

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 5



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 5

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-51-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Вакцин-индуцированная иммунная тромбоцитопения: определение, риски при использовании разных вакцин и реакция регуляторных органов

С.В. Акиншина¹, В.О. Бицадзе², Д.Х. Хизроева², К.Н. Григорьева²,
Е.В. Слуханчук^{2,3}, М.В. Третьякова⁴, В.И. Цибизова⁵, И. Элалами^{2,6,7},
Ж.-К. Гри^{2,8}, Б. Бреннер⁹, Э. Грандоне^{2,10}, Ц. Ай¹¹, А.Д. Макацария²

¹ООО «Медицинский женский центр»; Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62;

²ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»;
Россия, 119991 Москва, Абрикосовский пер., д. 2;

⁴ООО «Лечебный Центр», Россия, 119021 Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 15/1;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

⁶Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

⁷Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4;

⁸Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163;

⁹Академический госпиталь Рамбам; Израиль, 31096 Хайфа, ул. Алия-а-Шния, д. 8;

¹⁰Исследовательский центр «Casa Sollievo della Sofferenza»; Италия, 71013 Сан-Джованни-Ротондо, Viale Cappuccini, д. 1;

¹¹Венский университет; Австрия, 1010 Вена, Universitätsring, д. 1

Для контактов: Светлана Владимировна Акиншина, e-mail: svetlana_akin@mail.ru

Резюме

После запуска массовой вакцинации в Европе и Великобритании стали появляться сообщения о редких случаях тромбозов атипичных локализаций, включая тромбозы синусов головного мозга и висцеральных вен, связанных с применением аденовирусных векторных вакцин AstraZeneca (ChAdOx1) и J&J/Janssen. Синдром, который получил название VITT (англ. vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia) – вакцин-индуцированная иммунная тромбоцитопения, сопровождается снижением количества тромбоцитов, значительным повышением уровня Д-димера и выявлением антител к тромбоцитарному фактору 4. В статье представлен детальный обзор вопросов эпидемиологии, рассмотрены клинические симптомы, патогенез, методы диагностики и лечения VITT, которая по своей природе является иммунным осложнением, подобным гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ). В настоящее время все международные и национальные регуляторные организации, сообщества гематологов, включая специальную экспертную комиссию по VITT, рекомендуют продолжение скорейшей массовой вакцинации против COVID-19 как единственного метода, который способен снизить частоту тяжелых случаев инфекции, остановить ее распространение и появление новых опасных мутаций в вирусном геноме. Отказ от вакцинации грозит несравнимо большим риском смертельных тромбоциотических и воспалительных осложнений, связанных с инфекцией, по сравнению с рисками крайне редких нежелательных явлений, которые могут возникнуть после вакцинации. Информация по VITT, описанной в качестве крайне редко возникающего феномена аномальной иммунной реакции на некоторые варианты вакцин против COVID-19, не может транслироваться на другие

вакцины (в частности, одобренные в Российской Федерации) и тем более не может быть причиной для отказа в их использовании.

Ключевые слова: вакцин-индуцированная тромботическая тромбоцитопения, VITT, тромбоз, коронавирус, SARS-CoV-2, COVID-19, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, ГИТ, вакцинация

Для цитирования: Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Григорьева К.Н., Слуханчук Е.В., Третьякова М.В., Цибизова В.И., Элалами И., Гри Ж.-К., Бреннер Б., Грандоне Э., Ай Ц., Макацария А.Д. Вакцин-индуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения: определение, риски при использовании разных вакцин и реакция регуляторных органов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(5):562–575. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.257>.

Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: definition, risks with different vaccines, and the regulators' responses

Svetlana V. Akinshina¹, Viktoria O. Bitsadze², Jamilya Kh. Khizroeva², Kristina N. Grigorieva², Ekaterina V. Slukhanchuk^{2,3},
Maria V. Tretyakova⁴, Valentina I. Tsibizova⁵, Ismail Elalamy^{2,6,7}, Jean-Christophe Gris^{2,8}, Benjamin Brenner⁹,
Elvira Grandone^{2,10}, Cihan Ay¹¹, Alexander D. Makatsariya²

¹«Medical Centre for Women» LLC; 62 Str. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia;

²Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

³Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2 Abrikosovskiy Lane, Moscow 119991, Russia;

⁴Medical Center» LLC; 15/1 Timura Frunze Str., Moscow 119021, Russia;

⁵Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation; 2 Akkuratova Str., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁶Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France;

⁷Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, 75020 Paris, France;

⁸University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France;

⁹Rambam Academic Hospital; Israel, 31096 Haifa, Aliya-ha-Shniya Str., 8;

¹⁰Research Center «Casa Sollievo della Sofferenza»; 1 Viale Cappuccini, San Giovanni Rotondo 71013, Italia;

¹¹University of Vienna; 1 Universitätsring, Vienna 1010, Austria

Corresponding author: Svetlana V. Akinshina, e-mail: svetlana_akin@mail.ru

Abstract

After the vaccination campaign initiation in Europe and the UK, reports of rare cases of atypical thrombosis, including sinus vein thrombosis and splanchnic venous thrombosis, began to appear in association with the use of AstraZeneca (ChAdOx1) and J&J/Janssen adenovirus vector vaccines. The syndrome called VITT (vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia) is manifested as thrombosis simultaneously with decreased platelet count, significantly increased D-dimer levels and detected anti-factor 4 platelet (PF4) antibodies. We present a detailed review on the epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnostics and treatment of VITT, which by its nature is an immune complication similar to the processes occurring in heparin-induced thrombocytopenia (HIT). All international and national organizations and regulatory authorities, including experts in the field of thrombosis and hemostasis and the VITT expert council recommend continuing the prompt mass vaccination against COVID-19 as the only method able to reduce the incidence of severe cases, stop the spread of COVID-19 infection and emergence of new dangerous mutations in the viral genome. Failure to vaccinate poses an incomparably greater risk of fatal thrombotic and inflammatory complications associated with infections, compared with the risks of extremely rare adverse events that can occur after vaccination. It should be noted that information on VITT, described as a sporadic phenomenon of abnormal immune response to some variants of vaccines against COVID-19, cannot be translated to other vaccines (including those registered in the Russian Federation) and, moreover, cannot be a reason to refuse their administration.

Keywords: vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, VITT, thrombosis, coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, heparin-induced thrombocytopenia, HIT, vaccination

For citation: Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Grigorieva K.N., Slukhanchuk E.V., Tretyakova M.V., Tsibizova V.I., Elalamy I., Gris J.-C., Brenner B., Grandone E., Ay C., Makatsariya A.D. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: definition, risks with different vaccines, and the regulators' responses. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(5):562–575. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.257>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ После запуска массовой вакцинации аденовирусными векторными вакцинами AstraZeneca (ChAdOx1) и J&J/Janssen стали появляться сообщения о редких случаях тромбозов, что потребовало пристального внимания со стороны контролирующих органов и вызвало бурный общественный резонанс.
- ▶ Синдром, который по своим клиническим проявлениям абсолютно не похож на «классический» тромбоз, получил название VITT (англ. vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia) – вакцин-индуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения.
- ▶ VITT проявляется тромбозами атипичных локализаций, включая тромбозы синусов головного мозга и висцеральных вен, и сопровождается тромбоцитопенией, значительным повышением уровня Д-димера и циркуляцией антигенов к тромбоцитарному фактору 4.

Что нового дает статья?

- ▶ В статье представлен детальный обзор по частоте возникновения VITT при использовании разных вакцин против COVID-19.
- ▶ Рассмотрены клинические симптомы, патогенез, методы диагностики и лечения VITT.
- ▶ Представлена позиция контролирующих органов и профессиональных сообществ по соотношению пользы и риска вакцинации.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Знание патогенеза и клинической картины VITT позволит медицинским работникам проявить настороженность в отношении этого очень редкого нежелательного явления и обеспечить таким пациентам скорейшую диагностику и оптимальную тактику лечения.
- ▶ Мы надеемся, что представленная информация по VITT является дополнительным аргументом в пользу скорейшей вакцинации и наглядно демонстрирует, что отказ от вакцинации грозит несравнимо большим риском смертельных тромботических и воспалительных осложнений по сравнению с рисками крайне редких нежелательных явлений после вакцинации.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ After the vaccination campaign initiation with AstraZeneca (ChAdOx1) and J&J/Janssen adenovirus vector vaccines, the reports on rare cases of thrombosis began to emerge that attracted a strict attention of the regulatory authorities and elicited a vigorous public response.
- ▶ The syndrome being fully clinically dissimilar to the “classic” thrombosis was called VITT – a vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia.
- ▶ VITT manifests as atypically localized thrombosis, including sinus vein thrombosis and splanchnic venous thrombosis accompanied with decreased platelet count, markedly increased D-dimer levels and detected anti-factor 4 platelet antibodies.

What are the new findings?

- ▶ We present a detailed review on incidence rate for the VITT after using diverse COVID-19 vaccines.
- ▶ We present a comprehensive review on clinical symptoms, pathogenesis, diagnostics and treatment of the VITT.
- ▶ We outlined a current position of regulatory authorities and medical professional communities on assessing benefit and risk balance related to vaccination.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Understanding the pathogenesis and clinical picture of VITT will allow medical workers to be alert about this extremely rare adverse event and provide prompt examinations and optimal treatment for patients with suspected VITT.
- ▶ We believe that the most relevant information on VITT presented here would become an additional argument in favor of urgent vaccination clearly demonstrating that refusal to vaccinate poses an incomparably greater risk of fatal thrombotic complications associated with COVID-19, compared with the risks of extremely rare adverse events that may occur after vaccination.

Введение / Introduction

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на начало сентября 2021 г. зарегистрировано более 221 млн подтвержденных случаев COVID-19, включая более 4,5 млн летальных исходов [1], в том числе более 7 млн случаев и более 200 тыс. летальных исходов согласно официальной российской статистике [2]. Несмотря на периодически ужесточаемые в разных странах карантинные меры и гигиенические мероприятия, пандемия продолжает ежедневно уносить людские жизни и распространять пагубные экономические, социальные и психологические последствия. Вакцинация является единственным способом ограничить передачу вируса, снизить тяжесть забо-

левания и добиться контроля над пандемией. По данным ВОЗ, в настоящее время 185 вакцин находятся на доклинической фазе испытаний, 114 вакцин проходят клинические испытания, а 19 вакцин проходят процедуру оценки ВОЗ по включению в Перечень продукции, допущенной к применению в условиях чрезвычайной ситуации (англ. WHO Emergency Use Listing and prequalification), эта процедура завершена для 11 вакцин [3]. В настоящее время в мире было введено более 5 млрд доз вакцин [1].

После запуска массовой вакцинации в Европе и Великобритании стали появляться сообщения о редких случаях тяжелых тромбозов атипичных локализаций, включая тромбозы синусов головного мозга и висцеральных вен, и о других тяжелых им-

мунных реакциях, включая иммунную тромбоцитопению и тромботическую микроангиопатию, связанных с применением векторных вакцин AstraZeneca (ChAdOx1) и J&J/Janssen. Синдром возникал через 4–22 дня после введения первой дозы вакцины и проявлялся тромбозами одновременно со снижением количества тромбоцитов и значительным повышением уровня Д-димера [4]. Для описания этого явления были предложены акронимы VITT (англ. vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia) – вакцин-индуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения или TTS (англ. thrombosis with thrombocytopenia syndrome) – синдром тромбоза с тромбоцитопенией.

С марта 2021 г. появились сообщения о приостановке использования вакцины AstraZeneca в ряде стран (Дания, Норвегия, Исландия, Германия); однако в последующем, 7 апреля 2021 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (англ. European Medicines Agency, ЕМА) делает заключение о том, что преимущества вакцины перевешивают риски, и что прививочная кампания должна быть продолжена [5].

К 25 августа 2021 г. после введения 24,8 млн первой дозы и 23,9 млн второй дозы вакцины AstraZeneca было зарегистрировано 415 случаев тромбозов (в том числе 148 случаев тромбозов синусов головного мозга) с тромбоцитопенией, включая 72 (17 %) летальных исхода. Несмотря на предыдущие сообщения о большей частоте подобных осложнений у женщин, в данной когорте пациентов распределение было следующим: 209 случаев у женщин и 202 у мужчин в возрасте от 18 до 93 лет; 6 летальных исходов из 72 было зарегистрировано после введения второй дозы. Частота VITT составила в целом 15 случаев на 1 млн доз с несколько большим риском у лиц молодого возраста (20,5 случаев на 1 млн доз в возрасте 18–49 лет по сравнению с 10,9 случаев на 1 млн доз в возрасте 50 лет и старше). Общая частота VITT после введения второй дозы составила 1,8 случаев на 1 млн доз при меньшей частоте в более молодой возрастной группе (0,9 случаев на 1 млн доз в возрасте от 18 до 49 лет по сравнению с 1,8 случаев на 1 млн доз в возрасте 50 лет и старше). Эти данные обнадеживают с точки зрения безопасности введения второй дозы у лиц, ранее уже получивших первое введение, в том числе у лиц из молодой возрастной группы. С учетом этой информации Министерство здравоохранения Великобритании в настоящее время делает вывод о том, что преимущества вакцины AstraZeneca перевешивают риски для большинства пациентов [6].

Частота регистрации VITT варьирует в разных регионах мира. Так, наибольшая частота этого осложнения была выявлена в Норвегии: 1 случай на 25 тыс. доз. Частота VITT в Германии составила 1 на 100 тыс., суммарно по всей Европе – 1 на 210 тыс., в Великобритании – 1 на 500 тыс. доз [7].

В Великобритании Межведомственная комиссия по иммунизации и вакцинации (англ. Joint Committee on Vaccination and Immunisation, JCVI) 7 мая 2021 г. выпускает рекомендации о том, что у лиц старше 40 лет польза вакцины AstraZeneca существенно перевешивает риск, тогда как у лиц до 40 и особенно до 30 лет с низким риском осложнений коронавирусной инфекции лучше выбрать альтернативную вакцину, только если это не приведет к задержке в вакцинации [8]. Необходимо помнить о том, что пациенты молодого возраста из групп риска (включая пациентов с онкологическими заболеваниями, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек, ожирением, сахарным диабетом, иммуносупрессией и т. д.) нуждаются в получении скорейшей защиты от коронавирусной инфекции. То же самое можно сказать о пациентах с антифосфолипидным синдромом и о других пациентах, получающих долгосрочную антикоагулянтную терапию, у которых коронавирусная инфекция может быть ассоциирована с большим риском тромбозов [9].

На 25 августа 2021 г. в США было введено более 14,2 млн доз вакцины J&J/Janssen, при этом CDC (англ. Centers for Disease Control and Prevention, центры по контролю и профилактике заболеваний США) и FDA (англ. Food and Drug Administration, управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) идентифицировали 44 подтвержденных случая синдрома тромбоза с тромбоцитопенией. В большинстве случаев синдром развивался у женщин моложе 50 лет (с частотой 7 случаев на 1 млн доз до 49 лет и 0,9 случаев на 1 млн после 50 лет) [10]. CDC заявляет о том, что вакцинация против COVID-19 является эффективной и безопасной, и вакцинироваться необходимо сразу же, как только появляется возможность это сделать [11].

На текущий момент времени VITT рассматривается как крайне редкое осложнение, которое необходимо учитывать в контексте заболеваемости COVID-19 и несоизмерно более высоких рисков осложнений, связанных с инфекцией COVID-19. ЕМА и ВОЗ выпустили заключение о том, что польза вакцинации значительно перевешивает риски, а вакцины AstraZeneca и J&J/Janssen продолжают использоваться во многих странах без каких-либо ограничений [12].

Согласно CDC (последнее обновление 02.09.2021) мРНК вакцины не повышают риск VITT. После введения 346 млн доз вакцины Moderna в США было подтверждено только 2 случая VITT. На 25 августа 2021 г. имеются данные о 17 случаях VITT при использовании вакцины Pfizer/BioNTech (зарегистрированы у 6 женщин и 11 мужчин в возрасте от 28 до 91 года с летальностью 12 %) [3, 10]. До настоящего времени не было опубликовано официальных сообщений о тромботических рисках и о случаях VITT, связанных с использованием российской векторной вакцины Спутник V,

в составе которой используются аденовирусы, отличные от вакцин AstraZeneca и J&J/Janssen.

Следует обратить внимание в целом на риски тромбозов в общей популяции: в среднем частота тромбозов составляет 1–2 случая на 1000 человек в год, а частота тромбоза церебральных вен – 1–2 случая на 100 тыс.; после авиаперелета длительностью более 4 ч вероятность тромбоза составляет 1 на 4600 [13], что примерно в 50–100 раз выше риска VITT, связанного с вакцинацией [9].

Коронавирусная инфекция сопровождается невероятно высоким риском тромбозов: по данным систематического обзора, среди более 8 тыс. пациентов общая частота тромбозов составила 21 %, в отделении интенсивной терапии – 31 %, а по данным аутопсии в 35 % выявлялись тромбозы глубоких вен и в 22 % случаев – тромбоз легочной артерии (ТЭЛА). Летальность у пациентов с тромбозами составила 23 % против 13 % у пациентов без тромбозов. Таким образом, у пациентов, у которых развивались тромбозомболические осложнения, летальность повышалась на 74 % [14].

Патогенез вакцин-индуцированной иммунной тромбоцитической тромбоцитопении и гепарин-индуцированной тромбоцитопении / Pathogenesis of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and heparin-induced thrombocytopenia

Синдром тромбоза с тромбоцитопенией, возникающий в связи с аденовирусными вакцинами против COVID-19, по своей природе является иммунным осложнением, который по патогенезу подобен процессам, происходящим при гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) и катастрофическом антифосфолипидном синдроме (КАФС). Так как пациенты с VITT не получали гепарин, речь идет о так называемой «спонтанной ГИТ» или аутоиммунной ГИТ. У всех пациентов был выявлен высокий уровень антител к фактору 4 тромбоцитов (англ. platelet factor 4, PF4), которые способны активировать тромбоциты в образцах контрольной группы; при этом в отличие от классической ГИТ для активации тромбоцитов не требовалось присутствия в образцах гепарина. Однако как и при классической ГИТ, активация тромбоцитов, наблюдаемая при добавлении сыворотки больных с VITT к контрольным образцам, блокировалась при добавлении высоких доз гепарина, а также при добавлении моноклональных антител к мембранным рецепторам тромбоцитов FcγR1a (CD32a) [4]. Эти тромбоцитарные рецепторы регулируют трансмембранную передачу сигналов, агрегацию и секрецию тромбоцитов, генерацию тромбина, а также формирование комплексов тромбоцит–нейтрофил и тромбоцит–моноцит.

Возможно, возникновение VITT связано с избыточным воспалительным ответом на векторные вакцины и с массивным выбросом PF4, который содержится в тромбоцитах. При этом происходит неконтролируемая генерация тромбина, потребление тромбоцитов, повреждение эндотелия и выброс тканевого фактора (англ. tissue factor, TF), который является ключевым звеном для образования главного триггера коагуляции – тромбина. Воспалительная реакция приводит к высвобождению лейкоцитарной ДНК и формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек (англ. neutrophil extracellular traps, NETs), что способствует образованию микротромбов [9].

Следует обратить внимание и на спорные вопросы, связанные с описанием патогенеза VITT в контексте иммунной реакции на векторные вакцины. Возникновение VITT описано, начиная с 4-го дня после первого введения вакцины, т. е. в тот период, когда еще не могла произойти сероконверсия после введения вакцины с формированием патологических антител. Кроме того, антитела к PF4/гепарину выявляются у 5–7 % здоровых доноров [15]. При подозрении на VITT особое внимание необходимо уделять исключению одновременного инфицирования вирусом COVID-19 и системных аутоиммунных заболеваний, которые могут быть причиной активации системы комплемента, воспаления и коагуляции, в том числе КАФС.

Чтобы понять патогенез VITT, более подробно остановимся на механизмах развития ГИТ. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения – это редкое, но тяжелейшее осложнение лечения гепарином антилеопосредованного генеза, которое приводит к возникновению катастрофических форм венозных/артериальных тромбозов [16]. Возникновение данного состояния кажется абсолютно парадоксальным, так как гепарин призван предотвращать тромбообразование; однако иногда на фоне применения антикоагулянтных препаратов у пациентов возникают тромбоцитические осложнения, терапия которых очень сложна.

1 июня 1957 г. в Нью-Йорке на V научном собрании Международного общества сосудистых хирургов R.E. Weismann и его ординатор R.W. Tobin представили свой трехлетний отчет о 10 пациентах (6 из них умерли), у которых произошел тромбоз на фоне антикоагулянтной терапии гепарином. Первым зарегистрированным случаем была эмболическая окклюзия бедренной артерии у 62-летней женщины с тромбозом глубоких вен в анамнезе, которая получала гепарин. Через 3 дня после успешной эмболизмомии на фоне продолжающейся терапии гепарином у нее возникла внезапная окклюзия дистального отдела аорты, которая потребовала эмболизмомии из аорты и двусторонней подвздошной эмболизмомии [17]. Сгустки были описаны как «бледные, необычно длинные, мягкие», состояли преимущественно из фибрина и тромбоцитов и существенно отличались от внешнего вида и со-

става сердечных тромбов. Проанализировав свои данные, авторы выдвинули гипотезу, что периферический артериальный эмболизм возникал на 7–15 день от начала лечения гепарином, а в дальнейшем прекращался в случае отмены препарата. Однако ни один из членов общества не поддержал исследователей, поскольку они не располагали подобными наблюдениями в своей клинической практике. Несколькими годами позже В. Roberts и его коллеги также отметили парадокс «необъяснимой артериальной эмболизации», возникшей при приеме противотромботической терапии. Изучая патогенез данного состояния, они пришли к выводу, что учитывая отсроченность тромбоэмболических осложнений, имеет место возникновение иммунной реакции, основанной на взаимодействии антиген-антитело [18]. В 1973 г. G.R. Rhodes с соавт. первыми описали основные клинические и лабораторные признаки ГИТ, в основе развития которой лежит существование связи между тромбоцитопенией, гепаринотерапией и тромбоэмболизмом. В своих исследованиях они также отметили, что после отмены гепарина количество тромбоцитов восстанавливалось [19].

До 1982 г. лечения ГИТ не было, если конечно не считать хирургической помощи: ампутации конечности, если развилась гангрена, и тромбэктомии. В 1982 г. J. Harenberg с соавт. впервые успешно применили экспериментальный препарат данапароид* у 48-летнего пациента с тромбозом глубоких вен и ТЭЛА в анамнезе, лечение гепарином у которого привело лишь к прогрессированию венозного тромбоза. На протяжении последующих 6 лет эпизоды рецидивирующих тромбозов у этого пациента также успешно купировались данным препаратом [20]. В 1989 г. Рабочая группа по иммунобиологии тромбоцитов (англ. Platelet Immunobiology Workshop) приняла классификацию ГИТ [21].

Раннюю неиммунную тромбоцитопению, возникшую на фоне применения гепарина, обозначили ГИТ-1,

а иммунную с относительно поздним началом – ГИТ-2 (табл. 1) [22].

ГИТ является достаточно редким осложнением гепаринотерапии, однако пристальное внимание врачей всех специальностей связано с очень тяжелыми последствиями данной патологии: в 35–70 % случаев на фоне тромбоцитопении развиваются тромбозы, в 20 % пациенты нуждаются в ампутации, в 30 % случаев ГИТ приводит к летальному исходу [23].

Основной парадокс развития ГИТ заключается в развитии тромбозов, а не геморрагий. ГИТ является тромбофилическим состоянием, сопровождающимся тромбоцитопенией, наряду с активацией и агрегацией тромбоцитов. У 95 % пациентов количество тромбоцитов опускалось ниже $150 \times 10^9/\text{л}$, но нельзя диагностировать ГИТ только на основании тромбоцитопении [24]. Пациенты, у которых проявляется только изолированная тромбоцитопения, остаются в группе высокого риска по возникновению тромбозов (от 20 до 50 %) из-за циркулирующих антител. Основой ГИТ является возникновение тромбозов, однако причина, по которой тромбоз развивается в тех или иных сосудах, до сих пор неясна. На сегодняшний день можно сказать, что венозные тромбозы встречаются гораздо чаще, чем артериальные. Атипичные проявления, такие как двустороннее кровоизлияние в надпочечники, гангрена конечности и некроз кожи, должны побуждать к диагностике ГИТ (табл. 2) [16]. Необходимо помнить, что необычные проявления ГИТ могут возникать и при отсутствии тромбоцитопении.

В помощь клиническим врачам Т.Е. Warkentin с соавт. была разработана оценка вероятности развития ГИТ – шкала четырех «Т» (табл. 3) [25].

Экспериментальное подтверждение вовлеченности иммуноглобулинов в патогенез развития ГИТ-2 было получено уже в 1973 г. [18]. В настоящее время патогенез ГИТ описывают следующим образом. Гепарин,

Таблица 1. Сравнительная характеристика гепарин-индуцированной тромбоцитопении 1-го (ГИТ-1) и 2-го (ГИТ-2) типа [22].

Table 1. Comparative characteristics of heparin-induced thrombocytopenia type 1 (HIT-1) and type 2 (HIT-2) [22].

Характеристика Characteristic	ГИТ-1 HIT-1	ГИТ-2 HIT-2
Механизм возникновения Mechanism	Неиммунная агрегация тромбоцитов Non-immune platelet aggregation	Иммунообусловленная агрегация тромбоцитов Immune-mediated platelet aggregation
Время возникновения Onset	Первые дни/часы First days/hours	На 4–14 день In 4–14 days
Количество тромбоцитов Platelet count	«Мягкая» тромбоцитопения, снижение тромбоцитов на 10–30 % "Mild" thrombocytopenia, platelet reduction by 10–30 %	«Тяжелая» тромбоцитопения, снижение тромбоцитов на > 50 % "Severe" thrombocytopenia, platelet reduction by > 50 %
Клинические проявления Clinical manifestations	Отсутствуют Absent	«Катастрофический» тромбоз "Catastrophic" thrombosis
Терапия Therapy	Отмена гепарина Heparin withdrawal	Отмена гепарина, назначение других антикоагулянтов Heparin withdrawal, other anticoagulants prescribed

*Данапароид не зарегистрирован на территории Российской Федерации.

Таблица 2. Тромботические проявления гепарин-индуцированной тромбоцитопении [адаптировано из 16].**Table 2.** Thrombotic manifestations of heparin-induced thrombocytopenia [adapted from 16].

Тромботические проявления гепарин-индуцированной тромбоцитопении Thrombotic manifestations of heparin-induced thrombocytopenia	
Венозные тромбозы Venous thrombosis	• тромбоз глубоких вен нижних конечностей (50 %) • тромбоз легочной артерии (25 %) • инфаркты надпочечников (3 %) • тромбозы синусов головного мозга (< 3 %) • мезентериальный тромбоз (< 3 %) • deep vein thrombosis of the lower extremities (50 %) • pulmonary embolism (25 %) • adrenal infarction (3 %) • cerebral sinus thrombosis (< 3 %) • mesenteric thrombosis (< 3 %)
Артериальные тромбозы Arterial thrombosis	• тромбоз аорты, подвздошных, бедренных артерий (5–10 %) • инфаркт миокарда (5 %) • тромботический инсульт (3–5 %) • артериальные тромбозы других локализаций (< 3 %) • thrombosis of the aorta, iliac and femoral arteries (5–10 %) • myocardial infarction (5 %) • thrombotic stroke (3–5 %) • arterial thrombosis of other localizations (< 3 %)
Поражения кожи на месте подкожных инъекций гепарина Skin lesions at the site of subcutaneous heparin injections	• эритематозные и некротические повреждения (5–10 %) • erythematous and necrotic lesions (5–10 %)
«Псевдотромбозмимический синдром» через 5–30 мин после струйного введения гепарина "Pseudo-thromboembolic syndrome" 5–30 minutes after heparin bolus	• воспалительные: лихорадка, гиперемия, озноб • кардиореспираторные: тахикардия, тахипноэ, диспноэ, гипертензия • неврологические: головная боль • гастроинтестинальные: диарея • inflammatory: fever, flushing, chills • cardiorespiratory: tachycardia, tachypnea, dyspnea, hypertension • neurological: headache • gastrointestinal: diarrhea

представляющий собой крупный анионный полисахарид, связывается с катонным белком PF4 (тромбоцитарный фактор 4). PF4 существуют в виде положительно заряженных тетрамеров, однако при взаимодействии с анионной молекулой гепарина происходит слияние тетрамеров и их конформационные изменения [26]. В результате образуется неопитоп, к которому В-клетками маргинальной зоны селезенки синтезируются специфические патологические антитела. Иммунные комплексы антител–PF4/гепарин связываются с тромбоцитарными рецепторами FcγRII (CD32), в результате происходит трансдукция сигнала с последующей активацией тромбоцитов, с дальнейшим высвобождением PF4 и микрочастиц с высокой прокоагулянтной активностью. В патогенез ГИТ вовлечены как тромбоциты, так и эндотелиальные клетки. На поверхности эндотелиальной клетки имеются протеогликаны с гликозаминогликанами в боковой цепи, в частности гепарансульфат, который распознает гепарин-зависимые антитела в присутствии PF4. PF4 способен к связыванию с гепарансульфатом, в результате образуется комплекс гепарансульфат/PF4 [27]. Иммунные комплексы также способны к активации моноцитов и клеток эндотелия, в результате чего происходит экспрессия тканевого фактора, активация внешнего пути свертывания и продукция воспалительных цитокинов [28]. Активация тромбоцитов, дополнительно усиленная повре-

ждением эндотелиальных клеток, увеличивает синтез тромбина, что и влияет на возникновение основной клинической картины данного состояния (рис. 1). Антитела при ГИТ нетипичные: в отличие от классического иммунного ответа, когда исходно формируются антитела IgM, при ГИТ обычно формируются IgG, которые могут исчезать через несколько месяцев. К фармацевтическим препаратам, способным вызвать синдром, имитирующий ГИТ, относятся полианионы сульфата декстрана и полисульфата пентозана, полисульфатированный хондроитинсульфат [29].

В 2008 г. был описан феномен «спонтанной ГИТ», который развивался в отсутствие воздействия гепарина или других полианионных лекарственных препаратов и который может развиваться у хирургических больных (в основном после ортопедических операций) и у терапевтических больных (преимущественно после инфекций) [30]. Развитие ГИТ может быть также спровоцировано бактериальными или вирусными агентами, нуклеиновыми кислотами [28, 31]. Такую ГИТ характеризуют как «аутоиммунную» или возникающую при наличии независимых от гепарина антител, активирующих PF4. VITT, по всей видимости, является вариантом аутоиммунной ГИТ. У пациентов с VITT были выявлены антитела к PF4, которые связываются с тем же ограниченным участком молекулы PF4, что и гепарин. Эти антитела способны образовывать им-

Таблица 3. Шкала вероятности развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) [25].

Table 3. Scale of the probability of developing heparin-induced thrombocytopenia (HIT) [25].

Признак Sign	2 балла 2 points	1 балл 1 point	0 баллов 0 points
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	Снижение тромбоцитов > 50 % или тромбоциты > 20×10 ⁹ /л Decreased platelets > 50 % or platelets > 20×10 ⁹ /L	Снижение тромбоцитов на 30–50 % или тромбоциты 10–19×10 ⁹ /л Decrease in platelets by 30–50 % or platelets 10–19×10 ⁹ /L	Снижение тромбоцитов < 30 % или тромбоциты < 10×10 ⁹ /л Decreased platelets < 30 % or platelets < 10×10 ⁹ /L
Временной интервал между началом использования гепа- рина и развитием тромбоцито- пении Time interval between starting heparin use and developing thrombocytopenia	Через 5–14 дней или в 1-е сутки (при повторном применении гепарина в течение 30 дней) After 5–14 days, or on day 1 (with repeated heparin use for 30 days)	Более чем через 14 дней или в 1-е сутки (при повторном применении гепарина в течение 30–100 дней) After more than 14 days or on day 1 (with repeated heparin use for 30–100 days)	Через < 4 дней без предшеству- ющего применения гепарина After < 4 days without prior heparin use
Клинические проявления Clinical manifestations	Вновь возникший подтвержден- ный тромбоз; кожные некрозы в местах инъекций гепарина; острая системная реакция после внутривенного введения гепарина; кровоизлияние в надпочечники New confirmed thrombosis; skin necrosis at the sites of heparin injections; acute systemic reaction after intravenous heparin injection; adrenal hemorrhage	Прогрессирующий или рециди- вирующий тромбоз; эритемато- зные (не некротические) пора- жения кожи; подозрение на тромбоз (не подтвержденный) Progressive or recurrent thrombosis; erythematous (non-necrotic) skin lesions; suspected thrombosis (not confirmed)	Отсутствуют Absent
Другие причины тромбоцитопении Other causes of thrombocytopenia	Нет очевидных причин No obvious reasons	Возможны Possible	Присутствуют Present
Оценка вероятности развития ГИТ Likelihood score for HIT development	0–3 балла: низкая (< 5 %) 0–3 points: low (< 5 %)	4–5 баллов: средняя 4–5 points: middle	6–8 баллов: высокая (> 80 %) 6–8 points: high (> 80 %)

мунные комплексы, активирующие тромбоциты, без участия гепарина. Активация тромбоцитов у пациен- тов с VITT полностью блокировалась при добавлении моноклональных антител к FcγRII [32].

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения при COVID-19 / Heparin-induced thrombocytopenia in COVID-19

Исходные данные из Китая описывали нарушение параметров свертывания крови у пациентов с COVID-19, наиболее распространенным из которых был повышенный уровень Д-димера (в 6 раз превышающий верхнюю границу нормы), коррелировавший с тяжестью заболевания [33]. К неблагоприятным предикторам развития тяжелого состояния также относят гиперцитокинемию, повышение маркеров воспалительного ответа – С-реактивного белка, ферритина, интерлейкина-6 [33–36]. Кроме того у пациентов в критическом состоянии отмечалась тяжелая тромбоцитопения [37, 38]. Низкое содержание тромбоцитов/тромбоцитопения связаны с повышенным риском развития

летального исхода у больных SARS-CoV-2, однако причины развития данного состояния до конца не изучены [39]. ГИТ – протромботическое заболевание, которое обычно проявляется в виде тромбоцитопении, является одним из тяжелых осложнений терапии гепарином. Однако имеются случаи возникновения ГИТ независимо от приема препаратов гепарина [40–42]. ГИТ вызывают антитела класса G – специфические антитела, нацеленные на PF4, которые образуют иммунные комплексы и вызывают активацию тромбоцитов через рецептор FcγRII [43]. X. Liu с соавт. пришли к выводу, что у части пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 ГИТ возникала на фоне использования препаратов гепарина, что существенно усугубляло течение заболевания. Однако они также обращают внимание на то, что ГИТ развивалась на фоне новой коронавирусной или вторичной бактериальной инфекции и у пациентов, которые никогда ранее не получали гепарин [44]. Неблагоприятный эффект гепарина имеет много общего с механизмом «защиты хозяина» от бактерий. PF4, как и в случае в гепарином, способен связаться с полианионами на поверхности бактерий, что приводит к образованию PF4-бактериального иммунного комплекса.

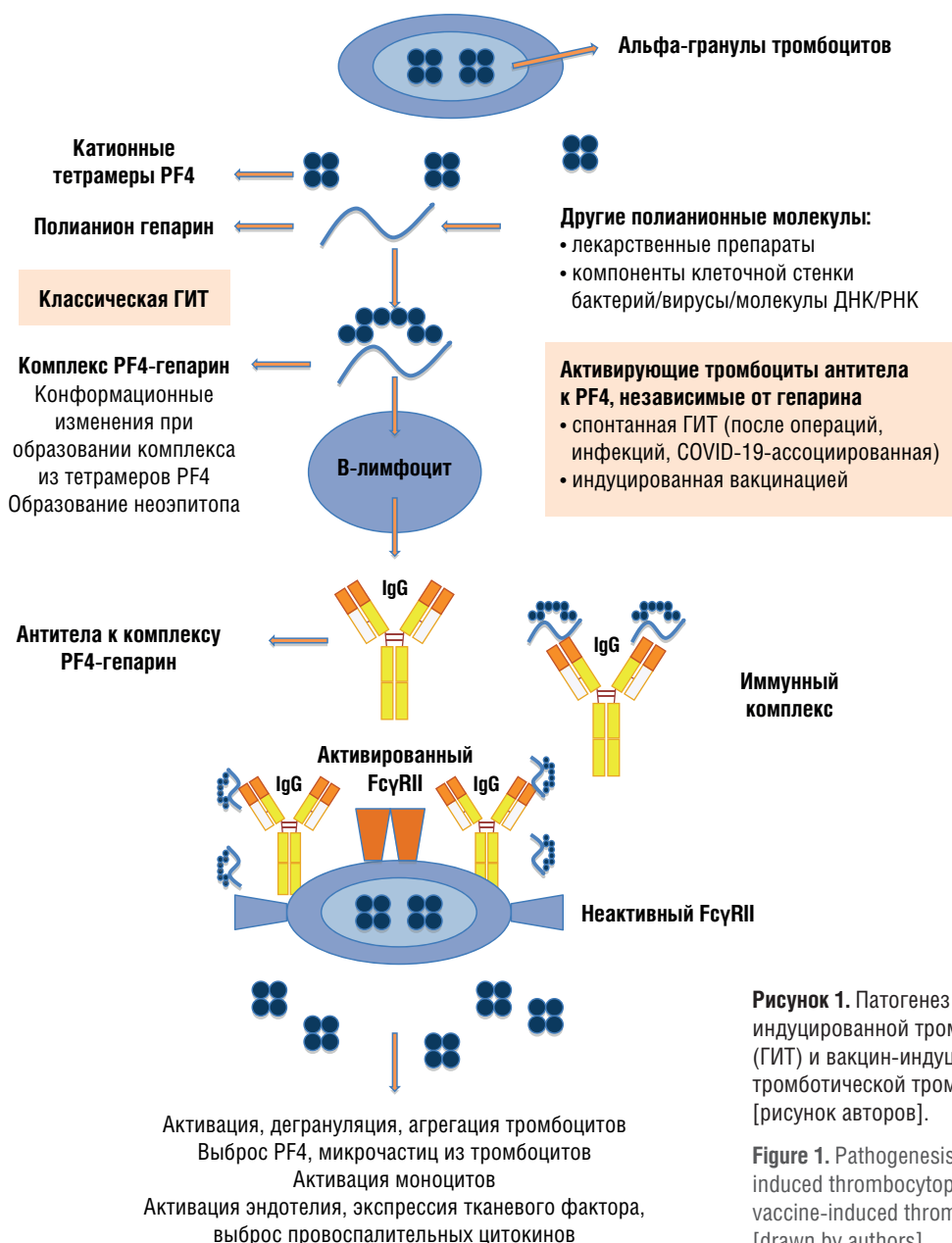


Рисунок 1. Патогенез гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) и вакцин-индуцированной тромбоцитической тромбоцитопении [рисунок авторов].

Figure 1. Pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia [drawn by authors].

R. Palankar с соавт. показали, что анти-PF4/полианионный IgG связывает грамположительные и грамотрицательные бактерии и, в частности, убивает *Escherichia coli*, опсонизированную PF4 [45]. В-лимфоциты маргинальной зоны селезенки продуцируют антитела IgG, которые способны связываться с комплексами PF4-гепарин, образуя первичные иммунокомплексы [46]. Таким образом, инфекция способна самостоятельно вызвать «спонтанную ГИТ», которая клинически напоминает ГИТ, но имеет другой серологический профиль, без предшествующего воздействия гепарина. В сообщениях о «спонтанной ГИТ» осложнения в виде необъяснимой тромбоцитопении и/или тромбоза сопровождаются лабораторными данными о наличии высоких титров антител к PF4/гепарину [30, 47]. Однако антитела против PF4/гепарина редко, но встречаются и у здоровых людей (от 0,3 до 0,5 %) [48]. Наличие антител

к комплексу PF4/гепарин у здоровых людей может объясняться воздействием преобладающего количества микробных антигенов. При этом возникает так называемая «первичная иммунизация», которая представляет собой неверно направленный, эволюционно древний антимикробный ответ [49].

Тактика при подозрении на вакцин-индуцированную иммунную тромбоцитическую тромбоцитопению / Management of suspected vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia

В настоящее время экспертный совет по VITT дает следующие рекомендации [9]:

1. Системные гриппоподобные явления (такие, как мышечные боли, повышение температуры, головная

боль, общая слабость) обычно проходят в течение 48–72 ч. Лечение симптоматическое – обильное питье и парацетамол.

2. Настораживать должны симптомы, появляющиеся или усиливающиеся через 4 дня и более после вакцинации. Экстренное обращение за медицинской помощью необходимо при появлении выраженной стойкой головной боли, головокружения, спутанности сознания, нарушений зрения, судорог, одышки, боли в груди, в животе, в спине, тошноте, рвоте, необычных синяках и петехиях, явлениях тромбофлебита, внезапно возникшей тахикардии.

3. Лабораторное обследование должно включать клинический анализ крови с микроскопией мазка крови (для исключения тромбоцитарных агрегатов и псевдотромбоцитопении), определение уровня Д-димера, коагулограмму. Должно обратить на себя внимание падение количества тромбоцитов менее $120 \times 10^9/\text{л}$, уровень Д-димера более 1000 нг/мл, снижение фибриногена менее 2 г/л.

4. Дополнительно определяют С-реактивный белок, шизоциты как признак микроангиопатии, волчаночный антикоагулянт, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, к β_2 -гликопротеину 1), антиядерные антитела, ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13). Определение антител к комплексу гепарин–PF4 (маркер ГИТ) при уровне тромбоцитов менее $120 \times 10^9/\text{л}$.

5. Инструментальные исследования для исключения тромбозов: УЗДГ (ультразвуковая доплерография), МРТ (магнитно-резонансная томография), КТ-ангиография (компьютерная томографическая ангиография).

6. Начать антикоагулянтную терапию, в зависимости от доступности препарата и опыта применения – фондапаринукс, данапароид или аргатробан* с последующим переводом на прямые оральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан или апиксабан). Не назначать любые препараты гепарина.

7. При выявлении тромбоза ввести внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) в дозе 1 мг/кг в течение 48 ч в сочетании с антикоагулянтной терапией. Механизм действия ВВИГ основан на связывании с мембранными рецепторами тромбоцитов CD32. Такая блокада рецепторов CD32 не допускает их связывания с патологическими антителами и тормозит активацию тромбоцитов, воспалительный и протромботический ответ. Применение ВВИГ более 2 дней может сопровождаться повышением тромботических рисков [50]. Ранее тромбозы уже были описаны у пациентов, получавших ВВИГ. Поэтому необходим тщательный мониторинг при терапии ВВИГ и одновременное назначение антикоагулянтной терапии. Также возможно использование стероидов и плазмафереза.

8. Не рекомендована трансфузия тромбоцитов и использование ацетилсалициловой кислоты (так как она не блокирует эффекты антител к PF4, но повышает риски геморрагических осложнений).

9. Низкий уровень фибриногена и тромбоцитопения не являются в случае ВИТТ абсолютным противопоказанием к антикоагулянтной терапии, особенно при тромбоцитопении более $20 \times 10^9/\text{л}$, при положительной динамике в отношении количества тромбоцитов и после начала терапии ВВИГ.

10. Длительность антикоагулянтной терапии при ВИТТ не определена, и при наличии тромбоза, по всей видимости, должна быть не менее 3 мес, как при любом спровоцированном тромбозе.

Американское общество гематологии (англ. American Society of Hematology, ASH) 12 августа 2021 г. выпустило рекомендации по ТТС/ВИТТ [51].

ТТС считается подтвержденным на наличии одновременно всех 5 критериев:

- вакцинация против COVID-19 за 4–42 дня до развития симптомов;
- любой венозный или артериальный тромбоз (часто церебральный или абдоминальный);
- тромбоцитопения (менее $< 150 \times 10^9/\text{л}$);
- положительный результат теста на ГИТ – антитела к PF4 методом иммуноферментного анализа (ИФА);
- значительное повышение уровня Д-димера (> 4 раза выше верхней границы нормы).

Незамедлительное начало терапии ВВИГ и антикоагулянтами рекомендуется до получения результатов теста на антитела к PF4 при наличии тромбоза в сочетании с тромбоцитопенией и/или значительно повышенном уровне Д-димера. При нормальном количестве тромбоцитов и тромбозе необходимо учитывать возможность отсроченного развития тромбоцитопении и ВИТТ и предпочтительно использовать другие антикоагулянты помимо гепарина.

В настоящее время экспертный совет по ВИТТ не рекомендует [9]:

- массовое использование антитромботических препаратов – низкомолекулярных гепаринов (НМГ), прямых оральных антикоагулянтов для «прикрытия» вакцинации;
- массовое тестирование на тромбофилию перед вакцинацией;
- массовый УЗДГ скрининг на предмет тромбозов до и после вакцинации;
- рутинный скрининг антител к PF4 после вакцинации;
- рутинный анализ на Д-димер до и после вакцинации;
- отказ в вакцинации пациентам с анамнезом тромбозомболических осложнений и пациентам с аутоиммунными заболеваниями, включая иммунную тромбоцитопению;

*Данапароид и аргатробан не зарегистрированы на территории Российской Федерации.

- отказ в вакцинации пациентам с аллергическими реакциями в анамнезе;
- у пациентов с ГИТ в анамнезе следует рассмотреть вопрос о выборе в пользу мРНК вакцин.

В настоящее время факторы риска ВИТТ остаются неизвестными. Мы не знаем, насколько традиционные факторы риска тромбозов, например, беременность, применение комбинированных гормональных контрацептивов, ожирение, приобретенная или врожденная тромбофилия влияют на вероятность этого осложнения. Именно поэтому на сегодняшний день нет данных для того, чтобы ограничивать вакцинацию у таких пациентов. Более того, отказ от вакцинации у этих пациентов может лишить их защиты от коронавирусной инфекции, при которой у таких больных значительно выше риски тромбоэмболических осложнений и летальных исходов по сравнению с общей популяцией.

Современная позиция в отношении соотношения пользы и рисков вакцинации / Current position regarding a balance between vaccination-related benefits and risks

В настоящее время все международные и национальные организации и сообщества (ВОЗ, CDC, Министерство здравоохранения РФ) и в том числе эксперты в области тромбоза и гемостаза рекомендуют продолжение скорейшей массовой вакцинации против COVID-19 как единственного метода, который способен снизить частоту тяжелых случаев инфекции, остановить ее распространение и появление новых опасных мутаций в вирусном геноме. В процессе многократной передачи вируса в популяции происходят непрерывные мутации вируса SARS-CoV-2 с отбором более контагиозных и смертельных вариантов, как случилось, например, с вариантом дельта. Отказ от вакцинации грозит несравнимо большим риском смертельных тромбоцитических и воспалительных осложнений, связанных с инфекцией, по сравнению с рисками крайне редких нежелательных явлений, которые могут возникнуть после вакцинации.

Нельзя не отметить, что информация по ВИТТ, описанная в качестве крайне редко возникающего феномена аномальной иммунной реакции на некоторые варианты вакцин против COVID-19, не может транслироваться на другие вакцины и тем более не может быть причиной для отказа в их использовании. До настоящего времени нет официальных публикаций о тромбоцитических рисках вакцин против COVID-19, зарегистрированных в Российской Федерации. При условии объективной регистрации возможных нежелательных явлений, связанных с вакцинацией, профиль соотношения риск/польза для вакцины Спутник V представляется очень обнадеживающим, в том числе и при сравнении с зарубежными аденовирусными вакцинами. Так, по данным исследования III фазы с включением 14964 че-

ловек, получивших вакцину Спутник V, и 4902, получивших плацебо, эффективность вакцинации в отношении симптомного COVID-19 составила 91,6 %, а в отношении тяжелых форм – 100,0 %. Результаты исследования опубликованы в одном из самых авторитетных международных журналов Lancet [52]. Данные, полученные при применении вакцины Спутник V в реальной клинической практике в Аргентине, свидетельствуют о ее высокой эффективности и безопасности. Исследование показало, что первая доза Спутник V эффективна для предотвращения симптомного COVID-19 более чем у 78,0 %, предотвращения госпитализации – у 87,6 % и предотвращения летальных исходов – в 87,4 % случаев. На 6 964 344 введенных доз Спутник V было зарегистрировано 2 случая иммунной тромбоцитопении [53]. Среди госпитализированных в стационар пациентов с диагнозом COVID-19 92,0 % не были вакцинированы [54]. В сфере этих данных отказ от вакцинации с ориентиром на информацию о редких случаях атипичных тромбозов, описанных для других вакцин, в настоящее время просто оставляет пациентов без шансов на защиту от тяжелых, потенциально смертельных осложнений COVID-19, включая тромбозы, ассоциированные с коронавирусной инфекцией.

Риск возникновения потенциально фатального осложнения ГИТ составляет 0,1 % при использовании НМГ и до 7,0 % при применении обычного, нефракционированного гепарина в хирургии [55]. Однако с учетом потенциальной пользы гепаринов, от этих препаратов не отказывается ни одна страна мира. Более того, гепарины остаются наиболее часто назначаемыми в медицинской практике лекарственными препаратами, что, конечно, не исключает мониторинг тромбоцитов при проведении терапии гепаринами в группах высокого риска. Все случаи потенциально опасных нежелательных явлений должны тщательно регистрироваться и анализироваться. Такой анализ поможет понять, какие пациенты относятся к группе риска по развитию поствакцинальных осложнений, выработать оптимальную тактику диагностики и лечения и донести ее до специалистов первичного звена, которые потенциально могут первыми столкнуться с нежелательными явлениями, связанными с вакцинацией. У медицинских работников должна быть настороженность в отношении возможного развития ВИТТ после вакцинации, а пациентам с подозрением на ВИТТ должна быть обеспечена скорейшая госпитализация, консультация гематолога, лабораторное и инструментальное обследование. Только объективный анализ тромбоцитических событий, связанных с самой коронавирусной инфекцией и с вакцинацией, в рамках клинических исследованиях и в реальных клинических условиях позволит лучше понять патогенез таких тромбозов и даст стимул к дальнейшей разработке эффективных и безопасных вакцин против COVID-19.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 16.09.2021. В доработанном виде: 05.10.2021.	Received: 16.09.2021. Revision received: 05.10.2021.
Принята к печати: 07.10.2021. Опубликована онлайн: 08.10.2021.	Accepted: 07.10.2021. Published online: 08.10.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Акиньшина С.В. – концепция и дизайн, поиск и отбор публикаций, систематизация данных, написание и редактирование текста; Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Элалами И., Гри Ж.-К., Бреннер Б., Грандоне Э., Ай Ц., Макацария А.Д. – концепция и дизайн, экспертная оценка данных, редактирование текста; Григорьева К.Н., Слуханчук Е.В., Третьякова М.В., Цибизова В.И. – систематизация данных, написание и редактирование текста.	Akinshina S.V. – concept and design, searching and selecting of publications, data systematization, text writing and editing; Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Elalamy I., Gris J.-C., Brenner B., Grandone E., Ay C., Makatsariya A.D. – concept and design, experts' data assessment, text editing; Grigorieva K.N., Slukhanchuk E.V., Tretyakova M.V., Tsibizova V.I. – data systematization, text writing and editing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Обзор выполнен при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта РФФИ №20-04-60274.	The review was funded by RFBR, project number 20-04-60274.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. *World Health Organization*, 07 September 2021. Available at: <https://covid.who.int>. [Accessed: 07.09.2021].
- Официальная информация о коронавирусе в России, оперативные данные, стопкоронавирус.рф. Available at: <https://xn--80aesfpebagmblc0a.xn--p1ai/information/>. [Accessed: 07.09.2021].
- COVID-19 vaccine tracker and landscape. *World Health Organization*, 07 September 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. [Accessed: 07.09.2021].
- Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E. et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2092–101. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840>.
- AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. News 07/04/2021. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>. [Accessed: 07.09.2021].
- Coronavirus vaccine – weekly summary of Yellow Card reporting. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>. [Accessed: 07.09.2021].
- Guidelines: diagnosis and management of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following adenovirus vectored COVID-19 vaccinations. 11 August 2021. 6 p. Available at: https://www.un.org/sites/un2.un.org/files/coronavirus_vipitguidance.pdf. [Accessed: 07.09.2021].
- Press release. JCVI advises on COVID-19 vaccine for people aged under 40. The Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) has issued advice to the UK government on the use of the coronavirus (COVID-19) Oxford/AstraZeneca vaccine for people aged under 40. Published 7 May 2021. Available at: <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-advises-on-covid-19-vaccine-for-people-aged-under-40>. [Accessed: 07.09.2021].
- Elalamy I., Gerotziakas G., Alamowitch S. et al.; Scientific Reviewer Committee. SARS-CoV-2 vaccine and thrombosis: an expert consensus on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2021;121(8):982–91. <https://doi.org/10.1055/a-1499-0119>.
- Selected Adverse Events Reported after COVID-19 Vaccination. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>. [Accessed: 07.09.2021].
- Safety of COVID-19 Vaccines. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/safety-of-vaccines.html>. [Accessed: 07.09.2021].
- Guidelines: Diagnosis and Management of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) following Adenovirus Vectored COVID-19 Vaccinations. 11 August 2021. 6 p. Available at: https://www.un.org/sites/un2.un.org/files/coronavirus_vipitguidance.pdf. [Accessed: 07.09.2021].
- Kuipers S., Cannegieter S.C., Middeldorp S. et al. The absolute risk of venous thrombosis after air travel: a cohort study of 8,755 employees of international organizations. *PLoS Med*. 2007;4(9):e290. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040290>.
- Malas M.B., Naazie I.N., Elsayed N. et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;29:100639. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639>.
- Arepally G.M., Hursting M.J. Platelet factor 4/heparin antibody (IgG/M/A) in healthy subjects: a literature analysis of commercial immunoassay results. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;26(1):55–61. <https://doi.org/10.1007/s11239-008-0217-y>.
- Heparin-Induced Thrombocytopenia. Eds. T.E. Warkentin, A. Greinacher. *New York: Marcel Dekker Inc.*, 2000. 400 p.
- Weismann R.E., Tobin R.W. Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy. *AMA Arch Surg*. 1958;76(2):219–25. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1958.01280200041005>.
- Roberts B., Rosato F.E., Rosato E.F. Heparin: a cause of arterial emboli? *Surgery*. 1963;55:803–8.
- Rhodes G.R., Dixon R.H., Silver D. Heparin induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic manifestations. *Surg Gynecol Obstet*. 1973;136(3):409–16.
- Harenberg J., Huhle G., Wang L. et al. Association of heparin-induced skin lesions, intracutaneous tests and heparin-induced IgG. *Allergy*. 1999;54(5):473–7. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.1999.00048.x>.
- Chong B.H., Berndt M.C. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blut*. 1989;58(2):53–7. <https://doi.org/10.1007/BF00320647>.
- Girolami B., Girolami A. Heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(8):803–9. <https://doi.org/10.1055/s-2006-955463>.
- Warkentin T.E. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest*. 2005;127(2 Suppl):35S–45S. https://doi.org/10.1378/chest.127.2_suppl.35S.
- Greinacher A., Farnier B., Kroll H. et al. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost*. 2005;94(1):132–5. <https://doi.org/10.1160/TH04-12-0825>.
- Warkentin T.E., Greinacher A. Spontaneous HIT syndrome: knee replacement, infection, and parallels with vaccine-induced immunethrombotic thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2021;204:40–51. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.05.018>.
- Brandt S., Krauel K., Gottschalk K.E. et al. Characterisation of the

- conformational changes in platelet factor 4 induced by polyanions: towards in vitro prediction of antigenicity. *Thromb Haemost.* 2014;112(1):53–64. <https://doi.org/10.1160/TH13-08-0634>.
27. Kasthuri R.S., Glover S.L., Jonas W. et al. PF4/heparin-antibody complex induces monocyte tissue factor expression and release of tissue factor positive microparticles by activation of FcγRI. *Blood.* 2012;119(22):5285–93. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-359430>.
 28. Jaax M.E., Krauel K., Marschall T. 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>.
 29. Greinacher A., Michels I., Schafer M. et al. Heparin associated thrombocytopenia in a patient treated with polysulphated chondroitin sulphate: evidence for immunological crossreactivity between heparin and polysulphated glycosaminoglycan. *Br J Haematol.* 1992;81(2):252–4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1992.tb08216.x>.
 30. Warkentin T.E., Makris M., Jay R.M., Kelton J.G. A spontaneous prothrombotic disorder resembling heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med.* 2008;121(7):632–36. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.03.012>.
 31. Krauel K., Pötschke C., Weber C. et al. Platelet factor 4 binds to bacteria, [corrected] 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>.
 32. Huynh A., Kelton J.G., Arnold D.M. et al. Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nature.* 2021;596(7873):565–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03744-4>.
 33. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
 34. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Correction to: clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–8. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
 35. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
 36. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
 37. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–43. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
 38. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
 39. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145–8. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>.
 40. Lovecchio F. Heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52(6):579–83. <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.917181>.
 41. Warkentin T.E., Aird W.C., Rand J.H. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003;497–519. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2003.1.497>.
 42. Kravitz M.S., Shoenfeld Y. Thrombocytopenic conditions-autoimmunity and hypercoagulability: commonalities and differences in ITP, TTP, HIT, and APS. *Am J Hematol.* 2005;80(3):232–42. <https://doi.org/10.1002/ajh.20408>.
 43. Chong B.H., Fawaz I., Chesterman C.N., Berndt M.C. Heparin-induced thrombocytopenia: mechanism of interaction of the heparin-dependent antibody with platelets. *Br J Haematol.* 1989;73(2):235–40. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1989.tb00258.x>.
 44. Liu X., Zhang X., Xiao Y. et al. Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment. *medRxiv.* April 28, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076851>. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.23.20076851v1>.
 45. Palankar R., Kohler T.P., Krauel K. et al. Platelets kill bacteria by bridging innate and adaptive immunity via platelet factor 4 and FcγRIIa. *J Thromb Haemost.* 2018;16(6):1187–97. <https://doi.org/10.1111/jth.13955>.
 46. Krauel K., Pötschke C., Weber C. 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>.
 47. Warkentin T.E., Anderson J.A.M. How I treat patients with a history of HIT. *Blood.* 2016;128(3):348–59. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-635003>.
 48. Hursting M.J., Pai P., McCracken J.E. et al. Platelet factor 4/heparin antibodies in blood bank donor. *Am J Clin Pathol.* 2010;134(5):774–80. <https://doi.org/10.1309/AJCPGOMNR5NGKNFX>.
 49. Greinacher A., Selleng K., Warkentin T.E. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2017;15(11):2099–114. <https://doi.org/10.1111/jth.13813>.
 50. Tiede A., Sachs U.J., Czwalińska A. et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccination. *Blood.* 2021;138(4):350–3. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011958>.
 51. Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (also termed Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia) (Version 1.6; last updated August 12, 2021). Input from Bussel J.B., Connors J.M., B.C. Douglas et al. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>. [Accessed: 07.09.2021].
 52. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021;397(10275):671–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8).
 53. Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19. 12° Informe de vigilancia de seguridad en vacunas. Junio de 2021. 7 p. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/12o-informe-de-vigilancia-de-seguridad-en-vacunas>. [Accessed: 07.09.2021].
 54. Официальная информация о коронавирусе в России. Главное о коронавирусе за 7 сентября. стопкоронавирус.рф. Available at: <https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/news/20210907-1908.html>. [Accessed: 07.09.2021].
 55. Cuker A., Arepally G.M., Chong B.H. 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>.

Сведения об авторах:

Акиншина Светлана Владимировна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, гематолог, ООО «Медицинский женский центр», Москва, Россия. E-mail: svetlana_akin@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1388-5827>.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Григорьева Кристина Николаевна – ординатор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-8935>.

Слуханчук Екатерина Викторовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; врач акушер-гинеколог отделения абдоминальной хирургии и онкологии 2, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Третьякова Мария Владимировна – к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения гинекологии ООО «Лечебный Центр», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

Цибизова Валентина Ивановна – акушер-гинеколог НИЛ оперативной гинекологии Института перинатологии и педиатрии; врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Элалами Исмаил – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор медицинского Университета Сорбонны, Париж, Франция; директор гематологии Центра Тромбозов, Госпиталь Тенон, Париж, Франция. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

Гри Жан-Кристоф – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор гематологии, университет Монпелье, Монпелье, Франция. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Бреннер Бенджамин – д.м.н., профессор, директор Института гематологии и трансплантации костного мозга; директор отдела внутренних болезней, Академический госпиталь Рамбам, Хайфа, Израиль.

Грандоне Эльвира – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор, руководитель отделения тромбозов и гемостаза научно-исследовательского центра «Casa Solievo della Sofferenza», Сан-Джованни-Ротондо, Италия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>. Scopus Author ID: 7006391091. Researcher ID: M-1127-2019.

Ай Цихан – д.м.н., профессор, клиническое подразделение гематологии и гемостазиологии, медицинское отделение I, Венский университет, Вена, Австрия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2607-9717>. Scopus Author ID: 55356863800.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 5722220144. Researcher ID: M-5660-2016.

About the authors:

Svetlana V. Akinshina – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Hematologist, «Medical Centre for Women» LLC, Moscow, Russia. E-mail: svetlana_akin@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1388-5827>.

Victoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Jamiliya Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Kristina N. Grigoreva – MD, Medical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-8935>.

Ekaterina V. Slukhanchuk – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Department of Abdominal Surgery and Oncology 2, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Maria V. Tretyakova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Department of Gynecology, «Medical Center» LLC, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

Valentina I. Tsibizova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Research Laboratory of Operative Gynecology, Institute of Perinatology and Pediatrics; Physician, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Ismail Elalami – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor, Medicine Sorbonne University, Paris, France; Director of Hematology, Department of Thrombosis Center, Hospital Tenon, Paris, France. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

Jean-Christophe Gris – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; University of Montpellier, Montpellier, France. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Benjamin Brenner – MD, Dr Sci Med, Professor, Director of the Hematology and Bone Marrow Transplantation Institute; Director of the Department of Internal Medicine, Rambam Academic Hospital, Haifa, Israel.

Elvira Grandone – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor, Thrombosis and Haemostasis Research Unit, Department of Medical Genetics, Ospedale "Casa Solievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo, Italy. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>. Scopus Author ID: 7006391091. Researcher ID: M-1127-2019.

Cihan Ay – MD, PhD, Professor, Department of Medicine I, Clinical Division of Haematology and Haemostaseology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2607-9717>. Scopus Author ID: 55356863800.

Alexander D. Makatsariya – MD, Dr Sci Med, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 5722220144. Researcher ID: M-5660-2016.