



Обзорная статья / Review article

COVID-19-вакциноиндуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения

А.Б. Сугралиев^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8255-4159>, Asugraliyev@gmail.comП. Чирилло², <https://orcid.org/0000-0001-7818-4952>, pcirillo@unina.it¹ Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова; 050000, Казахстан, Алматы, ул. Толе би, д. 94² Неаполитанский университет Федерико II; 80131, Италия, Неаполь, Via Sergio Pansini, д. 5

Резюме

Пандемия коронавирусной болезни COVID-19, сопровождающейся развитием острого тяжелого респираторного синдрома, потребовала разработки высокоэффективных вакцин, которые были созданы с беспрецедентной скоростью с использованием разнообразных технологий. Все разработанные вакцины обладают высокой эффективностью и минимальными побочными эффектами. Однако внедрение в клиническую практику вакцины AstraZeneca вызвало обеспокоенность общественности в связи с развитием редкого, но очень серьезного нежелательного осложнения — вакциноиндуцированной иммунной тромботической тромбоцитопении (ВИТТ). ВИТТ характеризуется развитием следующих клинико-лабораторных синдромов: венозных (чаще необычной локализации, например, в церебральных синусах и абдоминальных венах) или артериальных тромбозов; тромбоцитопении легкой или тяжелой степени с числом тромбоцитов $< 150 \times 10^9/L$; обнаружением антител к тромбоцитарному фактору 4 (PF4) путем иммуноферментного анализа; развитием симптомов заболевания в течение 5–30 дней (или 5–42 дней при изолированном ТГВ или ТЭЛА) после вакцинации против COVID-19 с помощью ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) или Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson/Janssen); увеличением уровня Д-димера (>4000 ФЭЕД). С патофизиологической позиции ВИТТ — аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием антител, которые непосредственно активируют тромбоциты, вызывая тромбозы в артериальной или венозной системах организма. При этом в качестве антигена для образования аутоантител служат компоненты вакцины, которые усиливают выработку тромбоцитарного фактора PF4, способствующего формированию тромбов. Установлено, что внутривенное применение иммуноглобулина в дозе 1 г/кг массы тела пациента в день, помимо нейтрализации антител, позволяет подавлять ВИТТ-опосредованную активацию тромбоцитов. Фондапаринукс, прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), данапараид или аргатробан являются основными антикоагулянтными препаратами, эффективными в лечении тромботических состояний при ВИТТ.

Ключевые слова: вакциноиндуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения, векторные аденовирусные вакцины, COVID-19, тромбоцитопения, тромбозы

Для цитирования: Сугралиев А.Б., Чирилло П. COVID-19-вакциноиндуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения. *Атеротромбоз*. 2022;12(1):114–126. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-114-126>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia

Akhmetzhan B. Sugraliyev^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8255-4159>, Asugraliyev@gmail.comPlinio Cirillo², <https://orcid.org/0000-0001-7818-4952>, pcirillo@unina.it¹ Asfendiyarov Kazakh National Medical University; 94, Tole bi St., Almaty, 050000, Kazakhstan² University of Naples Federico II; 5, Via Sergio Pansini, Naples, 80131, Italy

Abstract

The coronavirus disease (COVID-19) pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) stimulated the development of highly effective vaccines that were produced with unprecedented speed with the use of new technologies. All the newly developed vaccines are highly effective with minimal adverse effects. Clinical introduction of the AstraZeneca COVID-19 vaccine has raised public alarm regarding the rare, but serious thrombotic events, known as vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). VITT is characterized clinical and laboratory syndromes like: venous (acute cerebral sinus venous thrombosis and abdominal vein thrombosis) or arterial thrombosis; mild-to-severe thrombocytopenia; positive antiplatelet factor 4 (PF4)-polyanion antibodies or anti-PF4–heparin antibodies detected by ELISA; occurring 5–30 days after ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) or Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson/Janssen) vaccination and elevated D-dimer. From a pathophysiological point of view, VITT is an autoimmune disease characterized by the development of antibodies that directly activate platelets, causing thrombosis in the arterial or venous

systems of the body. At the same time, the components of the vaccine serve as an antigen for the formation of autoantibodies, which enhance the production of platelet factor PF4, which contributes to the formation of blood clots. It has established that intravenous use of immunoglobulin at a dose of 1 g/kg of the patient's body weight per day, in addition to neutralizing antibodies, makes it possible to suppress VITT-mediated platelet activation. Fondaparinux, direct oral anticoagulants (DOACs), danaparoid or argatroban are the main anticoagulant drugs effective in the treatment of thrombotic conditions in VITT.

Keywords: vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, adenoviral vaccines, COVID-19, thrombocytopenia, thrombosis

For citation: Sugraliyev A.B., Cirillo P. COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Atherothrombosis*. 2022;12(1):114–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-114-126>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 привела к значительному увеличению заболеваемости и смертности в мире [1, 2]. У критических пациентов с COVID-19 развиваются нарушения в системе коагуляции, которые значительно увеличивают риски тромботических осложнений, приводящих к смерти больных [3, 4]. Результаты исследований свидетельствуют о выраженной иммунной активации тромбоцитов у пациентов с критическими формами COVID-19 посредством тромбоцитарного рецептора FcγRIIa, который принимает участие в развитии иммунной тромбоцитопении [5, 6].

Для уменьшения заболеваемости и смертности от пандемии COVID-19 в мире проводится активная вакцинация населения. Все разработанные вакцины обладают высокой эффективностью и минимальными побочными эффектами. Внедрение в клиническую практику вакцины AstraZeneca вызвало широкую обеспокоенность общественности в связи с развитием редкого, но очень серьезного нежелательного побочного эффекта в виде развития тромботических осложнений с необычной локализацией тромбоза в венах церебральных синусов и абдоминальных сосудах. Этот редкий синдром называется вакциноиндуцированной иммунной тромботической тромбоцитопенией (ВИТТ) [7–10], в развитии которой важную роль играет тромбоцитарный

фактор 4 (PF-4), связывающийся с компонентами вакцины аденовирусной векторной технологии. На данный момент известно, что некоторые клинические и лабораторные проявления ВИТТ имеют сходство с проявлениями, которые наблюдаются у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19, а также у больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ).

В апреле 2021 г. международные медицинские профессиональные общества опубликовали рекомендации по диагностике и лечению больных ВИТТ, сообщили о том, что ВИТТ встречается у пациентов всех возрастов и обоих полов и призвали врачей всех клинических специальностей ознакомиться с данной проблемой в литературе и проводить среди коллег образовательную работу по клиническим и лабораторным признакам данного заболевания с целью своевременной диагностики, лечения и проведения дальнейших исследований по данной проблеме¹. Патофизиология, клиническая картина, лабораторная диагностика и лечение ВИТТ очень напоминают гепарин-индуцированную тромбоцитопению, но в то же времени имеют определенные особенности [11, 12].

¹ Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on Covid-19 Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT). Guidance-version-13-on-management-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210407.pdf (b-s-h.org.uk). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng200/resources/fully-accessible-version-of-the-guideline-pdf-pdf51036811744>.

Распространенность ВИТТ. В Европе частота заболеваемости ВИТТ составляет один случай на 100 000–250 000 вакцинированных AstraZeneca. В США один случай ВИТТ приходится на 583 000 вакцинированных Johnson & Johnson. Среди заболевших ВИТТ преобладают женщины в возрасте до 60 лет [10].

ТИП ВАКЦИНЫ SARS-COV-2

Большинство случаев заболеваемости ВИТТ отмечается в основном после применения аденовирусной вакцины AstraZeneca и Johnson & Johnson [13, 14]. Выявлены единичные случаи ВИТТ после мРНК-вакцины от Pfizer-BioNTech [15]. Данные по другим вакцинам, которые производятся по аналогичной технологии, например Sputnik V и CanSino Biologics, пока отсутствуют. В то же время в рамках 3-й фазы клинических исследований имеются данные о тромботических осложнениях, включая единичные случаи развития ТГВ и инсульта, после вакцинации Sputnik V [16]. В своей практике мы наблюдали два случая тромбоцитопении и тромбоза воротной вены после вакцинации Sputnik V у пациентов с сопутствующими заболеваниями. В первом случае тромбоз воротной вены развился на фоне стабильного течения цирроза печени с последующей декомпенсацией цирроза со смертельным исходом больного. Второй случай тромбоцитопении до $72 \times 10^9/L$ и тромбоза воротной вены с венозным некрозом кишечника развился у молодого пациента с болезнью Крона через 30 дней после второй дозы вакцины Sputnik V в 2021 г. В обоих случаях имело место наличие хронического серьезного заболевания, что указывает на определенную роль хронических заболеваний в развитии тромботических состояний. На тот момент мы не связывали развитие тромботических состояний с проведением вакцинации Sputnik V.

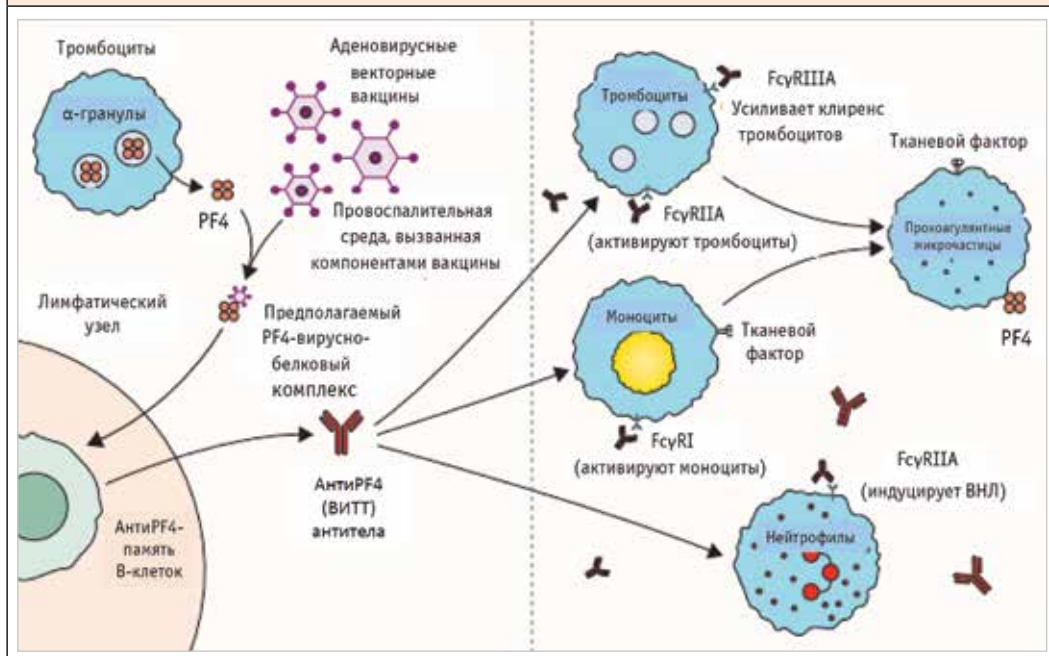
СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПРЕДШЕСТВУЮЩАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19

В настоящее время отсутствуют данные, касающиеся влияния сопутствующих заболеваний на риск развития ВИТТ. В то же время результаты Британского исследования с участием 165 человек с диагнозом «ВИТТ» показали наличие у 14 (8%) пациентов аутоиммунного заболевания, у четырех (2%) – перенесенного венозного тромбоза в анамнезе, у четырех (2%) – злокачественного заболевания, а у 31 (19%) – наличие одного или нескольких общепринятых факторов риска развития заболевания сердечно-сосудистой системы, таких как ожирение, курение, артериальная гипертония и сахарный диабет. При этом у 10 (5%) пациентов, у которых диагностировали ВИТТ, имел место подтвержденный с помощью лабораторных серологических анализов случай COVID-19 в анамнезе [13]. Таким образом, можно предположить, что у 34,5% вакцинированной популяции имели место различные хронические заболевания и факторы риска для развития тромботических событий, которые могли играть дополнительную роль в развитии иммунопатологического процесса с тромботическими осложнениями.

Патогенез вакциноиндуцированной иммунной тромботической тромбоцитопении

ВИТТ – аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием антител, которые непосредственно активируют тромбоциты, вызывая тромбозы в артериальной или венозной системах организма. Для ВИТТ характерны развитие коагулопатии потребления с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и повышенной концентрацией Д-димера и наличие высоких титров антител IgG против PF4. Предлагаемый механизм развития ВИТТ представлен на *рис. 1*.

РИСУНОК 1. Предполагаемый механизм развития вакциноиндуцированной иммунной тромботической тромбоцитопении (адаптировано [11])
FIGURE 1. A putative mechanism underlying vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (adapted [11])



Как видно из рис. 1, PF4 – это молекулы, которые хранятся в α -гранулах тромбоцитов и высвобождаются во время активации тромбоцитов [7, 8, 17, 18]. Полагают, что PF4-фактор является частью врожденной иммунной защитной системы организма. Установлено, что PF4 – это катионная молекула, которая вступает в контакт с полианионной поверхностью вирусов, в результате чего образуется комплекс, состоящий из PF4 и компонентов вируса, на который В-клетки организма вырабатывают антитела [19]. При ВИТТ образованные против PF4 антитела связываются с тромбоцитарным рецептором Fc γ RIIA, активируя их с помощью передачи внутриклеточных сигналов, что в конечном счете приводит к высвобождению прокоагулянтных микрочастиц из тромбоцитов.

Высвобожденные прокоагулянтные микрочастицы тромбоцитов также содержат PF4, способный к созданию иммунного комплекса, состоящего из антител ВИТТ и PF4, вступающего в связь с поверхностным рецептором тромбоцитов [20]. Микрочастицы тромбоцитов содержат тканевые прокоагулянтные факторы, присутствие которых сопровождается образованием тромбозов венных синусов мозга при ВИТТ. Следовательно, тканевому фактору отводится важная роль в образовании тромбозов в венозной системе церебральных сосудов при ВИТТ [21]. В целом, если посмотреть на рис. 1, патофизиология ВИТТ очень напоминает патогенез ГИТ, которая также характеризуется образованием антитела против PF4. При классической ГИТ образованные

антитела распознают ионный комплекс положительно заряженного PF4 и отрицательно заряженного гепарина [22]. При этом антитела при ГИТ индуцируют общий клеточный ответ, вызывая Fc γ -рецептор-зависимую активацию моноцитов (стимулируя экспрессию тканевого фактора и образование тромбина) и нейтрофилов (включая экспрессию внеклеточных нейтрофильных ловушек) [23]. Антитела, которые связываются с Fc γ RIII-A-рецептором тромбоцитов, способствуют гибели тромбоцитов и развитию тромбоцитопении. Имеются также данные об активации комплемента, способствующей клеточной активации и адгезии тромбоцитов к эндотелию [24]. ВИТТ-антитела, вероятно, сходным образом усиливают тромбоз и тромбоцитопению [25, 26]. В большинстве случаев ГИТ провоцируется присутствием гепарина. Однако при редком подтипе, известном как «аутоиммунная ГИТ», присутствие гепарина не имеет значения. В таких случаях высокоанионные молекулы, такие как пентозанполисульфат, хондроитинсульфат и частички бактериальной клеточной стенки, заменяют гепарин, образуя комплексы с PF4-фактором и запускают образование антител [22]. Из этих позиций можно провести параллель в механизме развития ГИТ и ВИТТ, при этом сходство клинических проявлений также распространяется и на лечение, которое практически не отличается в обоих случаях. В то же время связь антител с PF4-фактором при ВИТТ отличается от связывания антител против ГИТ, в частности, связь антител PF4 у пациентов с ВИТТ подавляется гепарином в анализах по ИФА [7]. Эти данные указывают на необходимость дальнейшего изучения механизмов отличия ГИТ и ВИТТ.

Основной областью неопределенности в патофизиологии ВИТТ является вопрос, каким образом аденовирусные векторные

вакцины провоцируют развитие тромботического синдрома? На данный момент полученные данные свидетельствуют о том, что векторные аденовирусные вакцины могут напрямую взаимодействовать с PF4-фактором, вызывая образование антител, состоящих из вакцинного компонента и PF4. Кроме того, вирусный капсид вакцины AstraZeneca может связываться с PF4, создавая новый антиген, который впоследствии поглощается моноцитами и доставляется в лимфатические узлы, стимулируя в дальнейшем пролиферацию памяти В-клеток против PF4 [20]. Кроме того, некоторые компоненты вакцины, такие как эдетовая кислота, могут способствовать формированию провоспалительной среды, которая усиливает иммунный ответ [20, 27]. В таких случаях не требуется присутствие гепарина, но бывает достаточно ранее уже сформированной памяти В-клеток против PF4. Таким образом, к настоящему времени имеется достаточное количество данных, которые позволяют приблизительно представить патофизиологию ВИТТ. При этом полученные результаты исследований указывают на большие патофизиологические, клинические сходства между аутоиммунной ГИТ и ВИТТ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ВАКЦИНОИНДУЦИРОВАННОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Развитие тромбоцитопении и тромботических осложнений в течение 5–30 дней или в среднем 14 дней после первой вакцинации AstraZeneca или Johnson & Johnson предполагает высокую вероятность диагноза «ВИТТ» [10]. Согласно данным из Великобритании, среднее время возникновения ВИТТ от вакцинации AstraZeneca до поступления в стационар составляет приблизительно 14 дней, но большинство, т. е.

97% пациентов, обращались за медицинской помощью в течение 5–30 дней [14]. Среднее число тромбоцитов во время поступления пациентов с ВИТТ в клинику оказалось меньше $150 \times 10^9/L$, но у большинства составило примерно $47 \times 10^9/L$ ($28–76 \times 10^9/L$). При этом редко встречались пациенты с уровнем тромбоцитов выше $150 \times 10^9/L$, еще реже встречались пациенты, у которых тромбоцитопения сохранялась после выписки из больницы. Для ВИТТ характерно повышение уровня Д-димера, фибриногена $> 4\ 000$, измеряемого в фибриноген-эквивалентной единице (ФЭЕД). Тромботические поражения при ВИТТ часто носят мультифокальный характер, венозные тромбы локализуются в необычных местах, например в венозных синусах мозговых сосудов [14]. Начальные публикации полагали, что ВИТТ характеризуется преимущественно тромбозами церебральных синусов, в основном у женщин моложе 60 лет [7, 17], однако по мере накопления данных становится все больше доказательств о превалировании встречаемости тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоза легочных артерий (ТЭЛА). Также описаны случаи тромботических событий со стороны вен висцеральных органов с локализацией в мезентериальных, воротных, печеночных и селезеночных венах. Исследования подтвержденных 220 случаев ВИТТ из Англии подтверждают необычную локализацию тромботических событий в церебральных венозных синусах у 50% больных с геморрагическими осложнениями у 36%. При этом ТГВ с ТЭЛА диагностировался у 37%, у 19% – тромбоз портальной вены и у 21% – артериальные тромбозы [14]. Интересным является тот факт, что у 29%, по данным морфологического исследования, диагностировались события с локализацией тромбоза в множественных

сосудистых бассейнах. При аутопсийном исследовании установлено, что поражение крупных венозных сосудов носило распространенный и катастрофический характер в сравнении с предварительными данными на основании визуальной диагностики. А результаты микроскопического исследования показали мультисосудистые микротромботические окклюзии многих органов организма [26].

Визуальная диагностика тромбоза

Всем пациентам с подозрением на ВИТТ для верификации тромботического осложнения необходимо проведение целенаправленного срочного рентгеноконтрастного исследования. Стандартные методы контрастной визуализации включают КТ или МРТ головного мозга в венозном режиме при подозрении на тромбоз церебральных вен и венозных синусов, мультidetекторную контрастную КТ-ангиографию легочных артерий при подозрении на ТЭЛА, компрессионную ультрасонографию вен при подозрении на ТГВ и ультразвуковое исследование или контрастную КТ-венографию вен внутренних органов при подозрении на тромбоз вен абдоминальных органов [28–30]. Некоторые эксперты считают целесообразным проведение доплеровского ультразвукового исследования сосудов брюшной полости всем пациентам с высокой вероятностью ВИТТ для выявления бессимптомного тромбоза воротной вены.

Дифференциальная диагностика

Основные клинические синдромы, которые присутствуют у пациентов с ВИТТ, требуют проведения дифференциального диагноза со следующими заболеваниями: иммунная тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и катастрофический антифосфолипид-

РИСУНОК 2. Диагностический процесс при подозрении на вакциноиндуцированную иммунную тромботическую тромбоцитопению

FIGURE 2. Diagnostic process for individuals with suspected vaccine-induced immune thrombocytopenia



ный синдром. При этом для иммунной тромбоцитопенической пурпуры не характерны развитие тромботических осложнений, повышение уровня Д-димера. Кроме того, при иммунной тромбоцитопенической пурпуре показатели коагуляции крови остаются в нормальных пределах [30].

Для тромботической тромбоцитопенической пурпуры более характерно наличие микротромботических осложнений, вместе с тем развитие венозной тромбоэмболии не характерно для данного заболевания. Лабораторные данные при тромботической тромбоцитопенической пурпуре характеризуются нормальными уровнями фибриногена и Д-димера, наличием микроангиопатической гемолитической анемии с лабораторными признаками гемолиза, шисточитов в мазке крови и дефицитом ADAMTS13 ($<10\%$) [31].

Диагноз катастрофического антифосфолипидного синдрома исключается в случае отрицательных анализов на антифосфолипидные антитела.

Диагностические критерии вакциноиндуцированной иммунной тромботической тромбоцитопении

Диагностический процесс при подозрении на ВИТТ представлен на рис. 2. Как видно, для установления клинического диагноза необходимо оценить наличие пяти диагностических критериев ВИТТ. К ним относятся:

1. Появление симптомов в течение 5–30 дней (или 5–42 дней при изолированном ТГВ или ТЭЛА) после вакцинации против COVID-19.
2. Наличие тромбоза другой локализации.
3. Тромбоцитопения (число тромбоцитов $< 150 \times 10^9/L$).

4. Увеличение уровня Д-димера (>4000 ФЭЕД).
5. Положительный результат ИФА на наличие антител к PF4.

Диагноз «ВИТТ» считается определенным при наличии всех пяти критериев и вероятным при отсутствии одного маркера [11, 13].

Лабораторная диагностика

Первоначальная лабораторная диагностика ВИТТ включает обязательное проведение полного анализа крови с мазком крови, определение протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), уровня Д-димера, фибриногена, а также оценку функционального состояния печени и почек [11]. Для классической ВИТТ с тромбоцитопенией характерно увеличение уровня Д-димера (часто > 5–10 000 ФЭЕД), умеренное снижение концентрации фибриногена, а также нормальное или слегка повышенное значение АЧТВ и протромбинового времени.

Если у пациента диагностируются тромбоцитопения и тромбоз, то следует провести ИФА-исследование на ГИТ с целью обнаружения антител к PF4-фактору. В случае положительного результата ИФА необходимо провести функциональные анализы оценки агрегации тромбоцитов в присутствии гепарина, а также тест высвобождения серотонина для верификации диагноза [32–34].

ИФА-метод на ГИТ является наиболее валидированным методом диагностики наличия в организме антител к PF4 при ВИТТ, тогда как функциональные методы оценки активности тромбоцитов показали низкую чувствительность для диагностики ВИТТ [35, 36]. Таким образом, в соответствующих клинических условиях, если диагноз «ВИТТ» является высоковероятным, обычно результаты анализов на ГИТ с помощью ИФА и функциональной оценки активации тромбоцитов или теста высвобождения

серотонина показывают положительные результаты. Диагноз «ВИТТ» не исключается при отрицательном результате экспресс-иммуноанализа на PF4, т. к. во время процесса центрифугирования и иммунохемилюминесцентного анализа возможны ложноотрицательные результаты [37].

Вакциноиндуцированная иммунная тромбоцитопения без тромбоза

Имеются редкие клинические наблюдения у некоторых пациентов, когда спустя 5–30 дней после вакцинации AstraZeneca развивается клиническая картина, напоминающая ВИТТ, в виде сильной головной боли, тромбоцитопении, значительного повышения концентрации Д-димера с резко положительными результатами анализа крови на антитела к PF4 [10]. В то же время результаты визуализационной МРТ-венографии не выявляют признаки тромбоза церебральных вен и венозных синусов. Подобных пациентов необходимо рассматривать как определенный фенотип пациентов с ВИТТ без тромбоза [10]. В таких случаях требуется проведение дифференциального диагноза с иммунной тромбоцитопенией после вакцинации COVID-19. Для иммунной тромбоцитопении характерны нормальная концентрация Д-димера в крови и отсутствие антител против PF4. При иммунной тромбоцитопении часто наблюдается кровотечение и редко встречаются тромбоцитические осложнения.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапевтическая стратегия ВИТТ основана на трех компонентах: это коррекция аутоиммунного феномена, использование антикоагулянтной терапии, а также поддерживающая терапия с целью профилактики и лечения осложнений.

Терапия аутоиммунного феномена

Лечение ВИТТ почти полностью напоминает лечение аутоиммунной формы ГИТ в связи со схожестью патофизиологических механизмов и клинических проявлений этих двух заболеваний, что отражено в последних согласованных публикациях экспертов по лечению ВИТТ [38]. При этом эффективность терапии, рекомендуемой экспертами, подтверждалась в условиях реальной клинической практики по опубликованным клиническим случаям и сериям наблюдений ВИТТ [11, 14, 34, 39]. Согласно консенсусному документу, применение иммуноглобулина является важным шагом лечения аутоиммунной ГИТ и ВИТТ. Отмена гепарина сама по себе не приводит к быстрому уменьшению клинических тромбоцических событий при ГИТ и гиперкоагуляции, т. к. в организме сохраняются в течение нескольких дней – недель гепарин-независимые антитела [39, 40]. Использование внутривенного иммуноглобулина, помимо нейтрализации антител, позволяет подавлять ВИТТ-опосредованную активацию тромбоцитов [40]. Рекомендуемая доза внутривенного иммуноглобулина составляет 1 г/кг на массу тела пациента в день. Кроме того, у пациентов с тяжелой или рефрактерной к терапии формой ВИТТ (например, при выраженной тромбоцитопении или больших обширных тромбозах) необходимо рассмотреть применение плазмафереза для элиминации IgG-антител, которые запускают дальнейшие механизмы развития ВИТТ. В целом клинические наблюдения действительно подтверждают эффективность применения внутривенного иммуноглобулина (и преднизолона) на ранних или поздних стадиях лечения ВИТТ. При этом использование в/в иммуноглобулина достаточно быстро приводит к увеличению количества тромбоцитов в отличие от частого переливания тромбоцитарной массы. Эти данные

указывают на нецелесообразность переливания тромбоцитарной массы для лечения ВИТТ [13, 41, 42].

Антикоагулянтная терапия

Применение АКТ в терапевтических дозах необходимо для предотвращения дальнейшего прогрессирования тромбоцических осложнений при ВИТТ. В настоящее время АКТ при ВИТТ должна состоять из препаратов, которые не содержат гепарин, такие как фондапаринукс, прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), данапароид или аргатробан. Остается вопрос, ухудшается ли клиническая картина ВИТТ на фоне применения гепарина в связи с отсутствием исследований. У пациентов с тромбоцитопенией со значительно повышенными уровнями Д-димера без подтвержденного случая тромбоза, т. е. при отсутствии клинических проявлений тромбоцической тромбоцитопенической пурпуры или иммунной тромбоцитопенической пурпуры, применение негепариновых антикоагулянтов является основой лечения указанных клинических состояний [43, 44]. У пациентов с тромбозами церебральных венозных синусов и абдоминальных вен нет необходимости проведения специального эндоваскулярного лечения, однако в отдельных особых случаях возможно их применение. Терапия с помощью парентеральных негепариновых антикоагулянтов у пациентов ВИТТ в большинстве случаев считается предпочтительным методом лечения пациентов с тромбозом и тромбоцитопенией и высоким риском кровотечения в сравнении с использованием ПОАК. В настоящее время отсутствуют результаты больших клинических исследований по применению ПОАК для лечения тромбоза церебральных венозных синусов, особенно на стационарном этапе лечения. В то же время имеется согласованное мнение экспертов о возможности перевода пациентов с парентеральных

негепариновых антикоагулянтов на ПОАК в подострой и хронической фазе заболевания. Антикоагулянтная и реперфузионная терапия у пациентов с ВИТТ с установленным диагнозом «ТЭЛА» должна определяться путем тщательной оценки уровня риска смертности в зависимости от стабильности уровня артериального давления, сатурации, частоты сердечных сокращений и сознания пациента и не отличается от традиционной стратегии ведения больных, которая описана в рекомендациях Европейского общества кардиологов [28, 45].

У некоторых пациентов с ВИТТ при отсутствии эффекта от проводимой АКТ, внутривенного применения иммуноглобулина и глюкокортикостероидов возможно применение плазмафереза. В таких случаях применение плазмафереза может привести к увеличению количества тромбоцитов и снижению концентрации Д-димера [28]. Ключевым аспектом основы лечения ВИТТ является отмена гепарина и переливания тромбоцитов, т. к. указанные методы лечения могут дополнительно спровоцировать или усилить аутоиммунную реакцию и коагулопатию в отдельности или вместе. Допускается возможность использования стероидов и ритуксимаба у пациентов с тяжелыми или рефрактерными формами ВИТТ, однако к настоящему времени пока не существует достаточного клинического опыта их применения, а полученные результаты лечения пока остаются противоречивыми, что требует более тщательного изучения использования указанных препаратов для лечения ВИТТ [13, 40–42].

Поддерживающая терапия и лечение осложнений

Наиболее опасным осложнением ВИТТ является массивное кровотечение, которое может развиваться на фоне начальной АКТ. Нередко у пациентов с тромбозом абдоминальных

вен или церебрального венозного синуса первым ведущим клиническим симптомом может быть массивное кровотечение.

У пациентов с активными кровотечениями или с количеством тромбоцитов менее $30 \times 10^9/L$ требуется тщательная коррекция дозировки АКТ. В этих условиях необходимо рассмотреть применение менее интенсивной АКТ после переливания тромбоцитов (предпочтительно после внутривенного введения иммуноглобулина), в некоторых случаях после плазмафереза [10, 12].

Переливание крови для коррекции гипофибриногемии также рекомендуется пациентам с концентрацией фибриногена менее 1,5 г/л. У пациентов с тромбозом церебрального венозного синуса с клинико-инструментальными признаками внутричерепной гипертензии требуется проведение декомпрессивной краниотомии, а в случае развития судорог – назначение противосудорожных препаратов. Пациенты с тромбозами церебральных венозных синусов должны лечиться в специализированных центрах, где имеется мультидисциплинарная команда для оптимального лечения таких больных [11]. Для пациентов с тромбозом абдоминальных вен, возможно, потребуется хирургическое лечение в случае кровотечения, шока, перитонита, венозного инфаркта кишечника [46, 47]. Кроме того, в случае кровоизлияния в надпочечники, развития ишемии конечностей и острого коронарного синдрома также требуется лечение в условиях специализированной мультидисциплинарной клиники.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время в мире имеется достаточное количество клинических публикаций, которые позволили накопить определенные знания в области ВИТТ. Имеется понимание патофизиологических

механизмов развития ВИТТ, утверждены международные рекомендации с диагностическими критериями, вопросами лабораторной диагностики. Достаточно большое количество клинических наблюдений подтверждает правильность предложенных международных рекомендаций ведения ВИТТ, как пациентов с ГИТ с аутоиммунным компонентом, и важность использования негепариновой АКТ. Требуется дальнейшие

исследования, направленные на определение оптимального долгосрочного ведения пациентов, перенесших ВИТТ, а также изучение отдельных механизмов развития ВИТТ, что позволит в будущем оптимально использовать вакцины против коронавируса на основе аденовируса.

Поступила / Received 29.03.2022
Поступила после рецензирования / Revised 27.04.2022
Принята в печать / Accepted 29.04.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., Liu L. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
2. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. 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).
3. Helms J., Tacquard C., Severac F., Lorant I.L., Ohana M., Delabranche X. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46:1089–1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
4. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D., Kant K.M. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148–150. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>.
5. Litjens J.F., Leclerc M., Chochois C., Monsallier J.M., Ramakers M., Auvray M., Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1743–1746. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>.
6. Althaus K., Marini I., Zlamal J., Pelzl L., Singh A., Häberle H. et al. Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection. *Blood.* 2021;137(8):1061–1071. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008762>.
7. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E., Weisser K., Kyril P.A., Eichinger S. et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384:2092–101. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840>.
8. Schultz N.H., Sorvoll I.H., Michelsen A.E., Munthe L.A., Lund-Johansen F., Maria T. et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384:2124–2130. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104882>.
9. Cines D.B., Bussel J.B. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2254–2256. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2106315>.
10. Klok F.A., Pai M., Huisman M.V., Makris M. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Lancet Haematol.* 2021;9(1):73–80. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00306-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00306-9).
11. Nazy I., Sachs U.J., Arnold D.M., McKenzie S.E., Choi P., Althaus K. et al. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. *J Thromb Haemost.* 2021;19(6):1585–1588. <https://doi.org/10.1111/jth.15341>.
12. Ahmed I., Majeed A., Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J.* 2007;83(983):575–582. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2007.059188>.
13. Makris M., Pavord S., Lester W., Scully M., Hunt B. Vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT). *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5:e12529. <https://doi.org/10.1002/rth2.12529>.
14. Pavord S., Scully M., Hunt B.J., Lester W., Bagot C., Craven B. et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med.* 2021;385(18):1680–1689. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109908>.
15. Sangli S., Virani A., Cheronis N., Vannatter B., Minich C., Noronha S. et al. Thrombosis with thrombocytopenia after the messenger RNA-1273 vaccine. *Ann Intern Med.* 2021;174(10):1480–1482. <https://doi.org/10.7326/L21-0244>.

16. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shchepochalov D.V., Tikhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S. et al. 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):671–681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8).
17. Scully M., Singh D., Lown R., Poles A., Solomon T., Levi M. et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384:2202–2211. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105385>.
18. See I., Su J.R., Lale A., Woo E.J., Guh A.Y., Shimabukuro T. et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021;325(24): 2448–2456. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7517>.
19. Krauel K., Schulze A., Jouni R., Hackbarth C., Hietkamp B., Selleng S. et al. Further insights into the antiPF4/heparin IgM immune response. *Thromb Haemost*. 2016;115:752–761. <https://doi.org/10.1160/TH15-08-0654>.
20. Greinacher A., Selleng K., Palankar R. Insights in ChAdOx1 nCov-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Blood*. 2021;138(22):2256–2268. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013231>.
21. Marchandot B., Carmona A., Trimaille A., Curtiaud A., Morel O. Procoagulant microparticles: a possible link between vaccine-induced immune thrombocytopenia (VITT) and cerebral sinus venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(3):689–691. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02505-4>.
22. Warkentin T.E., Greinacher A. Spontaneous HIT syndrome: knee replacement, infection, and parallels with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2021;204:40–51. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.05.018>.
23. Rollin J., Pouplard C., Gruel Y. Risk factors for heparin-induced thrombocytopenia: focus on Fcγ receptors. *Thromb Haemost*. 2016;116(5):799–805. <https://doi.org/10.1160/TH16-02-0109>.
24. Khandelwal S., Barnes A., Rauova L., Sarkar A., Rux A.H., Yarovi S.V. et al. Complement mediates binding and procoagulant effects of ultra-large HIT immune complexes. *Blood*. 2021;138(21):2106–2116. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009487>.
25. Pomara C., Sessa F., Ciaccio M., Dieli F., Esposito M., Garozzo S.F. et al. Post-mortem findings in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *Haematologica*. 2021;106:2291–2293. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279075>.
26. Rodeghiero F., Balduini C.L. A new enemy is emerging in the fight against the SARS-CoV-2 pandemic. *Haematologica*. 2021;106(8):2040–2041. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279186>.
27. Baker A.T., Boyd R.J., Sarkar D., Teijeira-Crespo A., Chan C.K., Bates E. et al. ChAdOx1 interacts with CAR and PF4 with implications for thrombosis with thrombocytopenia syndrome. *Sci Adv*. 2021;7(49):eabl8213. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abl8213>.
28. Van Dam L.F., van Walderveen M.A.A., Kroft L.J.M., Kruyt N.D., Wermer M.J.H., van Osch M.J.P. et al. Current imaging modalities for diagnosing cerebral vein thrombosis — critical review. *Thromb Res*. 2020;189:132–139. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.03.011>
29. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
30. Ageno W., Dentali F., Squizzato A. How I treat splanchnic vein thrombosis. *Blood*. 2014;124:3685–3691. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-551515>.
31. Neunert C., Lim W., Crowther M., Cohen A., Solberg L., Crowther M.A. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190–4207. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984>.
32. Zheng X.L., Vesely S.K., Cataland S.R., Coppo P., Geldziler B., Iorio A. et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2496–2502. <https://doi.org/10.1111/jth.15010>.
33. Oldenburg J., Klamroth R., Langer F., Albisetti M., von Auer C., Cihan A. et al. Diagnosis and management of vaccine-related thrombosis following AstraZeneca COVID-19 vaccination: guidance statement from the GTH. *Hamostaseologie*. 2021;41:184–189. <https://doi.org/10.1055/a-1469-7481>.
34. Handtke S., Wolff M., Zaninetti C., Wesche J., Schönborn L., Aurich K. et al. A flow cytometric assay to detect platelet-activating antibodies in VITT after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *Blood*. 2021;137:3656–3659. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012064>.
35. Franchini M., Liunbruno G.M., Pezzo M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. *Eur J Haematol*. 2021;107:173–180. <https://doi.org/10.1111/ejh.13665>.

36. Platton S., Bartlett A., MacCallum P., Makris M., McDonald V., Singh D. et al. Evaluation of laboratory assays for anti-platelet factor 4 antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *J Thromb Haemost.* 2021;19(8):2007–2013. <https://doi.org/10.1111/jth.15362>.
37. Tiede A., Sachs U.J., Czwalińska A., Werwitzke S., Bikker R., Krauss J.K. et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccination. *Blood.* 2021;138(4):350–353. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011958>.
38. Warkentin T.E. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Expert Rev Hematol.* 2019;12:685–698. <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1636645>.
39. Greinacher A. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015;373(3):252–261. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1510993>.
40. Uzun G., Althaus K., Singh A., Möller P., Ziemann U., Mengel A. et al. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Blood.* 2021;138(11):992–996. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012479>.
41. Schulz J.B., Berlit P., Diener H.C., Gerloff C., Greinacher A., Klein C. et al. COVID-19 Vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. *Ann Neurol.* 2021;90(4):627–639. <https://doi.org/10.1002/ana.26172>.
42. Bourguignon A., Arnold D.M., Warkentin T.E., Smith J.T., Pannu T., Shrum J.M. et al. Adjunct immune globulin for vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021;385(8):720–728. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107051>.
43. Patriquin C.J., Laroche V., Selby R., Pendergrast J., Barth D., Côté B. et al. Therapeutic plasma exchange in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021;385:857–859. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2109465>.
44. Ropper A.H., Klein J.P. Cerebral venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2021;385(1):59–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2106545>.
45. Furie K.L., Cushman M., Elkind M.S.V., Lyden P.D., Saposnik G. American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council L. Diagnosis and management of cerebral venous sinus thrombosis with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Stroke.* 2021;52:2478–2482. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.035564>.
46. Di Nisio M., Valeriani E., Riva N., Schulman S., Beyer-Westendorf J., Ageno W. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: ISTH SSC Subcommittee Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1562–1568. <https://doi.org/10.1111/jth.14836>.
47. Simonetto D.A., Singal A.K., Garcia-Tsao G., Caldwell S.H., Ahn J., Kamath P.S. ACG Clinical guideline: disorders of the hepatic and mesenteric circulation. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(1):18–40. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000486>.

Информация об авторах:

Сугралиев Ахметжан Бегалиевич, к.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней с курсом пропедевтики, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова; 050000, Казахстан, Алматы, ул. Толе би, д. 94; консультант, Центральная клиническая больница; 050000, Казахстан, Алматы, ул. Толе би, д. 94; Asugraliyev@gmail.com
Чирилло Плинио, ассоциированный профессор кафедры передовых биомедицинских наук, Неаполитанский университет Федерико II; 80131, Италия, Неаполь, Via Sergio Pansini, д. 5; pcirillo@unina.it

Information about the authors:

Akhmetzhan B. Sugraliyev, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Internal Diseases, Asfendiyarov Kazakh National Medical University; 94, Tole bi St., Almaty, 050000, Kazakhstan; Doctor Consultant, Central Clinical Hospital; 94, Tole bi St., Almaty, 050000, Kazakhstan; Asugraliyev@gmail.com

Plinio Cirillo, Associate Professor of the Department of Advanced Biomedical Sciences, University of Naples Federico II; 5, Via Sergio Pansini, Naples, 80131, Italy; pcirillo@unina.it