения ВИТТ. При этом использование внутривенного иммуноглобулина приводит к более быстрому увеличению количества тромбоцитов в отличие, например, от частого переливания тромбоцитарной массы [62, 63].

Сравнительная характеристика ГИТ и ВИТТ на основании всей вышеизложенной информации представлена в *таблице 1*.

ВИТТ является относительно новым явлением с чрезвычайно низкой частотой встречаемости.

⁵ Здесь и далее в статье знаком «*» отмечены лекарственные препараты, не зарегистрированные в Российской Федерации.

Таблица 1. Сравнительная характеристика гепарин-индуцированной и вакцино-индуцированной иммунной тромботической тромбоцитопении

Table 1. Comparative characteristics of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)

Параметры <i>Parameters</i>	Гепарин-индуцированная тромбоцитопения <i>HIT</i>	Вакцино-индуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения <i>VITT</i>
Распространенность <i>Incidence</i>	Чаще встречается у женщин, подвергшихся хирургическим вмешательствам на сердечно-сосудистой системе, ортопедическим операциям, находящихся на экстракорпоральной мембранной оксигенации; у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии <i>HIT is more common in women who had cardiovascular and orthopedic surgery, women on extracorporeal membrane oxygenation, and patients with COVID-19 in critical condition</i>	Чаще встречается у женщин до 55 лет, принимающих оральные контрацептивы, вакцинированных аденовирусной вакциной <i>VITT is more common in women under 55 taking oral contraceptives and immunised with an adenoviral vector vaccine</i>
Время появления симптомов <i>Time of symptom onset</i>	Через 5–10 сут после начала применения гепарина <i>5–10 days after heparin initiation</i>	Через 4–28 сут после вакцинации <i>4–28 days after vaccination</i>
Характеристика тромбозов (локализация) <i>Thrombosis characteristics (localisation)</i>	Тромбозы типичной локализации: • тромбоз глубоких вен • тромбоз легочной артерии <i>Thrombosis in typical sites:</i> • <i>deep vein thrombosis</i> • <i>pulmonary embolism</i>	Атипичная локализация тромбозов преобладает над типичной: • тромбоз синусов головного мозга • тромбоз висцеральных вен Реже: • тромбоз глубоких вен • тромбоз легочной артерии <i>Atypical thrombosis localisation prevails over the typical:</i> • <i>thrombosis of the cerebral sinuses</i> • <i>visceral vein thrombosis</i> <i>More rarely:</i> • <i>deep vein thrombosis</i> • <i>pulmonary embolism</i>
Патогенез <i>Pathogenesis</i>	Активирующие тромбоциты IgG-антитела против PF4-гепарина связывают FcγRIIA, что приводит к активации и агрегации тромбоцитов <i>Platelet-activating anti-heparin/platelet factor 4 IgG antibodies bind to FcγRIIA, leading to platelet activation and aggregation</i>	Сходен с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией, но полианионом, запускающим иммунную систему, является: • ДНК из векторного аденовируса • другие компоненты вакцины (белок гексон) • ДНК из внеклеточных ловушек нейтрофилов <i>VITT pathogenesis is similar to HIT pathogenesis, but the immune system is triggered by:</i> • <i>adenoviral vector DNA</i> • <i>other components of the vaccine (hexon protein)</i> • <i>DNA from neutrophil extracellular traps</i>
Медикаментозное лечение <i>Pharmacotherapy</i>	• Прекращение применения гепарина либо переход с нефракционированного на низкомолекулярный гепарин • Негепариновые антикоагулянты • Фондапаринукс натрия • <i>Heparin discontinuation or switching from unfractionated heparins to low-molecular-weight heparins</i> • <i>Non-heparin anticoagulants</i> • <i>Fondaparinux sodium</i>	• Негепариновые антикоагулянты (переход необязателен) • Внутривенное введение иммуноглобулинов • Фондапаринукс натрия • <i>Non-heparin anticoagulants (as an option)</i> • <i>Intravenous immunoglobulins</i> • <i>Fondaparinux sodium</i>
Основные причины смерти <i>Primary cause of mortality</i>	Тромбоз (преимущественно венозный) <i>Thrombosis (primarily venous)</i>	Тромбоз (преимущественно венозный) <i>Thrombosis (primarily venous)</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Продолжает появляться новая информация и о медикаментозном лечении ВИТТ. Большое количество клинических наблюдений подтверждает правильность предложенных международных рекомендаций ведения пациентов

с ВИТТ как при ГИТ с аутоиммунным компонентом и важность использования негепариновой антикоагулянтной терапии. Дальнейшие исследования факторов, способствующих тромботическим исходам при ВИТТ, а также

продолжающиеся исследования ГИТ будут полезны для снижения заболеваемости и смертности, связанных с этими редкими нежелательными реакциями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вследствие того, что ВИТТ можно рассматривать как вариант аутоиммунной ГИТ, между ними существует сходство. Вместе с тем есть и ряд различий, касающихся прежде всего связанных с ВИТТ атипичных локализаций тромбозов. НФГ и НМГ остаются наиболее часто назначаемыми в медицинской практике лекарственными препаратами, используемыми с целью профилактики тромботических осложнений. Медицинские работники должны проявлять настороженность в отношении возможного развития ВИТТ после вакцинации и ГИТ на фоне применения НМГ и НФГ, все случаи этих потенциально опасных нежелательных реакций должны быть зарегистрированы и тщательно проанализированы. Пациентам с подозрением

на развитие ВИТТ или ГИТ должны быть обеспечены неотложная госпитализация, консультация гематолога, лабораторное и инструментальное обследование. Нужно отметить, что информация по ВИТТ, описывающая ее как крайне редко возникающую аномальную иммунную реакцию при применении некоторых вариантов вакцин против COVID-19, не может транслироваться на все вакцины. В настоящее время отсутствуют официальные данные о тромботических рисках, связанных с вакцинами против COVID-19, зарегистрированными в Российской Федерации.

Не следует отказываться от вакцинации с ориентиром на информацию о редких случаях атипичных локализаций тромбозов, описанных для других вакцин, так как это лишает пациентов возможности защиты от тяжелых, потенциально смертельных осложнений COVID-19, включая тромбозы, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией. Отмена терапии гепарином возможна только в исключительных случаях в связи с редкостью развития ГИТ.

Литература / References

- Ulrichs T, Rolland M, Wu J, Nunes MC, El Guerche-Séblain C, Chit A. Changing epidemiology of COVID-19: Potential future impact on vaccines and vaccination strategies. *Expert Rev Vaccines*. 2024;23(1):510–22. <https://doi.org/10.1080/14760584.2024.2346589>
- Rostami M, Mansouritorghabeh H. Significance of heparin induced thrombocytopenia (HIT) in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2023;56(2):241–52. <https://doi.org/10.1007/s11239-023-02827-5>
- Warkentin TE, Kaatz S. COVID-19 versus HIT hypercoagulability. *Thromb Res*. 2020;196:38–51. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.017>
- Warkentin TE. Clinical presentation of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 1998;35(4 Suppl 5):9–16. PMID: 9855179
- Dhakal P, Giri S, Pathak R, Bhatt VR. Heparin reexposure in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(7):626–31. <https://doi.org/10.1177/1076029615578167>
- Warkentin TE, Sheppard J-O, Heels-Ansdell D, Marshall JC, McIntyre L, Rocha MG, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in medical surgical critical illness. *Chest*. 2013;144(3):848–58. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0057>
- Klok FA, Pai M, Huisman MV, Makris M. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Lancet Haematol*. 2022;9(1):e73–e80. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00306-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00306-9)
- Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vasc Med*. 2020;25(2):160–73. <https://doi.org/10.1177/1358863X19898253>
- Warkentin TE, Sheppard JA, Sigouin CS, Kohlmann T, Eichler P, Grinacher A. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2006;108(9):2937–41. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-11-012450>
- Dhakal B, Kreuziger LB, Rein L, Kleman A, Fraser R, Aster RH. Disease burden, complication rates, and health-care costs of heparin-induced thrombocytopenia in the USA: A population-based study. *Lancet Haematol*. 2018;5(5):e220–31. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30046-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30046-2)
- Chaudhry R, Wegner R, Zaki JF, Pednekar G, Tse A, Kukreja N, et al. Incidence and outcomes of heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing vascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(5):1751–7. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.05.024>
- Pishko AM, Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia in cardiac surgery patients. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(7):691–8. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602664>
- Junqueira DR, Zorzela LM, Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD007557. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007557.pub3>
- Bloemen A, Testroote MJ, Janssen-Heijnen ML, Janzing HM. Incidence and diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in patients with traumatic injuries treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin: A literature review. *Injury*. 2012;43(5):548–52. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.05.007>
- Uaprasert N, Tangcheewinsirikul N, Rojnuckarin P, Patell R, Zwicker JJ, Chiasakul T. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2021;5(21):4521–34. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005314>
- Takemoto CM, Streiff MB. Heparin-induced thrombocytopenia screening and management in pediatric patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;162–9. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.162>
- Pai M. Epidemiology of VITT. *Semin Hematol*. 2022;59(2):72–5. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2022.02.002>
- Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2202–11. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105385>
- Oliver SE. Updates to the benefit/risk assessment for Janssen COVID-19 vaccines: Applying the evidence to recommendation framework. *ACIP meeting COVID-19 Vaccines*. Atlanta; 2021. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/112667>
- Теплова НВ, Гришин ДВ. Коррекция эндотелиальной дисфункции при COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2020;(22):56–9. Teplova NV, Grishin DV. Correction of endothelial dysfunction in COVID-19. *Medical Alphabet*. 2020;(22):56–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-22-56-59>

21. Путилина МВ, Вечорко ВИ, Гришин ДВ, Сидельникова ЛВ. Острые нарушения мозгового кровообращения, ассоциированные с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):109–17. Putilina MV, Vechorko VI, Grishin DV, Sidelnikova LV. Acute cerebrovascular accidents associated with SARS-CoV-2 coronavirus infection (COVID-19) S.S. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(12):109–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121109>
22. Burgess JK, Chong BH. The platelet proaggregating and potentiating effects of unfractionated heparin, low molecular weight heparin and heparinoid in intensive care patients and healthy controls. *Eur J Haematol*. 1997;58(4):279–85. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1997.tb01667.x>
23. Kuter DJ, Konkle BA, Hamza TH, Uhl L, Assmann SF, Kiss JE, et al. Clinical outcomes in a cohort of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2017;92(8):730–8. <https://doi.org/10.1002/ajh.24759>
24. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissac A, Fressinaud E, Wolf M, et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 1992;68(1):95–6. PMID: 1514184
25. Zhou P, Yin J-X, Tao H-L, Zhang H-W. Pathogenesis and management of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020;504:73–80. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.02.002>
26. Perdomo J, Leung HHL, Ahmadi Z, Yan F, Chong JH, Passam FH, Chong BH. Neutrophil activation and NETosis are the major drivers of thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *Nat Commun*. 2019;10(1):1322. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09160-7>
27. Warkentin TE, Makris M, Jay RM, Kelton JG. A spontaneous prothrombotic disorder resembling heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. 2008;121(7):632–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.03.012>
28. Krauel K, Pötschke C, Weber C, Kessler W, Füll B, Ittermann T, et al. Platelet factor 4 binds to bacteria, inducing antibodies cross-reacting with the major antigen in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(4):1370–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-301424>
29. Jaax ME, Krauel K, Marschall T, Brandt S, Ganster J, Füll B, et al. Complex formation with nucleic acids and aptamers alters the antigenic properties of platelet factor 4. *Blood*. 2013;122(2):272–81. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-478966>
30. Iba T, Levy JH. Thrombosis and thrombocytopenia in COVID-19 and after COVID-19 vaccination. *Trends Cardiovasc Med*. 2022;32(5):249–56. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.02.008>
31. Путилина МВ, Теплова НВ, Порядин ГВ. Перспективы фармакологического кондиционирования нейроваскулярной единицы в условиях нейротропной вирусной инфекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):144–50. Putilina MV, Teplova NV, Poryadin GV. Prospects for pharmacological adaptation of neurovascular unit in conditions of neurotropic viral infection. S.S. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(5):144–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121051144>
32. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):339–41. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0321-6>
33. Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА, Путилина МВ, Чучалин АГ. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(11):11–21. Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, Putilina MV, Chuchalin AG. Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19. S.S. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(11):11–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011111>
34. Daviet F, Guervilly C, Baldesi O, Bernard-Guervilly F, Pilarczyk E, Genin A, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in severe COVID-19. *Circulation*. 2020;142(19):1875–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049015>
35. May JE, Siniard RC, Marques M. The challenges of diagnosing heparin-induced thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(6):1066–7. <https://doi.org/10.1002/rth2.12416>
36. Люсов ВА, Евсиков ЕМ, Машукова ЮМ, Шарипов РА, Теплова НВ. Этиологические и патогенетические факторы в развитии гипертонических кризов у больных с первичной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2008;(4):5–15. Lyusov VA, Evsikov EM, Mashukova YuM, Sharipov RA, Teplova NV. Etiologic and pathogenetic factors in hypertensive crisis development among patients with primary arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2008;(4):5–15 (In Russ.). EDN: JSIJFP
37. Gabarin N, Patterson S, Pai M, Afzaal T, Nazy I, Sheppard J-A, et al. Venous thromboembolism and mild thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Thromb Haemost*. 2021;112(12):1677–80. <https://doi.org/10.1055/a-1585-6182>
38. Suto K, Saito A, Mori K, Yoshida A, Sata N. Superior mesenteric vein thrombosis due to COVID-19 vaccination: A case report. *J Med Case Rep*. 2024;18(1):23. <https://doi.org/10.1186/s13256-023-04320-2>
39. Cliff-Patel N, Moncrieff L, Ziauddin V. Renal vein thrombosis and pulmonary embolism secondary to vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Eur J Case Rep Intern Med*. 2021;8(7):002692. https://doi.org/10.12890/2021_002692
40. Yu Y, Fu L, He P, Xia K, Varghese S, Wang H, et al. Chemobiocatalytic synthesis of a low-molecular-weight heparin. *ACS Chem Biol*. 2022;17(3):637–46. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.1c00928>
41. Merli GJ, Groce JB. Pharmacological and clinical differences between low-molecular-weight heparins: Implications for prescribing practice and therapeutic interchange. *P T*. 2010;35(2):95–105. PMID: 20221326
42. 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;2(22):3360–92. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024489>
43. Nilius H, Kaufmann J, Cuker A, Nagler M. Comparative effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2021;96(7):805–15. <https://doi.org/10.1002/ajh.26194>
44. Linkins LA, Hu G, Warkentin TE. Systematic review of fondaparinux for heparin-induced thrombocytopenia: When there are no randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(4):678–83. <https://doi.org/10.1002/rth2.12145>
45. Dulicek P, Ivanova E, Kostal M, Fiedlerova Z, Sadilek P, Hirmerova J. Heparin-induced thrombocytopenia treated with fondaparinux: Single center experience. *Int Angiol*. 2020;39(1):76–81. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.19.04247-0>
46. Bhatt VR, Aryal MR, Shrestha R, Armitage JO. Fondaparinux-associated heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013;91(5):437–41. <https://doi.org/10.1111/ejh.12179>
47. Заклякова ЛВ, Овсянникова ЕГ, Китиашвили ИЗ, Закляков КК, Орленко ОА, Бурцева НБ и др. Гепарин: современные вопросы терапии. *Астраханский медицинский журнал*. 2018;13(1):14–22. Zaklyakova LV, Ovsyannikova EG, Kitiashvili IZ, Zaklyakov KK, Orlenko AA, Burtseva NB, et al. Heparin, actual issues of therapy. *Astrakhan Medical Journal*. 2018;13(1):14–22 (In Russ.). EDN: XNBVZJ
48. Селиверстов ЕИ, Лобастов КВ, Илюхин ЕА, Апханова ТВ, Ахметзянов РВ, Ахтямов ИФ и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология*. 2023;17(3):152–296. Prevention, diagnostics and treatment of deep vein thrombosis. Russian experts consensus. *Journal of Venous Disorders*. 2023;17(3):152–296 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/lebo202317031152>
49. Tran PN, Tran M-H. Emerging role of direct oral anticoagulants in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(2):201–9. <https://doi.org/10.1177/1076029617696582>
50. Farasatinasab M, Zarei B, Moghtadaei M, Nasiripour S, Ansarinjad N, Zarei M. Rivaroxaban as an alternative agent for heparin-induced thrombocytopenia. *J Clin Pharmacol*. 2020;60(10):1362–6. <https://doi.org/10.1002/jcph.1635>
51. Mirdamadi A. Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, can be a life-saving treatment in heparin induced thrombocytopenia. *ARYA Atheroscler*. 2013;9(1):112–4. PMID: 23690810

52. Nasiripour S, Saif M, Farasatinasab M, Emami S, Amouzegar A, Basi A, Mokhtari M. Dabigatran as a treatment option for heparin-induced thrombocytopenia. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(1):107–11. <https://doi.org/10.1002/jcph.1300>
53. Hvas AM, Favaloro EJ, Hellfritzsch M. Heparin-induced thrombocytopenia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(4):335–46. <https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1905512>
54. Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, Shivakumar S, Manji RA, Wells PS, et al. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study. *J Thromb Haemost*. 2016;14(6):1206–10. <https://doi.org/10.1111/jth.13330>
55. Carré J, Jourdi G, Gendron N, Helley D, Gaussem P, Darnige L. Recent advances in anticoagulant treatment of immune thrombosis: A focus on direct oral anticoagulants in heparin-induced thrombocytopenia and anti-phospholipid syndrome. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):93. <https://doi.org/10.3390/ijms23010093>
56. Colarossi G, Maffulli N, Trivellas A, Schnöring H, Hatam N, Tingart M, Migliorini F. Superior outcomes with Argatroban for heparin-induced thrombocytopenia: A Bayesian network meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 2021;43(4):825–38. <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01260-z>
57. Seiler JA, Durrani AK, Ahmeti M. A case of argatroban refractory heparin induced thrombocytopenia and thrombosis. *Am Surg*. 2023;89(8):3574–5. <https://doi.org/10.1177/00031348231161690>
58. Sun Z, Lan X, Li S, Zhao H, Tang Z, Xi Y. Comparisons of argatroban to lepirudin and bivalirudin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol*. 2017;106(4):476–83. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2271-8>
59. Yuan SM. Heparin-induced thrombocytopenia in pediatrics following cardiopulmonary bypass. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29(10):986–92. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.10.986>
60. Hanna DJ, Torbic H, Militello M, Strnad K, Krishnan S, Hohlfelder B. Evaluation of anticoagulation with bivalirudin for heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal membrane oxygenation. *Int J Artif Organs*. 2022;45(8):688–94. <https://doi.org/10.1177/03913988221106225>
61. Clark RT, Johnson L, Billotti J, Foulds G, Ketels T, Heard K, Calvello Hynes E. Early outcomes of Bivalirudin therapy for thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis after Ad26.COVS.2.S vaccination. *Ann Emerg Med*. 2021;78(4):511–4. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2021.04.035>
62. Soares Ferreira Júnior A, Boyle SH, Kuchibhatla M, Onwuemene OA. A population-based analysis on the use of therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2021;201:6–14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.02.017>
63. Rizk JG, Gupta A, Sardar P, Henry BM, Lewin JC, Lippi G, Lavie CJ. Clinical characteristics and pharmacological management of COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia with cerebral venous sinus thrombosis: A review. *JAMA Cardiol*. 2021;6(12):1451–60. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3444>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.С. Постников – концепция исследования, редактирование текста рукописи; Н.В. Теплова – концепция исследования, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; О.В. Гульбекова – сбор и анализ литературы, написание текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that their authorship meets the ICMJE criteria. The most significant contributions were as follows. *Sergey S. Postnikov* conceptualised the study and edited the manuscript. *Natalia V. Teplova* conceptualised the study and approved the final version of the manuscript for publication. *Olesya V. Gulbekova* collected and analysed literature and drafted the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Постников Сергей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8468-6959>

Теплова Наталья Вадимовна, д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>

Гульбекова Олеся Владимировна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7412-3180>

Поступила 22.10.2024

После доработки 17.12.2024

Принята к публикации 21.03.2025

Sergey S. Postnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8468-6959>

Natalia V. Teplova, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>

Olesya V. Gulbekova
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7412-3180>

Received 22 October 2024

Revised 17 December 2024

Accepted 21 March 2025