

ОБЗОР

УДК 616.151.55-053.2

**ГЕПАРИНИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ У ДЕТЕЙ:
ИСТОРИЯ ВОПРОСА**

¹Карасов И.А., ¹Колесникова Ю.А., ²Круглов Е.В.

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет
им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Пермь, e-mail: imyarek.yozhin@mail.ru;

²Городская клиническая больница № 4 г. Перми, Пермь

Гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – нежелательный эффект применения препаратов семейства гепаринов, основными проявлениями которого служат тромботические осложнения и снижение уровня тромбоцитов в периферической крови. Существует два типа ГИТ, но внимание подавляющего большинства исследователей привлекает лишь второй – его сущность заключается в иммуноопосредованной агрегации тромбоцитов. За более чем полвека изучения раскрыты многие механизмы патогенеза ГИТ, накоплен внушительный опыт способов диагностики и лечения этого осложнения. ГИТ у детей изучена гораздо меньше, чем во взрослой популяции. Все большее количество детей подвергается манипуляциям с использованием гепарина (сосудистые операции с использованием искусственного кровообращения и ЭКМО, гемодиализ), что повышает интерес медицинской общественности к методам идентификации и лечения ГИТ в педиатрической практике. На данный момент в индексируемых научных базах данных представлено менее 200 случаев детской ГИТ, поэтому говорить о достоверности тех или иных выводов по поводу этой патологии приходится крайне осторожно. Статья содержит обзор литературы по гепарининдуцированной тромбоцитопении у детей. Затронуты особенности патогенеза, диагностики и лечения данного патологического состояния.

Ключевые слова: гепарининдуцированная тромбоцитопения, тромбоз, гепарин, активация тромбоцитов

HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA IN CHILDREN

¹Karasov I.A., ¹Kolesnikova Yu.A., ²Kruglov E.V.

¹Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, e-mail: imyarek.yozhin@mail.ru;

²Perm Clinical State Hospital № 4, Perm

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a serious immune-mediated complication of heparin therapy that is characterized by platelet activation, hypercoagulation, and increased risk for paradoxical arterial and venous thrombosis. There are two types of HIT, but most information in medical literature concentrated on second type of HIT. It can be life-threatening or may bring serious complications like peripheral necrosis or organs infarctions. Heparin-induced thrombocytopenia in adults is well-known now, but pediatric cases of HIT are poorly described in the English medical literature at present (less than 200 cases) and there are no guidelines of its management. This is an important problem, because using heparins in pediatric practice increases annually. The available data about second-type HIT in pediatrics since 1990 are summarized and presented in this literature review. This article concentrates on features of HIT prevalence, etiology, pathogenesis, diagnosis and methods of treatment. History of investigating of pediatric HIT described in a details.

Keywords: heparin-induced thrombocytopenia, thrombosis, heparin, platelets activation

Гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – нежелательный эффект применения лекарственных препаратов семейства гепаринов, основными проявлениями которого служат тромботические осложнения и снижение уровня тромбоцитов в периферической крови. Существует два типа ГИТ, но внимание подавляющего большинства исследователей привлекает лишь второй тип – его сущность заключается в иммуноопосредованной агрегации тромбоцитов [1–4]. ГИТ первого типа – неиммунная реакция, возникающая в первые дни после применения гепарина, характеризующаяся умеренным снижением количества тромбоцитов. Механизм развития: при прямом взаимодействии гепарина с мембраной кровяных пластинок через специфические АДФ-рецепторы P2Y₁₂ и P_{1b}/IIIa, что вызывает их неиммунную агрегацию [5]. Не имеет

самостоятельного клинического значения. Поэтому, говоря о ГИТ здесь и далее, мы будем подразумевать именно второй тип.

Частота развития этого осложнения в хирургии при применении гепаринов по современным данным составляет 0,1% до 5% [6]. Помимо потенциальной угрозы пациенту ГИТ также наносит вред медицинскому менеджменту, значительно удорожая стоимость лечения [7]. С приходом пандемии COVID-19 проблема ГИТ стала вызывать повышенный интерес, так как в ряде исследований были показаны повышение частоты развития ГИТ у пациентов с коронавирусом и риск более высокой летальности при сочетании этих двух состояний у пациентов в критическом состоянии [8–10].

Особенности ГИТ у детей начали интересовать медицинскую общественность со времен широкого начала изучения этой

проблемы – особенности детской физиологии, изменение ее в разные периоды детства, вопросы дозирования препаратов и эпидемиологии требуют уточнения для более эффективной диагностики и лечения. Однако в литературе эта тема по-прежнему освещена недостаточно: систематические обзоры выходят нерегулярно и через большие промежутки времени, в рекомендациях по антикоагулянтной терапии у детей ГИТ посвящен небольшой объем текста [11], а большинство статей по теме представляют описание клинических случаев [12, 13].

Первые 10 случаев ГИТ описали еще в 1958 г., но как отдельная патология она стала восприниматься после формулировки четырех характерных признаков: 1) одновременные тромбоцитопения и тромбоз на фоне применения гепарина; 2) рост количества тромбоцитов после отмены гепарина; 3) наличие гепарин-зависимых антител; 4) рецидив тромбоцитопении при повторном назначении гепарина (Rhodes, 1973). Лишь в 1992 г. обнаружена причина – взаимодействие иммуноглобулинов и комплекса гепарина с 4 тромбоцитарным фактором (PF4) [1].

Патогенез

Таким образом, условием возникновения ГИТ является наличие специфических антител к вышеупомянутому комплексу гепарин/PF4. Во время комплексообразования происходит также вытеснение антитромбина с эндотелиальных клеток, что делает среду протромбогенной. Из-за более высокого сродства гепарина к PF4 (гепарин > гепарансульфат > дерматансульфат > хондроитин 6-сульфат > хондроитин 4-сульфат) происходит дополнительное высвобождение этого тромбоцитарного фактора и, как следствие – увеличение количества иммуногенных комплексов. Оптимальное комплексообразование происходит в условиях такой молярной концентрации компонентов, которая обеспечивает нейтрализацию катионного PF4 анионом в виде гепарина. В противном же случае происходит дисбаланс зарядов, который осложняет образование агрегатов. При образовании комплекса гепарин стабилизирует молекулу PF4 (в тетрамерной конформации) и при этом сам приобретает линейную структуру. Подобная форма позволяет увеличивать цепь комплекса за счет присоединения новых тетрамеров. В результате стабилизации PF4 на этих молекулах открываются свободные неоэпитопы, с которыми реагируют специфические антитела класса G (в гораздо более редких случаях – классов A и M) [1]. Комплексы PF4/гепарин адсорбируются на

мембраны тромбоцитов. Так же эти иммуноглобулины образуют «мостики» между рецепторами тромбоцитов FcγRIIIa. В результате образуются микросгустки тромбоцитов, которые позже могут спровоцировать образование полноценного тромба в результате масштабной активации тромбина, к которой также приводит увеличение концентрации аденозина дифосфата, гистамина, серотонина в результате активации тромбоцита [2]. Другая возможность увеличения активности тромбина – повышение уровня тканевого тромбопластина вследствие повреждения тканей иммунными комплексами. Клиническими проявлениями являются признаки артериальных и венозных тромбозов, некрозы кожи и дистальных отделов конечностей, при кровоизлиянии в орган – признаки его дисфункции [1, 2, 4]. Так, при двустороннем тромбозе почечных вен возможно развитие острого повреждения почек [14].

Диагностика

Для оценки риска возникновения ГИТ используются прогностические диагностические шкалы, такие как 4Ts score, HIT-CR, NER. Наиболее распространена первая. Согласно этой методике, на основе четырех признаков: интенсивности падения уровня тромбоцитов (Thrombocytopenia), наличия доказанного тромбоза (Thrombosis), времени манифестации тромбозомболий (Timing) и наличия других возможных причин тромбоцитопении (Other reasons) – определяют вероятность развития ГИТ. Схема нашла применение как во взрослой, так и в педиатрической практике [15] и с момента введения (2003 г.) используется для анализа всех случаев ГИТ [1, 16]. Итоговая оценка в 6–8 баллов по данной шкале предполагает высокий риск, 4–5 – средний риск, менее 3 баллов – недостоверный риск.

Пациенты с подозрением на ГИТ (как правило, со средним и высоким риском в диагностических шкалах) подвергаются лабораторным исследованиям для подтверждения диагноза. Функциональные тесты (направленные на изучение активации тромбоцитов) включают в себя золотой стандарт – SRA (тест высвобождения серотонина), HIAT (оценка активации тромбоцитов гепарина в лунке планшета). Исторически первым функциональным тестом является PAT – тест агрегации тромбоцитов (1984 г.). В его основе лежит повышение агрегации тромбоцитов в присутствии терапевтических доз гепарина. Антигенные тесты определяют наличие в крови специфических антител к комплексу гепарин/PF4 (ИФА, иммунотурбодиметрия) [1, 5, 17].

Шкала Warkentin, 2003 [16]

Признак	2 балла	1 балл	0 баллов
Тромбоцитопения	Падение Тр. более 50% или $Tr \geq 20,000$	Падение Тр на 30–50% или $Tr \geq 10,000$	Падение Тр менее 30% или $Tr \leq 10,000$
Время манифестации	5–10 сутки или 1 первые сутки (с анамнезом введения гепарина за последние 30 дней)	≥ 10 сутки или ≥ 1 дня (с анамнезом введения гепарина за последние 30 дней)	≤ 4 дней без анамнеза введения гепарина
Тромбоз и его осложнения	Доказанный тромбоз, некроз кожи, или системная реакция после болюса гепарина	Тромбоз	Отсутствие доказанного тромбоза
Наличие других возможных причин тромбоцитопении	Нет	Другие причины возможны	Есть

Обзор литературы

В детской популяции риску развития ГИТ подвергаются пациенты с центральными и периферическими венозными катетерами, пупочными катетерами, которым требуются диализ, искусственное кровообращение, экстракорпоральная мембранная оксигенация (развитие ГИТ при применении ЭКМО не такой уж редкий процесс) или же просто антикоагулянтная терапия [18, 19].

Первые сообщения о ГИТ у детей появились еще до открытия патофизиологии этого процесса. В 1990 г. Oriot с соавторами описали случай индуцированной гепарином тромбоцитопении (падение до 80×10^9 на литр) у младенца, сопровождавшейся острым миокардитом и образованием двух тромбов в полостях сердца. В качестве альтернативной терапии был выбран фраксипарин в сочетании с фенидионом (антагонистом витамина К). Исход был благоприятным [20].

В 1992 г. случай ГИТ с тромбозом глубоких вен у ребенка в журнале *The Journal of pediatrics* изложили Potter et al. Авторы отмечали, что это лишь второе упоминание подобного случая в литературе. Мальчик 13 лет: в год перенес операцию Waterson, в 8 лет – шунтирование по Blalock. При операции по закрытию шунта произошел тромбоз подключичной вены, ГИТ подтвердили в ИФА и SRA. Пациент был переведен на комбинацию варфарина и аспирина. Тромботический синдром регрессировал, осложнений не последовало [21].

В 1997 г. Butler et al. доложили о смертельном гепарин-индуцированном тромбозе у ребенка при использовании ЭКМО [22]. В 2000 г. коллектив авторов из Цюриха впервые описал ГИТ у двух детей, находящихся на программном гемодиализе. Гепарин при проведении сеансов диализа был успешно

заменен на данапароид – ингибитор Ха и IX факторов свертывания [23].

Первым крупным обзором литературы по ГИТ у детей стала вышедшая в 2001 г. статья Severin и Sutor [24]. Были приведены данные о 31 известном на тот момент случае (включая пять упомянутых выше) – 15 младенцев, 4 ребенка от 2 месяцев до 3 лет и 12 детей школьного возраста и подростков. В качестве замены гепарина в большинстве случаев фигурировал данапароид в виде монотерапии и в сочетании с фраксипарином и гирудином. По одному случаю приходилось на монотерапию фраксипарином, гирудином и аспирином. На основе проанализированного материала авторы сделали несколько выводов:

1. ГИТ у детей встречается реже, чем у взрослых.

2. Дети «средней» возрастной группы (от 1 года до 8 лет) по неясным причинам реже получают ГИТ в качестве осложнения.

3. Нередко, особенно в кардиохирургии, дети получают большие дозы гепарина в пересчете на массу тела, чем взрослые [24].

Статья за авторством Klenner, Lubenow, Raschke и Greinacher от апреля 2004 г. повествовала о 12 новых случаях ГИТ. Авторы проанализировали и 71 случай ГИТ из литературных источников. Основными методами диагностики этого осложнения у детей были названы антигенные тесты. Авторы выделили основные группы риска для педиатрической ГИТ: дети до 4 лет, подвергающиеся кардиохирургическим манипуляциям, и подростки, получающие гепарин для лечения тромбозов [13]. Это в целом соотносится с выводами Severin и Sutor (2001) [24].

В 2006 г. был опубликован клинический случай успешной трансплантации сердца у ребенка 5 лет с обнаруженной ГИТ после операции Гленна в младенчестве (Almond et al.). В качестве антикоагулянта для аппа-

рата искусственного кровообращения использовался бивалирудин [25]. Несколько позже, в 2008 г., описан опыт применения агатробана при лечении ребенка 15 лет с желудочковым вспомогательным устройством, после установки которого на фоне шестинедельной гепаринотерапии развилась ГИТ [26].

В рекомендациях по антикоагулянтной терапии у новорожденных и детей 2012 г. от American College of Chest Physicians ГИТ представлена важной проблемой, для коррекции которой предлагаются данапароид, агатробан и гирудин. Несмотря на невысокий к тому времени уровень доказательности у низкомолекулярных гепаринов, они названы методом выбора при хирургических вмешательствах [11].

В том же году в *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics* Vakil, Kanaan и Donovan опубликовали исследование фармакотерапии ИТ в педиатрии на основе 33 случаев лечения детей. Сделаны были следующие выводы: истинная частота возникновения ГИТ неизвестна, так как все случаи ГИТ у детей не были зарегистрированы или опубликованы. В большинстве случаев причиной ГИТ был нефракционированный гепарин; в 1 случае «виновен» был эноксапарин. В двух случаях произошла повторная замена антикоагулянта: при отсутствии эффекта от бивалирудина и фондапаринукса второй линией терапии был агатробан [27].

Распределение детей по возрасту: более высокая заболеваемость была отмечена у новорожденных и подростков. Разницы в половом составе замечено не было. Пациенты, получавшие лепирудин, находились в возрасте от 4 месяцев до 11 лет, в то время как пациенты, получавшие агатробан, варьировали от новорожденного до 15 лет. Бивалирудин использовался у детей 2 и 5 лет. Все альтернативные антикоагулянты использовались off-label. Наиболее часто используемым антикоагулянтом был лепирудин, за которым следуют данапароид, агатробан и бивалирудин. Дозы лепирудина были ниже или равны рекомендуемым дозам для взрослых, в то время как начальные дозы для агатробана были идентичны дозам для взрослых [27].

Крайне занимательными также оказались выводы в систематизированном обзоре группы исследователей из гематологического отделения детской университетской больницы Торонто (*The Hospital for Sick Children*). Avila, Shah и Brandão обнаружили, что 58% описанных ранее случаев педиатрической ГИТ (в индексируемых научных базах на 2013 г. обнаружилось 116 случаев,

анализу было подвергнуто 50) не сопровождались наиболее значимыми признаками этой патологии (подтверждение лабораторными тестами). Еще 11 случаев были отнесены к категории сомнительных. Авторы отмечают, что подобный подход к ведению пациентов приводит к злоупотреблению новыми оральными антикоагулянтами – из 30 маловероятных ГИТ в 24 случаях проводилась терапия именно этой группой лекарственных препаратов. При этом 7 детей погибли: 1 от кровотечения, 2 от прогрессирования тромбозов, 1 от сочетания тромбоза и кровотечения и 3 от полиорганной недостаточности. Таким образом, в статье была затронута проблема гипердиагностики ГИТ и, как следствие, возможности назначения неправильного лечения и завышения реальных показателей заболеваемости [28].

Следующая крупная работа по ГИТ вышла в 2015 г. в *The Journal of pediatrics* из-под пера Obeng с соавт. Анализируя одноцентровый опыт выявления и лечения ГИТ, исследователи привели данные о 155 детях (20 новорожденных и 135 детей от 30 дней до совершеннолетия, средний возраст – 7,1 лет) с подозрением на ГИТ. 73 ребенка получали кардиохирургическую помощь, 25 – кардиологическую, 22 – хирургическую, не связанную с сердцем, и 35 – терапевтическую помощь другого профиля. 2% (3) имели высокий риск по шкале 4Ts, 73% (114) – промежуточный риск и 25% (38) – низкий. При проведении ИФА большинство из них отсеялись, и ГИТ была подтверждена только у 5, еще у 7 были выявлены ложноположительные результаты. Авторы отмечают, что ГИТ у детей встречается реже, чем у взрослых (до 3,7% по данным литературы и до 0,06% по данным исследования). Также было сделано предположение о неэффективности исследований на ГИТ у детей с низким баллом по 4Ts и отмечена опасность ложноположительных результатов [15].

Выводы

1. Гепарининдуцированная тромбоцитопения – жизнеугрожающее осложнение, которое требует особой настороженности.
2. Необходимо повышать уровень осведомленности врачей о ГИТ, а также делать более доступными методы функциональной и антигенной диагностики.
3. Частота встречаемости ГИТ у детей ниже, чем у получающих гепарин взрослых, по неустановленной причине.
4. При кардиохирургических вмешательствах дети получают сверхтерапевтические дозы гепарина, нередко больше, чем взрослые, в пересчете на массу тела.

5. Дети первых лет жизни (за исключением младенцев) и подростки более подвержены ГИТ, нежели представители других детских возрастов.

6. Высока вероятность гипердиагностики у детей с ГИТ

7. Применение специфических тестов для подтверждения ГИТ целесообразно при получении высокой степени риска по шкале 4 Ts score.

8. Более раннее обнаружение ГИТ и своевременная замена гепарина на альтернативную антикоагулянтную терапию может значительно улучшить прогноз, что иллюстрируется приведенным клиническим случаем.

Информированное согласие. Согласие на использование медицинских данных пациента было получено от его законных представителей.

Список литературы

1. Arepally G.M. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2017. Vol. 129. No. 21. P. 2864–2872. DOI: 10.1182/blood-2016-11-709873.
2. Arepally G.M., Cines D.B. Pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. 2020. *Transl Res*. No. 225. P. 131–140. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.014.
3. Schindewolf M. Fondaparinux in heparin-induced thrombocytopenia: A decade's worth of clinical experience. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018. Vol. 4. No. 3 (1). P. 9–11. DOI: 10.1002/rth2.12169.
4. Prince M., Wenham T. Heparin-induced thrombocytopenia. *Postgrad Med J*. 2018. Vol. 94. No. 1114. P. 453–457.
5. Васильев С.А., Горгидзе Л.А., Моисеева Т.Н. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (обзор) // *Атеротромбоз*. 2019. № 1. С. 99–114. DOI: 10.21518/2307-1109-2019-1-99-11.
6. Solanki J., Shenoy S., Downs E., Palkimas S., Goldman S., Sharma A.M. Heparin-Induced Thrombocytopenia and Cardiac Surgery *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2019. Vol. 31. No. 3. P. 335–344. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2018.10.0.
7. Riedel R., Schmieder A., Koster A., Kim S., Baumgarten G., Schewe J.C. Die heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT II): Eine medizinökonomische Betrachtung [Heparin-induced thrombocytopenia type II (HIT II): A medical-economic view]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2017. Vol. 112. No. 4. P. 334–346. German. DOI: 10.1007/s00063-016-0237-x.
8. Riker R.R., May T.L., Fraser G.L., Gagnon D.J., Bandara M., Zemrak W.R., Seder D.B. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis in COVID-19 adult respiratory distress syndrome. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020. Vol. 21. No. 4 (5). P. 936–941. DOI: 10.1002/rth2.12390.
9. Lozano R., Franco M.E. Incidence of heparin-induced thrombocytopenia in patients with 2019 coronavirus disease. *Med Clin (Engl Ed)*. 2020. DOI: 10.1016/j.medcle.2020.05.023.
10. Xuan L., Xiaopeng Z., Yongjiu X., Ting G., Guangfei W., Zhongyi W., Zhang Z., Yong H., Qincai D., Songtao Z., Li Y., Shuwei Z., Hongzhen L., Kaitong L., Wei C., Xiuwu B., Qing Mao, Cheng C. Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment. *medRxiv*. 10.1101/2020.04.23.20076851.
11. Monagle P., Chan A.K.C., Goldenberg N.A., Chord R.N., Journeycake J.M., Nowak-Göttl U., Vesely S.K. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012. Vol. 141. No. 2. P. 737–801. DOI: 10.1378/chest.11-2308.
12. Risch L., Fischer J.E., Herklotz R., Huber A.R. Heparin-induced thrombocytopenia in pediatrics: clinical character-

istics, therapy, outcomes. *Intensive Care Med*. 2004. Vol. 30. No. 8. P. 1615–1624.

13. Klenner A.F., Lubenow N., Raschke R., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in children: 12 new cases and review of the literature. *Thromb Haemost*. 2004. Vol. 91. No. 4. P. 719–24

14. Klompas A.M., Albright R.C., Maltais S., Demirci O. Acute renal failure due to bilateral renal vein thromboses: A rare complication of heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Card Anaesth*. 2019. Vol. 22. No. 2. P. 204–206. DOI: 10.4103/aca.ACA_114_18.

15. Obeng E.A., Harney K.M., Moniz T., Arnold A., Neufeld E.J., Trenor C.C. Pediatric heparin-induced thrombocytopenia: prevalence, thrombotic risk, and application of the 4Ts scoring system *J Pediatr*. 2015. Vol. 166. No. 1. P. 144–150. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.09.017.

16. Crowther M., Cook D., Guyatt G., Zytaruk N., McDonald E., Williamson D., Albert M., Dodek P., Finfer S., Vallance S., Heels-Ansdell D., McIntyre L., Mehta S., Lamontagne F., Muscedere J., Jacka M., Lesur O., Kutsiogiannis J., Friedrich J., Klinger J.R., Qushmaq I., Burry L., Khwaja K., Sheppard J.A., Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia in the critically ill: interpreting the 4Ts test in a randomized trial. *J. Crit. Care*. 2014. Vol. 29. No. 3. P. 470. 7–15.

17. Gkalea V., Khaterchi A., Levy P., Jourdi G., Elalamy I. Prospective Evaluation of a Rapid Functional Assay for Heparin-Induced Thrombocytopenia Diagnosis in Critically Ill Patients *Crit Care Med*. 2019. Vol. 47. No. 3. P. 353–359. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003574.

18. Zhong H., Zhu M.L., Yu Y.T., Li W., Xing S.P., Zhao X.Y., Wang W.J., Gu Z.C., Gao Y. Management of Bivalirudin Anticoagulation Therapy for Extracorporeal Membrane Oxygenation in Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Case Report and a Systematic Review. *Front Pharmacol*. 2020. Vol. 11. No. 11. P. 565013. DOI: 10.3389/fphar.2020.565013.

19. Welp H., Ellger B., Scherer M., Lanckohr C., Martens S., Gottschalk A. Heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal membrane oxygenation. *J. Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014. No. 28. P. 342–344.

20. Oriot D., Wolf M., Wood C., Brun P., Sidi D., Devictor D., Tchernia G., Huault G. Severe thrombocytopenia induced by heparin in an infant with acute myocarditis. *ArchFr Pediatr*. 1990. No. 47. P. 357–359.

21. Potter C., Gill J.C., Scott J.P., McFarland J.G. Heparin-induced thrombocytopenia in a child. *J. Pediatr*. 1992. No. 121. P. 135–138.

22. Butler T.J., Sodoma L.J., Doski J.J., Cheu H.W., Berg S.T., Stokes G.N., Lancaster K.J. Heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis as the cause of a fatal thrombus on extracorporeal membrane oxygenation. *J. Pediatr Surg*. 1997. No. 32. P. 768–771.

23. Neuhaus T.J., Goetschel P., Schmutz M., Leumann E. Heparin-induced thrombocytopenia type II on hemodialysis: switch to danaparoid. *Pediatr Nephrol*. 2000. No. 14. P. 713–716.

24. Severin T., Sutor A.H. Heparin-induced thrombocytopenia in pediatrics. *Semin Thromb Hemost*. 2001. Vol. 27. No. 3. P. 293–299.

25. Almond C.S., Harrington J., Thiagarajan R., Duncan C.N., LaPierre R., Halwick D., Blume E.D., Del Nido P.J., Neufeld E.J., McGowan F.X. Successful use of bivalirudin for cardiac transplantation in a child with heparin-induced thrombocytopenia. *J. Heart Lung Transplant*. 2006. Vol. 25. No. 11. P. 1376–1379.

26. Schmitz M.L., Massicote P., Faulkner S.C., Bhutta A.T., Johnson C.E., Seib P.M., Frazier E.A., Fiser W.P. Jr, Imamura M., Jaquiss R.D. Management of a pediatric patient on the Berlin heart Excor ventricular assist device with argatroban after heparin-induced thrombocytopenia. *ASAIO*. 2008. Vol. 54. No. 5. P. 546–547.

27. Vakil N.H., Kanaan A.O., Donovan J.L. Heparin-Induced Thrombocytopenia in the Pediatric Population: A Review of Current Literature. *J. Pediatr Pharmacol Ther*. 2012. Vol. 17. No. 1. P. 12–30. DOI: 10.5863/1551-6776-17.1.12.

28. Avila M.L., Shah V., Brandão L.R. Systematic Review on Heparin-Induced Thrombocytopenia in Children: A Call to Action. *J. Thromb Haemost*. 2013. Vol. 11. No. 4. P. 660–669.