

# Руководящие принципы ведения клинических случаев синдрома тромбоза и тромбоцитопении (ТТС) после вакцинации с целью профилактики заболевания, вызываемого коронавирусом (COVID-19)

Временное руководство

19 июля 2021 г.



**Всемирная организация  
здравоохранения**

**Европейское** региональное бюро

ВОЗ продолжает проводить тщательный мониторинг ситуации в целях своевременного выявления любых изменений, которые могут оказывать влияние на данное временное руководство. В случае возникновения таких изменений ВОЗ выпустит следующую обновленную версию. В противном случае срок действия настоящего временного руководящего документа истекает через 2 года после даты его опубликования.

Originally issued in English by the World Health Organization HQ in Geneva, under the title «Guidance for clinical case management of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following vaccination to prevent coronavirus disease (COVID-19). Interim guidance. 19 July 2021».

© Всемирная организация здравоохранения, 2021. Некоторые права защищены. Данная работа распространяется на условиях лицензии [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

WHO/2019-nCoV/TTC/2021.1

## Содержание

Аббревиатуры и сокращения .....	iv
Ключевые моменты.....	v
Справочная информация, сфера применения и обоснование .....	1
Определение случая.....	1
Частота заболеваемости .....	5
Обзор.....	5
Заболеваемость ТЦВС в общей популяции и у пациентов с COVID-19 .....	5
Заболеваемость ТЦВС после вакцинации от COVID-19 вакциной на основе нереплицирующегося аденовирусного вектора .....	6
Факторы риска .....	7
Патофизиология.....	7
Клиническое проявление.....	7
Лабораторный диагноз .....	8
Диагноз на основании изображений визуализации .....	9
Клиническое ведение случая .....	10
Рекомендации по лечению .....	12
Рекомендации в отношении вакцинации, профилактики и изменения образа жизни для пациентов, выздоровевших после ТТС, и для общей популяции.....	13
Справочные материалы .....	13
Выражение признательности .....	21
Приложения .....	23
Приложение 1: Факторы риска развития тромбоза .....	23
Приложение 2: ПВСИ 1: подготовка и принятие решений на основе доказательств .....	24
Приложение 3: ПВСИ 2: подготовка и принятие решений на основе доказательств .....	26
Приложение 4: Таблицы .....	30
Таблица 1. Кумулятивная заболеваемость ТТС после введения вакцин от COVID-19 на основе нереплицирующегося аденовирусного вектора (по состоянию на 27 мая 2021 г.).....	31
Таблица 2. Клинические синдромы, указывающие на тромбоз или тромбоземболию .....	32
Таблица 3. Лабораторные исследования для дифференциальной диагностики ТТС .....	34
Таблица 4. Другие состояния, которые следует включить в дифференциальный диагноз тромбоза/диссеминированного тромбоза и тромбоцитопении .....	35
Таблица 5. Специфические методы диагностики, которые позволяют получить результаты, подтверждающие тромбоз/тромбоземболию или указывающие на них .....	36
6: Оптимальные и альтернативные исследования в рамках обследования на предмет ТТС и ожидаемые результаты .....	37
Таблица 7: Примеры негепариновой антикоагулянтной терапии для ТТС .....	39
Приложение 5: Методы разработки рекомендаций .....	41
Резюме.....	41
Методология .....	41
Разработка рекомендаций .....	41
Рекомендации по лечению.....	43
Формулирование рекомендаций .....	44
Внешняя проверка.....	44
Ограничения.....	45
Приложение 6: Дополнительная информация о методах обзора опубликованной литературы и полученных результатах.....	46
Некоторые вопросы ПВСИ, используемые при проведении оперативного обзора доказательств .....	48
Стратегии поиска в библиографических базах данных: PubMed, База данных ВОЗ по COVID-19 и Global Index Medicus .....	49
Блок-схема отбора, проверки исследований и их включения в обзор .....	53
Система таблиц принятия решений на основе доказательств .....	54
Обзор полученных результатов .....	55
Возможные пробелы в исследовании в отношении будущей профилактики: .....	58
Таблицы доказательств.....	59

## Аббревиатуры и сокращения

ПППИ	побочное проявление после иммунизации
аГИТ	аутоиммунная гепарин-индуцированная тромбоцитопения
вакцина Ad26.COV2-S	вакцина Ad26.COV2-S против COVID-19, производимая компанией Janssen (Johnson & Johnson (J&J))
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
БС	Брайтонское сотрудничество
вакцина ChAdOx-1	вакцина ChAdOx-1 против COVID-19, производимая компанией AstraZeneca
КТ-сканирование	изображение, полученное с помощью метода компьютерной томографии
СТРА	КТ-ангиопульмонография
ТЦВС	тромбоз церебральных венозных синусов
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ТГВ	тромбоз глубоких вен
ЭКГ	электрокардиограмма
ИФА	твердофазный иммуноферментный анализ
EtD	принятие решений на основе доказательств
ФЭЕ	фибриноген-эквивалентная единица
ГККБВ	Глобальный консультативный комитет ВОЗ по безопасности вакцин
ГРР	группа по разработке руководства
GRADE	Система разработки, оценки и определения научной обоснованности рекомендаций (метод оценки уровня достоверности доказательств)
ГИТ	гепарин-индуцированная тромбоцитопения
ИТП	идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
ИБВ	Департамент по иммунизации, вакцинам и биологическим препаратам
ВВИГ	иммуноглобулин внутривенно
СНСД	страны с низким и средним уровнем доходов
МРТ	магнитно-резонансная томография
MSD	Департамент психического здоровья и злоупотребления психоактивными веществами
Офис по НИЗ	Офис по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними
НГАК	негепариновые антикоагулянты
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ЛЭ	легочная эмболия
ТФ4	тромбоцитарный фактор 4
ПВСИ	формула ПВСИ (пациент/вмешательство/сравнение/исход)
НСК	нормы и стандарты качества
РПК	регулирование и преквалификация
СПЗ	стандартизированный показатель заболеваемости
ТВВ	тромбоз висцеральных вен
ТТП	тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ТТС	синдром тромбоза с тромбоцитопенией
ЧСЗ	Программа ВОЗ по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения

## Ключевые моменты

<b>Справочная информация</b>	Случаи синдрома тромбоза с тромбоцитопенией (ТТС) продолжают регистрироваться у лиц, получивших вакцины от COVID-19 на основе нереплицирующегося аденовирусного вектора (вакцину от COVID-19 ChAdOx-1 производства AstraZeneca и вакцину от COVID-19 Ad26.COV2-S производства Janssen Johnson & Johnson (J&J)).
<b>Сфера применения</b>	Цель настоящего документа – предоставить временные рекомендации в отношении выявления и ведения случаев синдрома тромбоза с тромбоцитопенией (ТТС) после вакцинации против COVID-19.
<b>Определение случая</b>	ТТС определяется как наличие тромбоза/тромбоэмболии, как правило, с нетипичной локализацией, например в венозном синусе головного мозга или в висцеральных венах, в сочетании с выраженной тромбоцитопенией ( $<50 \times 10^9/\text{л}$ ) после введения вакцин от COVID-19 на основе нереплицирующегося аденовирусного вектора. Случаи тромбозов/тромбоэмболий (например ТЭЛА, тромбоз глубоких вен, тромбоз коронарных артерий, тромбоз мозговых артерий) с типичной локализацией также продолжают регистрироваться после введения вакцин от COVID-19 на основе нереплицирующегося аденовирусного вектора.
<b>Частота заболеваемости</b>	Совокупная частота заболеваемости ТТС после введения вакцин от COVID-19 на основе нереплицирующегося аденовирусного вектора варьирует в пределах от 0,5 до 6,8 случаев на 100 000 вакцинированных лиц. Частота заболеваемости колеблется в зависимости от конкретной вакцины, возраста, пола, географического региона и толкования определения случая. Значение регистрируемые/ожидаемые случаи выше после введения вакцины ChAdOx-1, у лиц женского пола и у пациентов $<60$ лет. Большинство случаев ТТС регистрируются на 3-й – 30-й день после введения вакцины от COVID-19 на основе нереплицирующегося аденовирусного вектора. Для более полного представления о частоте заболеваемости ТТС принципиально важно получать информацию от стран с низким и средним уровнем доходов, поскольку именно в этих странах вакцины на основе нереплицирующегося аденовирусного вектора применяются особенно широко.
<b>Факторы риска</b>	Основные факторы риска развития ТТС после вакцинации против COVID-19 с применением вакцин на основе аденовирусного вектора – это использование вакцин на основе нереплицирующегося аденовирусного вектора и молодой возраст. В настоящее время не имеется доказательств в пользу того, что традиционные факторы риска развития тромбоза/тромбоэмболий повышают риск ТТС в рассматриваемом контексте.
<b>Патофизиология</b>	ТТС связывают с наличием антител к тромбоцитарному фактору 4 (ТФ4-антител). Имеется ряд схожих черт с аутоиммунной гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (аГИТ). ТТС может быть вызван связыванием ТФ4-антител с тромбоцитами, что приводит к активации и агрегации тромбоцитов, тромбозу, истощению тромбоцитов и тромбоцитопении. Однако точные механизмы ТТС остаются неизвестны и требуют дополнительного изучения.
<b>Клиническое проявление</b>	ТТС следует подозревать в случае, когда в течение четырех недель после вакцинации пациент обращается с жалобами на тяжелую или необычную головную боль, боль в животе, сопровождающуюся рвотой или без нее, внезапную трудность с дыханием, боль в груди или боль в конечностях, особенно у лиц моложе 60 лет. При наличии у пациента клинических симптомов, указывающих на заболевание, пациент должен незамедлительно пройти обследование на предмет исключения тромботических событий и тромбоцитопении.

<b>Лабораторная диагностика</b>	Лица, у которых в течение четырех недель после вакцинации развился тромбоз, должны пройти обследование на наличие тромбоцитопении, повышенного уровня Д-димера и присутствие ТФ4-антител. Для выявления ТФ-4 антител следует применять тесты с использованием технологии твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), так как у экспресс-тестов на ТФ4-антитела недостаточная чувствительность. Наличие ТФ4-антител у пациента с тромботическим событием и тромбоцитопенией после вакцинации против COVID-19 с высокой вероятностью указывает на ТТС. В лабораторной диагностике ТТС могут быть полезны и другие биомаркеры, включая Д-димер, фибриноген и мазок крови, позволяющие подтвердить снижение уровня тромбоцитов и исключить агрегацию тромбоцитов. Согласно определению случая [ТТС], более подходящее альтернативное объяснение конкретного состояния должно отсутствовать.
<b>Использование методов визуализации</b>	Пациенты с подозрением на ТТС, в зависимости от анатомической локализации ТТС, должны безотлагательно пройти соответствующее обследование с использованием методов визуализации; особенно это касается пациентов, у которых выявляется тромбоцитопения в течение 30 дней после вакцинации.
<b>Клиническое ведение случая</b>	Вакцинированным лицам следует рекомендовать незамедлительно обращаться за медицинской помощью в случае, если у них развиваются такие симптомы, как тяжелая или непроходящая головная боль, нарушение четкости зрения, одышка, боль в груди, отеки нижних конечностей, непроходящая боль в животе или непривычные кровоподтеки на коже и/или точечное кровоизлияние (мелкие фиолетовые, красные или коричневые точки на коже), возникающие в течение четырех недель после вакцинации, хотя некоторые случаи регистрируются и позже 30 дней после вакцинации. Такие пациенты должны пройти обследование на предмет тромбоза и тромбоцитопении. Необходимо упростить для вакцинируемых лиц процедуру сообщения о симптомах; это может быть «горячая линия», центр вакцинации при больнице и онлайн-система регистрации сообщений.
<b>Лечение</b>	<p>ВОЗ предлагает не применять гепарин у лиц с ТТС в контексте вакцинации против COVID-19 (<i>это «условная» рекомендация, основанная на доказательствах, уровень которых расценивается как «очень низкий»</i>).</p> <p>ВОЗ рекомендует не проводить переливание тромбоцитарного концентрата у лиц с ТТС в контексте вакцинации против COVID-19 во всех случаях, за исключением экстренных ситуаций, когда показано хирургическое вмешательство, у пациента тяжелая тромбоцитопения (&lt;50 000/мкл) и если переливание тромбоцитарного концентрата является необходимым условием для выполнения экстренного хирургического вмешательства (<i>это «настоятельная рекомендация», основанная на доказательствах, уровень которых расценивается как «очень низкий»</i>).</p> <p>ВОЗ рекомендует вводить внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) и/или применять негепариновые антикоагулянты у лиц с ТТС после вакцинации против COVID-19 (<i>это «настоятельная рекомендация», основанная на доказательствах, уровень которых расценивается как «очень низкий»</i>).</p> <p>ВОЗ не дает никаких рекомендаций в отношении терапии стероидами, но отмечает общую практику использования стероидов и вероятность того, что стероиды будут вводиться в составе комплексной терапии.</p>

## Справочная информация, сфера применения и обоснование

С марта 2021 года случаи тромбоза с тромбоцитопенией продолжают регистрироваться у пациентов, получивших вакцину от COVID-19 ChAdOx1-S производства Oxford-AstraZeneca и вакцину от COVID-19 Ad26.COV2-S производства Johnson & Johnson (J&J) Janssen. Проведенный национальными и международными органами анализ зарегистрированных случаев [ТТС] позволяет сделать вывод о наличии возможной причинно-следственной связи между указанными двумя вакцинами на основе аденовируса и зарегистрированными событиями (1-3).

Данный вывод основан на совпадении конкретных событий по времени с вакцинацией, повышенной частоте заболевания при сравнении с ожидаемыми фоновыми уровнями в случае тромбоза церебральных венозных синусов (ТЦВС), одновременном наличии у некоторых пациентов полиорганных тромбозов, наличии тромбоцитопении и наличии антител к тромбоцитарному фактору 4 (ТФ4-антитела), а также на повышенном уровне смертности по сравнению с уровнем, описанным в опубликованной литературе (1-30).

Цель настоящего документа – сформулировать временные рекомендации по выявлению и клиническому ведению случаев данного редкого побочного проявления после вакцинации, известного как синдром тромбоза с тромбоцитопенией (ТТС). Данный новый регистрируемый синдром известен под различными названиями, в том числе как вакциноиндуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения (ВИИТТ), вакциноиндуцированная протромботическая иммунная тромбоцитопения (ВИПИТ) и вакциноиндуцированная тромботическая тромбоцитопения (ВИТТ). **В настоящем документе термин ТТС будет использоваться в контексте вакцин COVID-19 на основе аденовирусного вектора, если не предусмотрено иное.**

Информация о ТТС после введения вакцин от COVID-19 на основе аденовирусного вектора быстро обновляется. Цель настоящего документа – повысить осведомленность о ТТС в контексте вакцинации против COVID-19 и, таким образом, помочь работникам здравоохранения в анализе и ведении возможных случаев ТТС. Вакцинируемые лица и работники здравоохранения должны знать симптомы возможного ТТС, чтобы уметь быстро поставить диагноз и обеспечить своевременное лечение. Работники здравоохранения должны знать о необходимых диагностических тестах и знать, какая терапия рекомендована, а какая запрещена. В настоящем документе рассматривается существующая информация по вопросам эпидемиологии, факторов риска, этиологии заболевания, постановке диагноза и клиническим рекомендациям по ведению случаев ТТС и уделяется особое внимание странам с низким и средним уровнем доходов (СНСД). По мере появления новых доказательств настоящий документ будет пересматриваться. Подробная информация относительно методологии, использованной при разработке данного руководства, содержится в [Приложение 5: Методы разработки рекомендаций](#). ТТС – это очень редкое побочное проявление после иммунизации (ПППИ), и преимущества вакцинации против COVID-19 бесспорно перевешивают потенциальные риски.

## Определение случая

При участии специалиста группы Брайтонского сотрудничества (БС) и с целью обеспечить согласованность с определением ТТС по Брайтонскому сотрудничеству (*версия 10.16.3-май-23-2021*) было разработано временное определение случая для практического использования в медучреждениях. Данное временное определение случая имеет целью создать оптимальный баланс чувствительности и специфичности и одновременно обеспечить его применение в странах с любым уровнем ресурсов. Данное определение случая основано на имеющихся доказательствах и, при необходимости, по мере публикации информации о новых случаях и данных, может обновляться (32).

Важно отметить, что между клиническим ведением потенциального случая и определением случая есть определенное различие. Цель алгоритмов клинического ведения случаев (см. ниже) – обозначить все возможные случаи и предложить оптимальное лечение для каждого; одновременно с этим подтвердить или опровергнуть ТТС и не допустить применения терапии, которая может причинить потенциальный вред. Поскольку со временем уровень тромбоцитов может меняться, а некоторые исследования не дают возможности получить мгновенный результат, классификация случаев рекомендуется уже после анализа всех имеющихся и доступных данных. При сохранении симптомов исследования следует повторять.

В основе определения ТТС – одновременное наличие тромбоза и впервые выявленной тромбоцитопении ([Таблица 1](#)). Предложены три уровня достоверности доказательств, с учетом анатомической локализации

тромбоза, тяжести тромбоцитопении и результатов лабораторных исследований (**Таблица 2**). В общей популяции наиболее часто встречаются тромбозы вен конечностей, тромбозы легочной артерии/вены, тромбозы церебральных артерий и коронарный тромбоз. Однако в случае ТТС тромбозы наблюдались в основном в церебральных и висцеральных венах. Полиорганные тромбозы также регистрировались, но не так часто. С учетом этих наблюдений для описания тромбозов в случае ТТС используется термин «нетипичная локализация».

В основе предложенной ВОЗ классификации ТТС после вакцинации от COVID-19 лежит уровень достоверности доказательств (**Таблица 2**). Данная классификация включает три обязательных критерия (А, В и С), из которых критерий С определяет уровень достоверности доказательств на основе сочетания основных и второстепенных критериев, представленных в **Таблице 1**:

- А. Вакцинация против COVID в течение последних 30 дней.
- В. Отсутствие альтернативного объяснения конкретного состояния (например, в предшествующие 100 дней гепарин не вводился).
- С. Сочетание тромбоза и тромбоцитопении.

**Таблица 1:** Основные и второстепенные критерии для тромбоцитопении, тромботических событий и результатов лабораторных исследований.

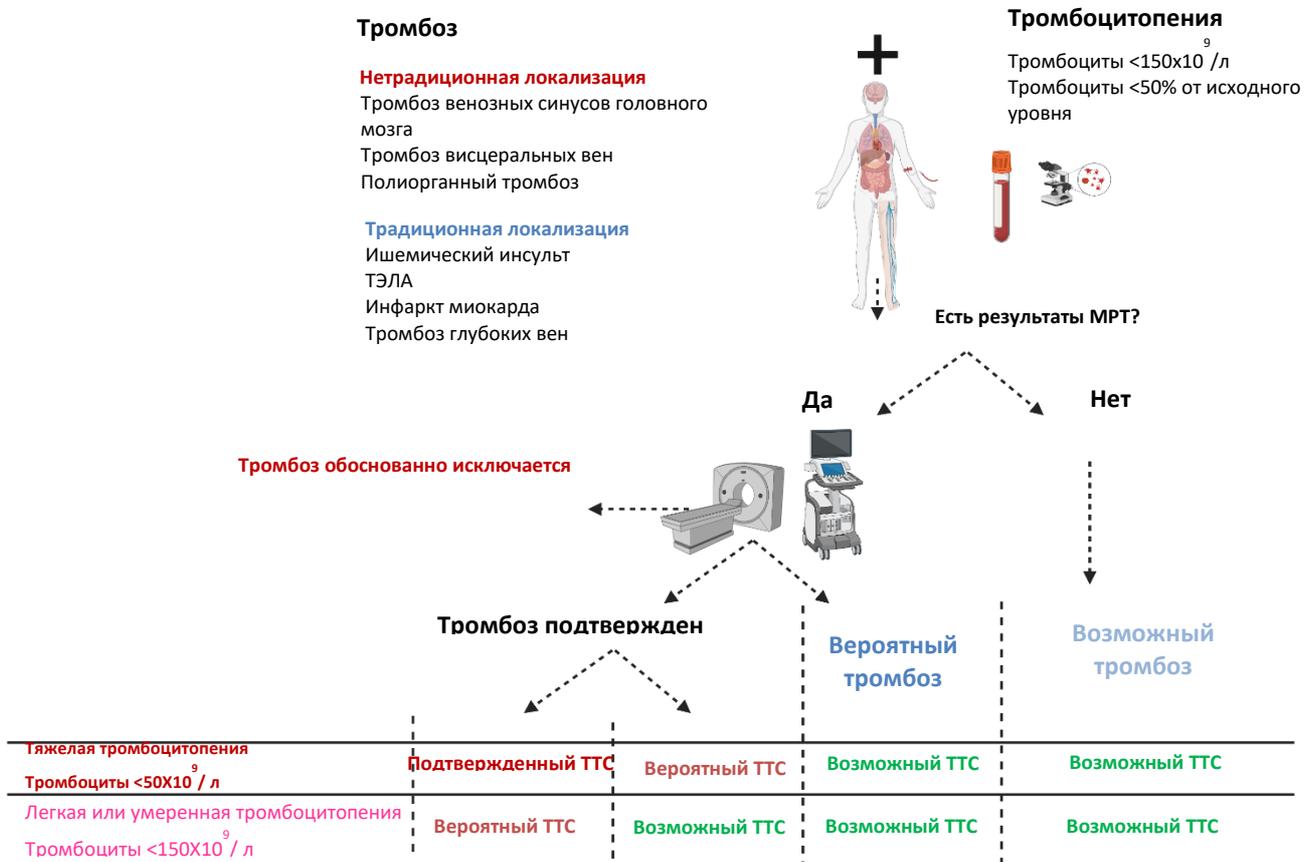
Классификация	Основной критерий	Второстепенный критерий
Тромбоз	<p>Диагноз тромбоза <b>ПОДТВЕРЖДЕН</b> результатами визуализирующего исследования, хирургического вмешательства или патологоанатомических исследований, указывающими на тромбоз/тромбоэмболию с <b>нетрадиционной локализацией</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• церебральные вены ИЛИ</li> <li>• висцеральные вены ИЛИ</li> <li>• полиорганные поражения</li> </ul>	<p>Диагноз тромбоза <b>ПОДТВЕРЖДЕН</b> результатами визуализирующего исследования, хирургического вмешательства или патологоанатомических исследований, указывающими на тромбоз/тромбоэмболию с <b>традиционной локализацией</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• легочные артерии/вены ИЛИ</li> <li>• вены конечностей ИЛИ</li> <li>• коронарные артерии ИЛИ</li> <li>• церебральные артерии ИЛИ</li> <li>• другие артерии /вены</li> </ul> <p>ИЛИ</p> <p>тромбоз <b>ПРЕДПОЛАГАЕТСЯ</b> по результатам визуализирующего исследования или лабораторных исследований, которые <b>позволяют предположить, но не подтверждают</b> тромбоз /тромбоэмболию с любой локализацией</p> <p>ИЛИ</p> <p>тромбоз <b>ПРЕДПОЛАГАЕТСЯ</b> по конкретным <b>клиническим синдромам</b>, указывающим на тромбоз или тромбоэмболическое событие с любой локализацией</p>
Тромбоцитопения	<p>Количество тромбоцитов: <math>&lt; 50 \times 10^9/\text{л}</math> И снижение количества тромбоцитов в мазке периферической крови И отсутствуют признаки агрегации тромбоцитов</p>	<p>Количество тромбоцитов: <math>&gt; 50 \times 10^9/\text{л} - &lt; 150 \times 10^9/\text{л}</math> ИЛИ <math>&gt; 50\%</math> снижение количества тромбоцитов ниже исходного уровня</p>
Результаты лабораторных исследований (кроме тромбоцитопении)	<p>Положительный результат анализа (твердофазный ИФА) на антитела к тромбоцитарному фактору 4 или положительный результат анализа функциональной активности тромбоцитов (например, реакция выделения серотонина)</p>	<p>Д-димер <math>&gt; 4000</math> мкг/л фибриноген-эквивалентных единиц (ФЭЕ)</p>

**Таблица 2.** Предложенная ВОЗ классификация случаев ТТС после вакцинации против COVID-19, основанная на уровнях достоверности доказательств.

Классификация	Уровень 1 (Подтвержденный случай)		Уровень 2 (Вероятный случай)		Уровень 3 (Возможный случай)
	Основной / Второстепенный	Основной	Второстепенный	Основной	Второстепенный
Тромбоз	Основной / Второстепенный	Основной	Второстепенный	Основной	Второстепенный
Тромбоцитопения	Основной / Второстепенный	Основной	Основной	Второстепенный	Второстепенный
Результаты лабораторных исследований (кроме тромбоцитопении)	Основной	Второстепенный	Второстепенный	Второстепенный	Второстепенный / Нет лабораторных результатов

Случаи, по которым исследование не завершено или в отношении которых имеются иные возможные объяснения, до получения более убедительных доказательств следует классифицировать как возможные случаи ТТС. Подробная информация по этим диагностическим критериям, включая методы визуализации, результаты хирургического вмешательства и патологоанатомического исследования, и клинические симптомы ТТС представлены ниже.

На **Рисунке 1** показан обзор схемы постановки клинического диагноза ТТС.



**Рисунок 1:** Алгоритм клинической диагностики синдрома тромбоза с тромбоцитопенией.

Рисунок создан с помощью BioRender.com

## Частота заболеваемости

### Обзор

Эпидемиология ТТС – быстро развивающаяся область, однако интерпретировать поступающие данные следует с осторожностью. На уровень заболеваемости могут влиять характеристики конкретного пациента в каждой конкретной стране и конкретные используемые вакцины. Степень риска развития ТТС может зависеть от возраста, пола или других факторов. На клинический исход случая может влиять и уровень информированности населения – так, пациенты, обратившиеся за помощью раньше, могут получить лечение быстрее, а это в конечном итоге снижает заболеваемость/смертность. В большинстве исследований и официальных отчетов показатель наблюдаемых случаев рассчитан по данным, полученным из спонтанной отчетности, а не по реальным случаям, и здесь можно говорить скорее не о фактическом показателе реальной заболеваемости, а о показателе регистрируемой заболеваемости, который может быть занижен по причине предоставления неполных сведений в отчетности. Кроме того, для общей популяции не установлена эпидемиология нетипичных тромботических событий, например, тромбоза висцеральных вен, и это может затруднять оценку повышенного риска развития таких событий. Должен быть известен точный знаменатель, а именно – количество вакцинированных лиц с разделением по возрастным группам и по полу. Проведенное в восьми странах исследование по анализу фоновых уровней ТТС показало значительное расхождение уровня заболеваемости на популяционном уровне. Это говорит о том, что расчетные данные по отдельно взятой стране или региону следует интерпретировать с осторожностью и учитывать возможность систематической ошибки баз данных, по которым рассчитываются контрольные уровни (33-35).

Для расчета уровня заболеваемости ТТС можно использовать общий кумулятивный коэффициент заболеваемости на 100 000 населения или стандартизированный показатель заболеваемости (СПЗ), также известный как соотношение числа регистрируемых и ожидаемых случаев, который показывает отношение регистрируемого количества случаев среди населения к количеству ожидаемых случаев, исходя из базового уровня заболеваемости, с доверительным интервалом (ДИ) 95% (1-3).

### Заболеваемость ТЦВС в общей популяции и у пациентов с COVID-19

По имеющимся оценкам, заболеваемость ТЦВС в общей популяции составляет от 1,2 до 2,0 случая на 100 000 населения в год (36). В национальном исследовании, которое проводилось в Соединенных Штатах Америки в период с 2006 до 2016 гг., было продемонстрировано, что заболеваемость ТЦВС различается в зависимости от пола (чаще встречается у женщин), возраста (наиболее часто в возрастной группе от 18 до 44 лет) и расы (большей частью у афроамериканцев, в меньшей степени у европейцев и еще реже у азиатов). По имеющимся данным, заболеваемость венозной тромбозомболией у народов Юго-Восточной Азии практически на 70% ниже, чем у европейцев (36).

Тромботические осложнения часто регистрируются у пациентов с активной или тяжелой острой формой респираторного синдрома коронавируса-2 (SARS-CoV-2) в анамнезе (37). Тромбоцитопения (<150 000 тромбоцитов/мкл) регистрируется у приблизительно 15% пациентов с COVID-19 с диагнозом ТЦВС. По оценкам, относительный риск ТЦВС для пациентов с COVID-19 как минимум в 14 раз превышает риск для пациентов без COVID-19. Заболеваемость ТЦВС у пациентов с COVID-19 была проанализирована в рамках проспективного исследования электронных медицинских карт пациентов за период 24 марта 2020 г. – 1 марта 2021 г. 42 случая ТЦВС было зарегистрировано среди 667 551 пациента в группе риска с COVID-19 и 1022 случая ТЦВС – среди 65 796 480 лиц без COVID-19 (частота составила 0,0001 vs. 0,000002, СШ: 41,0; 95% ДИ: 30,1-55,8); при этом уровень смертности был выше в группе с COVID-19 (11,9% vs. 2,8%, ОШ: 4,6; 95% ДИ: 1,3-13,0) (35). Тромбоцитопения также может диагностироваться у пациентов с инфекцией COVID-19, в том числе у пациентов с тромботическими осложнениями, однако в целом она выражена в более легкой форме, чем у пациентов

с ТТС (37). В большинстве случаев ТТС, зарегистрированных на сегодняшний день, наличие активной инфекции SARS-CoV-2 было исключено (1-30).

## Заболееваемость ТЦВС после вакцинации от COVID-19 вакциной на основе нереплицирующегося аденовирусного вектора

В Таблице 1 в Приложении 4 объединены данные исследований по заболееваемости ТТС после вакцинации против COVID-19 вакциной на основе нереплицирующегося аденовирусного вектора по состоянию на 27 мая 2021 г. (18, 39, 41-48). В отчете Европейского агентства лекарственных средств (ЕМА) от 8 апреля 2021 г. представлен анализ случаев, зарегистрированных в государствах-членах Европейской экономической зоны и в Соединенном Королевстве по состоянию на 22 марта 2021 г., выполненный с использованием баз данных Италии (Agenzia Regionale di Sanità, ARS) и Испании (Foundation for the Promotion of Health and Biomedical Research of Valencia Region, FISABIO) в качестве компараторов. В отчете сообщается, что во всем мире соотношение наблюдаемого и ожидаемого уровня заболееваемости составило 7,73 (95% ДИ: 5,3-10,8) на 100 000 населения за 14 дней (7). В популяционном исследовании Дании и Норвегии среди пациентов, получивших первую дозу вакцины ChAdOx-1 в период 9 февраля 2021 г. – 11 марта 2021 г., сообщается о соотношении наблюдаемого и ожидаемого уровней заболееваемости 20,25 (95% ДИ: 8,14-41,73) в течение 28 дней после вакцинации с превышением на 2,5 (95% CI: 0,9-5,2) случая ТЦВС на 100 000 населения. Соотношение наблюдаемого и ожидаемого уровней для венозных тромбозмболических событий составило 1,97 (95% ДИ: 1,5-2,54) с превышением на 11 случаев (95% ДИ: 5,6-17,0) на 100 000 введенных доз (38).

Примечательно, что заболееваемость ТЦВС после вакцинации против COVID-19 с применением вакцины на основе нереплицирующегося аденовирусного вектора пропорционально выше среди женщин (однако это может объясняться фактом вакцинации приоритетных групп, в которых было больше женщин, чем мужчин) и пациентов <60 лет (1, 2). По данным исследования в Германии (18), частота цереброваскулярных событий на 100 000 человеко-лет за один месяц после вакцинации с применением ChAdOx1-S была выше у женщин (29,4; 95% ДИ: 19,8-42,0), чем у мужчин (6,2; 95% ДИ: 1,3-18,0). Средний возраст составил 40 лет, сообщалось о нескольких случаях у пациентов >60 лет. В данном исследовании частота ТЦВС составила 20,52 (95% ДИ: 5,59-52,5) на 100 000 человеко-лет у женщин >60 лет, но не у мужчин >60 лет (18). В отчете ЕМА по оценке сигналов от 8 апреля 2021 г. сообщается о повышенном СПЗ для ТЦВС за 14 дней у пациентов, привитых вакциной от COVID-19 ChAdOx1-S, в сравнении с общей популяцией, особенно у пациентов в возрасте 18-60 лет, у пациентов с тромбоцитопенией и без нее. Связь с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС) или другими эмболическими и тромботическими событиями на рассматриваемый момент времени была неубедительна.

Большинство случаев ТТС продолжают регистрироваться после введения первой дозы вакцины ChAdOx-1, однако имеющихся данных пока недостаточно, чтобы установить, различается ли риск ТТС между первой и второй дозой, поскольку вторых доз вакцины ChAdOx-1 было введено значительно меньше. Вакцина Ad26.COV2-S вводится в виде одной дозы. Первые данные о вакцине Ad26.COV2-S были зарегистрированы в США. Центр по контролю и профилактике заболеваний сообщил о 28 подтвержденных случаях ТТС среди 8 739 657 вакцинированных лиц по состоянию на 12 мая 2021 г., что представляется более редким, чем для вакцины ChAdOx1-S, максимальная заболееваемость ТТС после которой составила 12,4 случая на один миллион доз среди женщин в возрасте 30-39 лет (39). На момент выхода данного временного руководства о случаях ТТС после введения других вакцин от COVID-19 на основе аденовирусного вектора или вакцин от COVID-19 на основе мРНК не сообщалось (40). Важно подчеркнуть, что, несмотря на то что события ТТС регистрировались после вакцинации двумя вакцинами на основе аденовирусного вектора, за другими вакцинами, в основе которых лежит аденовирусный вектор, также следует вести строгий эпиднадзор, поскольку отсутствие случаев ТТС может объясняться пробелами в отчетности в некоторых странах из-за отсутствия отлаженных систем фармаконадзора. Странам рекомендуется рассмотреть возможность осуществления активного эпиднадзора на национальном уровне, дополнительно к системам пассивного эпиднадзора.

## Факторы риска

Основными факторами риска ТТС является возраст (41-48 лет) и тип используемой вакцины от COVID-19 на основе нереплицирующегося аденовирусного вектора; при этом риск, связанный с вакциной ChAdOx1-s, выше, чем для вакцины Ad26.COV2-S (1-30). На сегодняшний день нет доказательств в пользу повышенного риска вакциноассоциированного ТТС или более тяжелого клинического проявления ТТС у пациентов с факторами риска тромботических событий в анамнезе. Частота факторов риска тромботических событий у пациентов с ТТС (приблизительно 30%), судя по всему, не отличается от регистрируемой частоты тромботических факторов риска (37-84%), не связанных с вакцинацией (49-58). Тем не менее следует проанализировать дополнительные причины тромбозов с учетом действующих стандартов лечения, чтобы при необходимости обеспечить правильное лечение пациентов, особенно в случае тромбозов с традиционной локализацией, например, тромбозом глубоких вен (ТГВ) или легочной эмболией (ЛЭ). Список факторов риска тромбозов представлен в [Приложении 1](#).

## Патофизиология

Считается, что этиология ТТС носит иммуноопосредованный характер (59). Присутствие ТФ4-антител, совпадение по времени с вакцинацией, клиническое проявление симптомов и полиорганные тромбозы подтверждают эту гипотезу. Из-за наличия некоторых схожих черт с аутоиммунной гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (аГИТ) считается, что патофизиология ТТС схожа с патофизиологией аГИТ. Поэтому так же, как и в случае аГИТ, ТТС может быть вызван связыванием ТФ4-антител с неизвестным (или пока не описанным) полианионом, что запускает конформационные изменения в ТФ4-антителах и приводит к возникновению нового антигена и, соответственно, к выработке новых IgG-антител к данному новому комплексу полианион-ТФ4-антител (4-6, 10, 59-64). ТФ4-полианион, связанный с ТФ4-антителами, связывается с Fc-гамма рецепторами тромбоцитов и вызывает перекрестное связывание антител, активацию и агрегацию тромбоцитов. Это приводит к истощению тромбоцитов и тромбоцитопении, к выработке микрочастиц и повышению уровня тромбина, что запускает развитие тромбоза (59-69). У ТТС и аГИТ есть характерное клиническое и лабораторное сходство, однако на данный момент нет объяснения нетрадиционной локализации ТТС во внутрисердечных и висцеральных венах. У некоторых зарегистрированных случаев количество тромбоцитов было в норме, но имелся положительный тест на ТФ4-антитела, выходящий за рамки нормы результат теста функциональной активности тромбоцитов или имелись клинические проявления, убедительно указывающие на ТТС при отрицательном тесте на ТФ4-антитела (1-30). Пока еще неизвестно, являются ли случаи без тромбоцитопении вариациями указанного синдрома или они вызваны другой причиной. Отрицательные результаты могут частично объясняться используемой технологией и сроками выполнения лабораторного исследования (69-74).

## Клиническое проявление

Наиболее специфические элементы ТТС – это **отсроченное проявление** после вакцинации и **более тяжелое течение** (1-30). Большинство побочных проявлений и симптомов после вакцинации проявляются в течение первых 72 часов и, как правило, саморазрешаются, тогда как вакциноассоциированный ТТС обычно развивается позже указанных событий. Среднее время начала проявления симптомов после вакцинации составляет от 8 до 9 дней, с диапазоном от 1 до 37 дней. По состоянию на 27 мая 2021 г. только по одному из 21 исследованной серии случаев сообщалось о возникновении события в течение 72 часов после вакцинации (18). Появление симптомов в течение первых 72 часов после вакцинации было описано в 4 из 62 случаев с вакциной ChAdOx-1 в рамках этого исследования (18), в то время как все оставшиеся 165 случаев, о которых известно на сегодняшний день, были зарегистрированы в течение от 3 до 25 дней, а один случай, имевший место после 30-го дня, бы зарегистрирован на 37-й день (1-30). Принимая во внимание длительность периода элиминации антител, можно ожидать появление случаев в течение 30 дней. Поэтому любой случай одновременного тромбоза и тромбоцитопении, выявленный в течение 30 дней после вакцинации вакциной на основе аденовирусного вектора, следует вести как потенциальный случай ТТС, с мониторингом количества тромбоцитов. Случаи, возникающие в промежуток 30-100 день, однако, также требуют пристального мониторинга.

При ТТС тромбоз проявляется в более тяжелой форме, с большей окклюзией и с повышенной частотой сопутствующего внутричерепного кровоизлияния в случае ТЦВС. Уровни смертности (20-25%) в 2-3 раза выше в сравнении с тромботическими событиями невакцированного происхождения, однако причиной этого может быть значительная систематическая ошибка сообщения информации пациентом, и в причинах таких результатов еще следует разобраться. Кроме того, на клинический исход первичных зарегистрированных случаев могло повлиять использование гепариновых антикоагулянтов. Важно отметить, что клинические симптомы тромбозов при ТТС **могут быть схожи** с тромботическими событиями в общей популяции (75-82).

[В Таблице 2 в Приложении 4](#) представлен обзор клинических проявлений тромбозов при ТТС с наиболее распространенной локализацией. Возможные симптомы и признаки должны быть узнаваемыми, однако клиническая оценка не является чувствительной или специфичной, поэтому к пациентам с риском ТТС применяется высокий индекс клинического подозрения. И, поскольку клинические симптомы ТТС неспецифичны и могут быть связаны с другими состояниями, медработникам следует учитывать возможность ТТС у пациентов, получивших вакцину от COVID-19.

### **1. Тромбоз церебральных венозных синусов**

Наиболее часто регистрируемая локализация вакциноассоциированного ТТС – это ТЦВС. Самый распространенный симптом ТЦВС – головная боль (50%), в большинстве случаев тяжелая, и которая, как правило, сопровождается другими симптомами и признаками ([Таблица 2 в Приложении 2, Рисунок 2](#)). По сравнению с ТЦВС невакцированного происхождения вакциноассоциированный ТЦВС проявляется с повышенной частотой внутричерепного кровоизлияния (приблизительно у 40% пациентов) и повышенным уровнем смертности. Уровень смертности по причине ТЦВС у пациентов с COVID-19 аналогичен уровню смертности для вакциноассоциированного ТТС, однако тромбоцитопения встречается реже в случае COVID-19 ассоциированного ТЦВС и, если она возникает, то менее выражена (в интервале от 100 000 до 150 000 тромбоцитов на мкл).

### **2. Тромбоз висцеральных вен**

Второй по распространенности тип ТТС – тромбоз висцеральных вен (ТВВ), в т.ч. портальной, верхней мезентеральной и/или висцеральных вен – регистрируется в приблизительно 30% случаев. Считается, что симптомы ТВВ при вакциноассоциированном ТТС и при ТТС другой этиологии схожи и наиболее частый симптом – боль в животе.

### **3. Тромбоз глубоких вен и легочная эмболия**

ТГВ и ЛЭ описываются в отношении зарегистрированных случаев у пациентов с ТТС после вакцинации вакциной от COVID-19 на основе аденовирусного вектора. Клинические симптомы ТГВ и ЛЭ неспецифичны, эти симптомы могут объясняться как ТГВ или ЛЭ, так и иным альтернативным диагнозом. Поэтому были разработаны и валидированы инструменты клинического прогноза, например шкала Wells для ЛЭ и ТГВ, которые учитывают симптомы и признаки ТГВ/ЛЭ, факторы риска и возможность какого-либо альтернативного диагноза. Пациенты, которые на основании такой шкалы определены как «имеющие вероятность», должны пройти дополнительное обследование с применением визуализирующих методов диагностики для подтверждения или опровержения ТГВ или ЛЭ.

### **4. Полиорганные тромбозы**

Приблизительно у 20-25% пациентов с вакциноассоциированным ТТС регистрируется полиорганный тромбоз, что требует тщательного клинического обследования и соответствующих исследований.

## **Лабораторный диагноз**

### **1. Количество тромбоцитов**

Гемограмма (клинический анализ крови) должна выполняться для всех пациентов. Тромбоцитопения определяется как уровень тромбоцитов <150 000/мкл или состояние, характеризующееся снижением тромбоцитов на 50% в сравнении с исходным анализом, если таковой имеется. В большинстве регистрируемых случаев нижний порог тромбоцитов составлял <50 000 тромбоцитов /мкл, со средним значением около 25 000 тромбоцитов/мкл (83-88).

Лишь для небольшого количества зарегистрированных случаев количество тромбоцитов было в норме, однако эти случаи были положительные на ТФ4-антитела, что не объяснялось другой причиной тромбоза. При количестве тромбоцитов в норме, контрольные гемограммы следует повторять ежедневно, так как пациент может находиться на раннем этапе ТТС. В неоднозначных случаях повышенные значения Д-димера также могут указывать [на ТТС] и может потребоваться дополнительное лабораторное исследование (1-30).

## 2. Мазок периферической крови

Анализ мазка периферической крови необходим для исключения псевдотромбоцитопении, вызываемой агрегацией тромбоцитов. Присутствие шизоцитов (фрагментированных эритроцитов) было зарегистрировано в одном случае ТТС (6).

## 3. Д-димер

Уровень Д-димера, в 4 раза превышающий верхний предел диапазона нормы (то есть обычно >4000 мкг/л ФЭЕ (фибриноген-эквивалентных единиц)), также с большой вероятностью указывает [на ТТС], а значение от 2000 до 4000 мкг/л ФЭЕ может потенциально указывать (3-6) [на ТТС].

## 4. Антитела к тромбоцитарному фактору 4

Присутствие ТФ4-антител в отсутствие терапии гепарином является высокоспецифичным для ТТС (4–6). Однако на чувствительность анализа влияет тип используемой технологии (предпочтительный метод – твердофазный ИФА, поскольку иммунологические методы экспресс-анализа не обладают ни чувствительностью, ни специфичностью, и по возможности они не должны использоваться) и сроки выполнения исследования. Для анализа твердофазного ИФА на ТФ4-антитела забор образца следует выполнить до введения внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), так как ВВИГ может повлиять на результаты.

## 5. Фибриноген

При ТТС концентрация фибриногена обычно возрастает. Однако если концентрация фибриногена крови уменьшается или остается на низком уровне (<1,5 г/л), это следует рассматривать как сигнал ухудшения ТТС.

## 6. Другие параметры коагуляции: протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время

При любой возможности следует проводить анализ протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в рамках дифференциальной диагностики с другими нарушениями коагуляции, например, ДВС.

## 7. Тест на SARS-CoV-2

Тест полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на SARS-CoV-2 на образце носоглоточного мазка следует выполнять для всех пациентов с подозрением на ТТС и с предоставлением результата на момент обращения. Для оценки потенциального SARS-CoV-2 в анамнезе также следует рассматривать тест на антитела в сыворотке крови.

[В Таблице 3 в Приложении 4](#) представлен обзор дифференциального диагноза ТТС с иммунной тромбоцитопенической пурпурой (ТИП), тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) и ДВС на основании результатов лабораторных исследований. У пациентов с исключительно тромбоцитопенией и сохраняющимся отсутствием тромбоза может развиваться поствакцинальная ИТП, а не ТТС. В [Таблице 4 в Приложении 4](#) перечислены другие факторы, которые следует включить в дифференциальную диагностику тромбоза/диссеминированного тромбоза и тромбоцитопении.

## Диагноз на основании изображений визуализации

Визуализирующее исследование и клиническое обследование на предмет тромбоза должно назначаться с учетом симптомов и локализации. В [Таблице 5 в Приложении 4](#) представлен обзор конкретных методов диагностики для подтверждения диагноза тромбоза или тромбоемболии и методов, которые могут играть поддерживающую, но не определяющую роль (89-98).

В [Таблице 6 в Приложении 4](#) представлен обзор типичных и специфических рентгенологических признаков и оптимальные и/или альтернативные методы визуализирующей диагностики, которые могут быть полезными для постановки диагноза ТТС. Концепция оптимального исследования

основана на чувствительности, специфичности и доступности. В случае подозрения на ТЦВС исследования визуализирующей диагностики следует выполнять незамедлительно, и не только для подтверждения/поддержки диагноза, но и для того, чтобы исключить внутричерепные нарушения, которые могут увеличить риск осложнений или потребовать срочного хирургического вмешательства. Такой подход следует рассматривать для пациентов, у которых осмотр глазного дна выявил изменения, для пациентов с изменением сознания, судорогами и другими очаговыми неврологическими симптомами/признаками.

## Клиническое ведение случая

Пациенты с подозрением на ТТС в течение 30 дней после вакцинации должны быть в срочном порядке направлены в кабинет скорой помощи/отделение неотложной помощи больницы для обследования. При ведении пациентов с подозрением на ТТС может быть полезным, насколько это возможно, выполнить многопрофильное обследование с участием клиницистов в области гематологии, неврологии, нейрохирургии, радиологии, интенсивной терапии, терапевтов и врачей отделения неотложной медицинской помощи. Таких пациентов следует госпитализировать и при возможности перевести в специализированную больницу, в которой есть все перечисленные отделения (83, 84, 99-102).

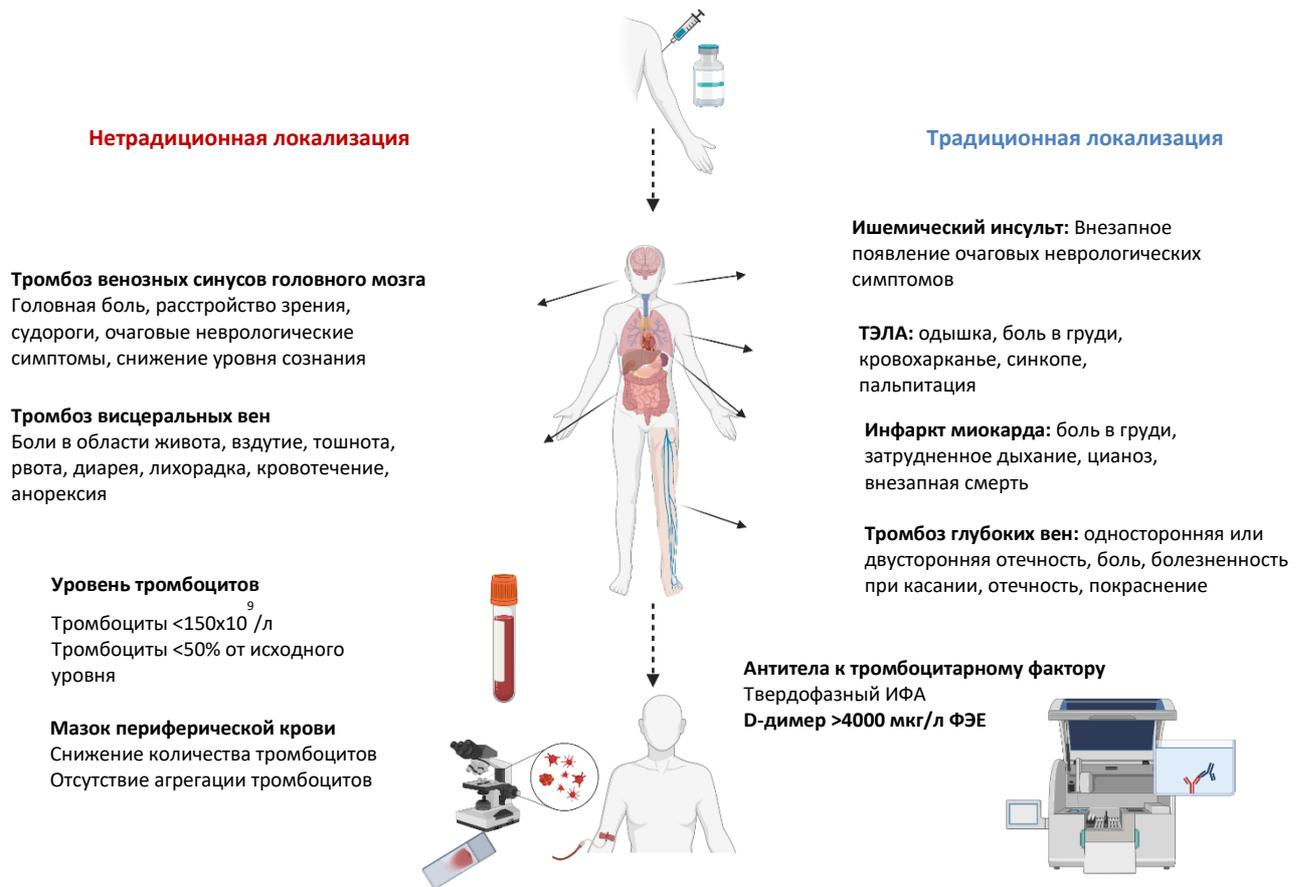
Клиническое обследование пациентов должно включать наличие симптомов и признаков тромбоза. ТЦВС может проявляться в виде головной боли, зрительного нарушения, изменения психического состояния, снижения уровня сознания, очаговых неврологических симптомов и/или рвоты; тромбоз висцеральных вен может проявляться в виде боли в животе, тошноты, диареи/запора, лихорадки, анорексии, боли в спине или желудочно-кишечного кровотечения; тромбоз глубоких вен выражается через отеки нижних конечностей, боль или болезненность при пальпации, покраснение и расширение вен; легочная эмболия может выражаться в одышке, боли в груди, трудности в выполнении физических упражнений, в кровохарканье, синкопе или palpitations; инфаркт миокарда может выражаться через боль в груди или левой руке, затрудненном дыхании или цианозе; и ишемический инсульт может выражаться через внезапное проявление очаговых неврологических симптомов (дополнительная информация представлена в [Таблице 2](#) в Приложении 4). В местах с высокой заболеваемостью и передачей COVID-19 пациентов следует тестировать на COVID-19 и, при возможности, следует проводить офтальмоскопию на предмет отека зрительного нерва. Визуализирующую диагностику следует назначать на основании клинического индекса подозрения и не откладывать на период ожидания результата ПЦР или офтальмоскопии. Различные возможности диагностики, включая оптимальные и альтернативные тесты, описаны в [6](#) Приложении 4. Пациентов следует поместить под наблюдение, так как может иметь место новый эпизод тромбоза; полиорганные тромбозы регистрировались у 20-25% пациентов.

Если венозный или артериальный тромбоз диагностирован или подозревается, и по времени он связан с введением вакцины от COVID-19 на основе аденовирусного вектора, то, как указано выше, пациенту следует назначить проведение лабораторного исследования, включающего как минимум **гемограмму** (развернутый клинический анализ крови) и, при возможности, анализ на Д-димер. Если индекс подозрения ТТС остается высоким у пациента с уровнем тромбоцитов в норме, то **определение уровня тромбоцитов следует выполнять не реже раза в сутки**. Среди возможных дополнительных лабораторных исследований – мазок периферической крови, анализ на Д-димер, уровень фибриногена, дополнительные параметры коагуляции и антитела к ТФ4. Дифференциальная диагностика тромбоза, основанная на результатах лабораторного исследования, описана в [Таблице 3](#) в Приложении 4.

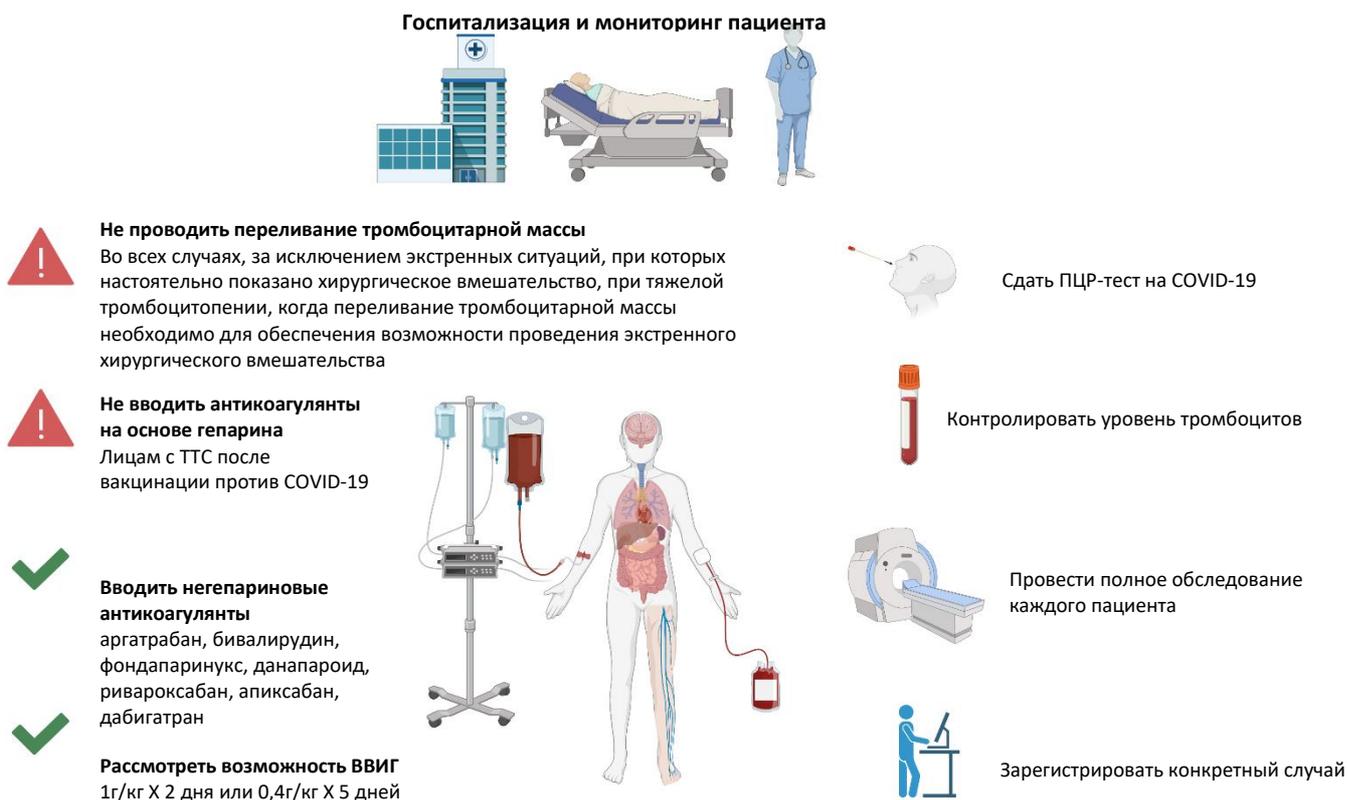
Важно учитывать тот факт, что пациенты с высоким уровнем Д-димера и сохраняющимся низким уровнем тромбоцитов или отклонениями от нормы лабораторных показателей, специфичных для конкретных органов (например, с повышенным уровнем ферментов печени) могут иметь слабовыраженный или малосимптомный тромбоз.

Для вакцинируемых лиц должна быть упрощена процедура сообщения указанных симптомов, например, через «горячую линию», центр вакцинации в больницах и системы отчетности в режиме онлайн.

**На Рисунках 2 и 3** представлен обзор клинического обследования пациентов.



**Рисунок 2:** Клиническое обследование пациентов, у которых имеются клинические симптомы и признаки, позволяющие предположить развитие тромбоза в течение 30 дней после вакцинации от COVID-19 с использованием вакцины на основе аденовирусного вектора.



**Рисунок 3:** Клиническое ведение пациентов с подтвержденным, вероятным или возможным вакциноассоциированным ТТС.

Figure created with BioRender.com

## Рекомендации по лечению

Подробная информация в отношении методов, использованных для оценки доказательств и формулировки представленных рекомендаций, содержится в [Приложении 2](#) и [Приложении 3](#). Подробная информация о данных, использованных для формулировки представленных рекомендаций, содержится в разделе [Краткий обзор результатов](#) и разделе [Таблицы доказательств](#).

**Рекомендация 1:** ВОЗ предлагает не применять гепарин у лиц с ТТС в контексте вакцинации против COVID-19 (это «условная» рекомендация, основанная на доказательствах, уровень которых расценивается как «очень низкий»).

**Рекомендация 2:** ВОЗ рекомендует не проводить переливание тромбоцитарного концентрата у лиц с ТТС в контексте вакцинации против COVID-19 во всех случаях, за исключением экстренных ситуаций, когда показано хирургическое вмешательство, при тяжелой тромбоцитопении и если переливание тромбоцитарного концентрата необходимо для выполнения экстренного хирургического вмешательства (это «настоятельная» рекомендация, основанная на доказательствах, уровень которых расценивается как «очень низкий»).

**ВОЗ рекомендует вводить внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) и/или применять негепариновые антикоагулянты у лиц с ТТС после вакцинации против COVID-19 (это «настоятельная» рекомендация, основанная на доказательствах, уровень которых расценивается как «очень низкий»).**

Подробная информация о процедуре принятия решений на основе доказательств содержится в [Приложении 6](#).

Таблица 7 в Приложении 4 представлены примеры негепариновых антикоагулянтов, доступных на текущий момент, с учетом действующих руководств и национальных рекомендаций по ведению ТТС (103-150). Для известных случаев оценка по шкале GRADE была выполнена на основании доступной информации с указанными вариантами. Для индивидуальных вариантов лечения оценка по шкале GRADE на текущий момент не может быть выполнена ввиду недостаточного количества случаев для каждого варианта лечения. Для вариантов лечения оценка по шкале GRADE станет возможной в будущих версиях данного руководства по мере накопления мирового опыта по ведению случаев ТТС.

ГРР не вынесла никакого решения в отношении терапии стероидами, но отмечает общую практику использования стероидов и вероятность того, что стероиды обычно назначаются в составе комплексной терапии.

## Рекомендации в отношении вакцинации, профилактики и изменения образа жизни для пациентов, выздоровевших после ТТС, и для общей популяции

Не выявлено исследований, которые содержали бы информацию относительно периода после перенесенного вакциноассоциированного ТТС, профилактики и образа жизни.

Важно отметить следующее:

### 1. Вакцинация в будущем

Пациенты с ТТС после вакцины на основе нереплицирующегося аденовирусного вектора не должны получать вторую дозу данной вакцины, чтобы не допустить повторного воздействия антигена, который вызвал данный синдром.

### 2. Возможные лекарственные средства для профилактики тромботических/тромбоцитопенических событий или другие профилактические меры

Несмотря на то, что не проводилось исследований по оценке использования профилактических лекарственных средств у пациентов с поствакцинальным ТТС, есть несколько исследований в отношении долгосрочного использования антитромботических лекарственных средств для профилактики ТТС у пациентов, выздоравливающих от заболевания COVID-19. На текущий момент не имеется указаний или руководств по профилактической терапии, включая профилактическую антикоагулянтную терапию или антиагрегационную терапию у пациентов с другими факторами риска тромбоза.

### 3. Противопоказания в отношении лекарственных средств

Использование гепариновых антикоагулянтов не рекомендуется у пациентов с подозрением на ТТС. Имеющихся доказательств недостаточно для противопоказаний в отношении других лекарственных средств, которые ассоциируются с синдромом иммунной тромбоцитопении.

### 4. Противопоказания в отношении вакцин против COVID-19 на основе аденовирусного вектора

Пациентам с ГИТ в анамнезе или другими серьезными венозными и артериальными тромбозами, сопровождающимися тромбоцитопенией, не следует вводить вакцины против COVID-19 на основе аденовирусного вектора и другие вакцины на основе аденовирусного вектора.

## Справочные материалы

1. European Medicines Agency. 29 March 2021 update. COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca AB. Доступно здесь: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevia-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-29-march-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevia-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-29-march-2021_en.pdf), по состоянию на 22 апреля 2021 г.
2. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. 20 April 2021. Доступно здесь: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>, по состоянию на 30 апреля 2021 г.
3. European Medicines Agency. 14 April 2021 update. COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca AB. Доступно здесь: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevia-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-april-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevia-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-april-2021_en.pdf), по состоянию на 22 апреля 2021 г.

4. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2202-2211.
5. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-2101.
6. Tiede A, Sachs UJ, Czwalinna A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood* 2021: blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
7. European Medicines Agency. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) (Other viral vaccines). Доступно здесь: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant_en.pdf), по состоянию на 30 мая 2021 г.
8. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenziani I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
9. D'Agostino V, Caranci F, Negro A, Piscitelli V, Tuccillo B, Fasano F, et al. A rare case of cerebral venous thrombosis and disseminated intravascular coagulation temporally associated to the COVID-19 vaccine administration. *J Pers Med.* 2021;11(4):285
10. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
11. Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. *J Clin Med.* 2021;10(8):1599.
12. Castelli GP, Pognani C, Sozzi C, Franchini M, Vivona L. Cerebral venous sinus thrombosis associated with thrombocytopenia post-vaccination for COVID-19. *Crit Care.* 2021;25(1):137.
13. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1964-1965.
14. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
15. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, 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):2448-56.
16. Yocum A, Simon EL. Thrombotic thrombocytopenic purpura after Ad26.COV2-S vaccination. *Am J Emerg Med.* 2021:S0735-6757(21)00376-4. doi: 10.1016/j.ajem.2021.05.001.
17. Jamme M, Mosnino E, Hayon J, Franchineau G. Fatal cerebral venous sinus thrombosis after COVID-19 vaccination. *Intensive Care Med.* 2021:1–2. doi: 10.1007/s00134-021-06425-y.
18. Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; в редакции от 13 мая 2021 г.
19. Bjørnstad-Tuveng TH, Rudjord A, Anker P. Fatal cerebral haemorrhage after COVID-19 vaccine. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2021;141. 10.4045/tidsskr.21.0312.
20. Blauenfeldt RA, Kristensen SR, Ernstsens SL, Kristensen CCH, Simonsen CZ, Hvas AM. Thrombocytopenia with acute ischemic stroke and bleeding in a patient newly vaccinated with an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. *J Thromb Haemost.* 2021;19(7):1771-1775.
21. Porres-Aguilar M, Lazo-Langner A, Panduro A, Uribe M. COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: An emerging cause of splanchnic vein thrombosis. *Ann Hepatol.* 2021;23:100356. doi: 10.1016/j.aohep.2021.100356.
22. Hocking J, Chunilal SD, Chen V, Brighton T, Nguyen J, Tan J, et al. The first known ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia in Australia. Preprint. *Med J Austral* Доступно здесь: <https://www.mja.com.au/journal/2021/first-known-chadox1-ncov-19-vaccine-induced-thrombotic-thrombocytopenia-australia>, по состоянию на 17 мая 2021 г.
23. Chatterjee S, Ojha UK, Vardhan B, Tiwari A. Myocardial infarction after COVID-19 vaccination-casual or causal? *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(3):1055–1056.
24. McCrae KR. Thrombotic thrombocytopenia due to SARS-CoV-2 vaccination. *Cleve Clin J Med.* 2021. doi: 10.3949/ccjm.88a.ccc078.
25. Colarossi G, Schnöring H, Trivellas A, Betsch M, Hatam N, Eschweiler J, et al. Prognostic factors for patients with heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review. *Int J Clin Pharm.* 2020;43(3):449-460.
26. Borhani Haghighi A, Edgell RC, Cruz-Flores S, Feen E, Piriyaawat P, Vora N, et al. Mortality of cerebral venous-sinus thrombosis in a large national sample. *Stroke.* 2012 Jan;43(1):262-264.

27. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004 Mar;35(3):664-670.
28. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020;395(10240):1845-1854.
29. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al.; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10249):467-478.
30. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;396(10249):479-488.
31. GRADE Handbook Доступно здесь: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.ged5uqebmir9>, по состоянию на 30 мая 2021.
32. Brighton Collaboration. Interim case definition of thrombosis with thrombocytopenia syndrome. Доступно здесь: <https://brightoncollaboration.us/thrombosis-with-thrombocytopenia-syndrome-interim-case-definition/>, по состоянию на 22 апреля 2021 г.
33. Burn E, Li X, Kotska K, Stewart HM, Reich C, Seager S, et al. Background rates of five thrombosis with thrombocytopenia syndromes of special interest for COVID-19 vaccine safety surveillance: incidence between 2017 and 2019 and patient profiles from 20.6 million people in six European countries. medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.12.21257083>. В редакции от 14 мая, 2021 г.
34. Li X, Ostropelets A, Makadia R, Shaoibi A, Rao G, Sena AG, et al. Characterizing the incidence of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines across eight countries: a multinational network cohort study medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.25.21254315>; в редакции от 17 апреля, 2021 г.
35. Smadja DM, Yue QY, Chocron R, Sanchez O, Lillo-Le Louet A. Vaccination against COVID-19: insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from Vigibase. *Eur Respir J*. 2021:2100956. doi: 10.1183/13993003.00956-2021.
36. Otite FO, Patel S, Sharma R, Khandwala P, Desai D, Latorre JG, et al. Trends in incidence and epidemiologic characteristics of cerebral venous thrombosis in the United States. *Neurology*. 2020 Oct 20;95(16):e2200-e2213.
37. Thakur KT, Tamborska A, Wood GK, McNeill E, Roh D, Akpan IJ, et al. Clinical review of cerebral venous thrombosis in the context of COVID-19 vaccinations: Evaluation, management, and scientific questions. *J Neurol Sci*. 2021;427:117532.
38. Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, Dahl J, Andersen M, Hallas J, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ*. 2021;373:n1114.
39. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Доступно здесь: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, по состоянию на 30 мая 2021 г.
40. Pawlowski C, Rincon-Hekking J, Awasthi S, Pandey V, Lenehan P, Venkatakrishnan AJ, et al. Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is not significantly linked to COVID-19 vaccines or non-COVID vaccines in a large multi-state US health system. medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.20.21255806>. В редакции от 23 апреля, 2021 г.
41. Spanish Agency of Medicine and Healthcare products. Pharmacovigilance report, published on 9 April 2021. Доступно здесь: <https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/boletines-de-la-aemps/boletin-mensual-de-farmacovigilancia/>, по состоянию на 22 апреля 2021 г.
42. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting. Updated 27 May 2021. Доступно здесь: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting#contents>, по состоянию на 30 мая 2021 г.
43. Chan ВТВ, Bobos P, Odutayo A, Pai M. Meta-analysis of risk of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia following ChAdOx1-S recombinant vaccine. medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.04.21256613>. В редакции от 8 мая 2021 г.
44. Shay DK, Gee J, Su JR, Myers TR, Marquez P, Liu R, et al. Safety Monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine - United States, March-April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(18):680-684.
45. MacNeil JR, Su JR, Broder KR, Guh AY, Gargano JW, Wallace M, et al. Updated recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 vaccine

after reports of thrombosis with thrombocytopenia syndrome among vaccine recipients - United States, April 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(17):651-656.

46. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers) emergency use authorization (EUA) of the JANSSEN COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). Доступно здесь: <https://www.fda.gov/media/146304/download>, по состоянию на 15 мая 2021 г.
47. Australian Government, Department of Health. ATAGI update following weekly COVID-19 meeting – 23 June 2021. Доступно здесь: <https://www.health.gov.au/news/atagi-update-following-weekly-covid-19-meeting-23-june-2021>, по состоянию на 2 июля 2021 г.
48. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Coronavirus vaccine – summary of yellow card reporting. First published on 5 February 2021, Updated on 10 June 2021. Доступно здесь: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/992984/20210610\\_Coronavirus\\_vaccine\\_-\\_summary\\_of\\_Yellow\\_Card\\_reporting.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/992984/20210610_Coronavirus_vaccine_-_summary_of_Yellow_Card_reporting.pdf), по состоянию на 16 июня 2021 г).
49. Valeriani E, Riva N, Di Nisio M, Ageno W. Splanchnic vein thrombosis: current perspectives. Vasc Health Risk Manag. 2019;15:449-461.
50. Qi X, De Stefano V, Senzolo M, Xu H, Mancuso A. Splanchnic vein thrombosis: etiology, diagnosis, and treatment. Gastroenterol Res Pract. 2015;2015:506136.
51. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med. 2001;344(17):1286-1292.
52. De Stefano V, Qi X, Betti S, Rossi E. Splanchnic vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms: molecular-driven diagnosis and long-term treatment. Thromb Haemost. 2016;115(2):240-249.
53. Ramrakhiani N, Sharma DK, Dubey R, Gupta P, Sharma A, Sharma KK. Clinical profile, risk factors and outcomes in patients with cerebral venous sinus thrombosis: a study from Western India. J Assoc Physicians India. 2019;67(9):49-53.
54. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke. 2004;35(3):664-670.
55. Kalita J, Misra UK, Singh RK. Do the risk factors determine the severity and outcome of cerebral venous sinus thrombosis? Transl Stroke Res. 2018;9(6):575-581.
56. Pan L, Ding J, Ya J, Zhou D, Hu Y, Fan C, et al. Risk factors and predictors of outcomes in 243 Chinese patients with cerebral venous sinus thrombosis: A retrospective analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2019;183:105384.
57. McBane RD 2nd, Tafur A, Wysokinski WE. Acquired and congenital risk factors associated with cerebral venous sinus thrombosis. Thromb Res. 2010;126(2):81-87.
58. Saadatnia M, Fatehi F, Basiri K, Mousavi SA, Mehr GK. Cerebral venous sinus thrombosis risk factors. Int J Stroke. 2009;4(2):111-123.
59. Greinacher A, Selleng K, Wesche J, Handtke S, Palankar R, Aurich K, et al. Towards understanding ChAdOx1 nCov-19 vaccine immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). Preprint. Research Square. 10.21203/rs.3.rs-440461/v1. В редакции от 20 апреля 2021 г.
60. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2015;373(19):1883-1884.
61. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Haemost. 2017;15(11):2099-2114.
62. Hofherr SE, Mok H, Gushiken FC, Lopez JA, Barry MA. Polyethylene glycol modification of adenovirus reduces platelet activation, endothelial cell activation, and thrombocytopenia. Hum Gene Ther. 2007;18(9):837-838.
63. Cichon G, Schmidt HH, Benhidjeb T, Löser P, Ziemer S, Haas R, et al. Intravenous administration of recombinant adenoviruses causes thrombocytopenia, anemia and erythroblastosis in rabbits. J Gene Med. 1999;1(5):360-371.
64. Schnell MA, Zhang Y, Tazelaar J, Gao GP, Yu QC, Qian R, et al. Activation of innate immunity in nonhuman primates following intraportal administration of adenoviral vectors. Mol Ther. 2001;3(5 Pt 1):708-722.
65. Wolins N, Lozier J, Eggerman TL, Jones E, Aguilar-Córdova E, Vostal JG. Intravenous administration of replication-incompetent adenovirus to rhesus monkeys induces thrombocytopenia by increasing in vivo platelet clearance. Br J Haematol. 2003;123(5):903-905.
66. Varnavski AN, Calcedo R, Bove M, Gao G, Wilson JM. Evaluation of toxicity from high-dose systemic administration of recombinant adenovirus vector in vector-naive and pre-immunized mice. Gene Ther. 2005;12(5):427-436.
67. AbdelMassih A, Hozaien R, El Shershaby M, Kamel A, Ismail HA, Fouda R. Is the heparin-induced thrombocytopenia-like syndrome associated with ChAdOx vaccine related to the vaccine itself or to an autoimmune reaction to severe acute respiratory syndrome 2 coronavirus: insights and implications from previous reports in infected cases? New Microbes New Infect. 2021;41:100884.

68. Smith CW, Kardeby C, Di Y, Lowe GC, Lester WA, Watson SP. Platelet activation by vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) patient serum is blocked by COX, P2Y<sub>12</sub> and kinase inhibitors. medRxiv. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.24.21255655>. В редакции от 27 апреля 2021 г.
69. Kadkhoda K. Post-adenoviral-based COVID-19 vaccines thrombosis: A proposed mechanism. *J Thromb Haemost.* 2021;19(7):1831-1832.
70. Parums DV. Editorial: SARS-CoV-2 mRNA Vaccines and the possible mechanism of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Med Sci Monit.* 2021;27:e932899.
71. von Hundelshausen P, Lorenz R, Siess W, Weber C. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): targeting pathomechanisms with bruton tyrosine kinase inhibitors. *Thromb Haemost.* 2021. doi: 10.1055/a-1481-3039.
72. Xie C, Vincent L, Chadwick A, Peschl H. COVID-19 vaccine induced prothrombotic immune thrombocytopenia. *Eur Heart J.* 2021;ehab237. doi: 10.1093/eurheartj/ehab237.
73. Elalamy I, Gerotziafas G, Alamowitch S, Laroche JP, van Dreden P, Ageno W, et al. SARS-CoV-2 vaccine and thrombosis: an expert consensus on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2021. doi: 10.1055/a-1499-0119.
74. Mattioli AV, Bonetti L, Zennaro M, Ambrosio G, Mattioli G. Heparin/PF4 antibodies formation after heparin treatment: temporal aspects and long-term follow-up. *Am Heart J.* 2009;157(3):589-595.
75. Kiliç T, Akakin A. Anatomy of cerebral veins and sinuses. *Front Neurol Neurosci.* 2008;23:4-15.
76. Singh RJ, Saini J, Varadharajan S, Kulkarni GB, Veerendrakumar M. Headache in cerebral venous sinus thrombosis revisited: Exploring the role of vascular congestion and cortical vein thrombosis. *Cephalalgia.* 2018;38(3):503-510.
77. Wasay M, Kojan S, Dai AI, Bobustuc G, Sheikh Z. Headache in cerebral venous thrombosis: incidence, pattern and location in 200 consecutive patients. *J Headache Pain* 2010;11(2):137-139.
78. García-Azorín D, Monje MHG, González-García N, Guerrero ÁL, Porta-Etessam J. Presence of red flags in patients with cerebral venous sinus thrombosis admitted to the emergency department because of headache: A STROBE compliant cohort-study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(29):e20900.
79. Mehta A, Danesh J, Kuruvilla D. Cerebral venous thrombosis headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23(7):47.
80. Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(9):555-565.
81. Bayas A, Menacher M, Christ M, Behrens L, Rank A, Naumann M. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Lancet.* 2021;397(10285):e11. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00872-2.
82. Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost.* 2005;94(1):132-5.
83. Avendaño-Solá C, Cámara R, Castellanos M, Ezpeleta D, García-Azorín D, Martínez CI, et al. Diagnostic and treatment recommendations from the FACME ad-hoc expert working group on the management of cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19 vaccination. *Neurologia.* 2021 doi: 10.1016/j.nrl.2021.05.001.
84. Thakur KT, Tamborska A, Wood GK, McNeill E, Roh D, Akpan IJ. Clinical review of cerebral venous thrombosis in the context of COVID-19 vaccinations: Evaluation, management, and scientific questions. *J Neurol Sci.* 2021;427:117532. doi: 10.1016/j.jns.2021.117532.
85. Sørvoll IH, Horvei KD, Ernsten SL, Lægreid IJ, Lund S, Grønli RH, et al. An observational study to identify the prevalence of thrombocytopenia and anti-PF4/polyanion antibodies in Norwegian health care workers after COVID-19 vaccination. *J Thromb Haemost.* 2021;19(7):1813-1818.
86. Nazy I, Sachs UJ, Arnold DM, McKenzie SE, 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.
87. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, et al. Diagnosis and management of vaccine-related thrombosis following AstraZeneca COVID-19 vaccination: guidance statement from the GTH. *Hamostaseologie.* 2021;41(3):184-189.
88. 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. doi: 10.1111/jth.15362.
89. Linn J, Pfefferkorn T, Ivanicova K, Müller-Schunk S, Hartz S, Wiesmann M, et al. Noncontrast CT in deep cerebral venous thrombosis and sinus thrombosis: comparison of its diagnostic value for both entities. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(4):728-735.
90. Buyck PJ, Zuurbier SM, Garcia-Esperon C, Barboza MA, Costa P, Escudero I, et al. Diagnostic accuracy of noncontrast CT imaging markers in cerebral venous thrombosis. *Neurology.* 2019;92(8):e841-e851.

91. Bonatti M, Valletta R, Lombardo F, Zamboni GA, Turri E, Avesani G, et al. Accuracy of unenhanced CT in the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis. *Radiol Med.* 2021;126(3):399-404.
92. Tayyebi S, Akhavan R, Shams M, Salehi M, Farrokh D, Yousefi F, et al. Diagnostic value of non-contrast brain computed tomography in the evaluation of acute cerebral venous thrombosis. *Sci Rep.* 2020;10(1):883.
93. Xu W, Gao L, Li T, Ramdoyal ND, Zhang J, Shao A. The performance of CT versus MRI in the differential diagnosis of cerebral venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2018;118(6):1067-1077.
94. Gao L, Xu W, Li T, Yu X, Cao S, Xu H, et al. Accuracy of magnetic resonance venography in diagnosing cerebral venous sinus thrombosis. *Thromb Res.* 2018;167:64-73.
95. Sato T, Terasawa Y, Mitsumura H, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, et al. Venous stasis and cerebrovascular complications in cerebral venous sinus thrombosis. *Eur Neurol.* 2017;78(3-4):154-160.
96. Weimar C. Diagnosis and treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(1):417.
97. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral venous thrombosis: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(10):74.
98. Ciccone A, Zanotti B; working group on cerebral venous thrombosis after COVID-19 vaccination. The importance of recognizing cerebral venous thrombosis following anti-COVID-19 vaccination. *Eur J Intern Med.* 2021;89:115-117.
99. British Society of Haematology. Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focused on syndrome of Thrombosis and Thrombocytopenia occurring after coronavirus vaccination. Updated guidance on management. Version 1.7. Доступно здесь: <https://b-s-h.org.uk/media/19590/guidance-version-17-on-mngmt-of-vitt-20210420.pdf>, по состоянию на 23 апреля 2021 г.
100. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de I. Orientações para identificação investigação e manejo da síndrome de trombose e trombocitopenia (TTS) no contexto da vacinação contra o COVID-19 no Brasil. 2021. Доступно здесь: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/j33vc>, по состоянию на 30 мая 2021 г.
101. Franchini M, Liembruno GM, Pezzo M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. *Eur J Haematol.* 2021. doi: 10.1111/ejh.13665.
102. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(22):3360-3392.
103. George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COV2.S vaccination. *Am J Hematol.* 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
104. Thaler J, Ay C, Gleixner KV, Hauswirth AW, Cacioppo F, Grafeneder J, et al. Successful treatment of vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT). *J Thromb Haemost* 2021. doi: 10.1111/jth.15346.
105. Einhäupl K, Stam J, Boussier MG, De Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol.* 2010;17(10):1229-1235.
106. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42(4):1158-1192.
107. Ferro JM, Boussier MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - Endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur Stroke J.* 2017;2(3):195-221.
108. Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet.* 1991;338(8767):597-600.
109. Mehraein S, Schmidtke K, Villringer A, Valdueza JM, Masuhr F. Heparin treatment in cerebral sinus and venous thrombosis: patients at risk of fatal outcome. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(1-2):17-21.
110. Busch MA, Hoffmann O, Einhäupl KM, Masuhr F. Outcome of heparin-treated patients with acute cerebral venous sinus thrombosis: influence of the temporal pattern of intracerebral haemorrhage. *Eur J Neurol.* 2016;23(9):1387-1392.
111. Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Boussier MG, Stam J, et al. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 2010;41(11):2575-2580.
112. Misra UK, Kalita J, Chandra S, Kumar B, Bansal V. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol.* 2012;19(7):1030-1036.
113. Afshari D, Moradian N, Nasiri F, Razazian N, Bostani A, Sariaslani P. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in the treatment of cerebral venous sinus thrombosis. *Neurosciences (Riyadh).* 2015;20(4):357-361.
114. Qureshi A, Perera A. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the management of cerebral venous thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond).* 2017;17:22-26.

115. Furie KL, Cushman M, Elkind MSV, Lyden PD, Saposnik G; American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. Diagnosis and management of cerebral venous sinus thrombosis with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Stroke*. 2021;52(7):2478-2482.
116. Matthai WH Jr, Hursting MJ, Lewis BE, Kelton JG. Argatroban anticoagulation in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2005;116(2):121-126.
117. Colarossi G, Maffulli N, Trivellas A, Schnöring H, Hatam N, Tingart M, et al. Superior outcomes with Argatroban for heparin-induced thrombocytopenia: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Clin Pharm*. 2021 doi: 10.1007/s11096-021-01260-z.
118. Gleichgerrcht E, Lim MY, Turan TN. Cerebral venous sinus thrombosis due to low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia. *Neurologist*. 2017;22(6):241-244.
119. Barreto AD, Alexandrov AV, Lyden P, Lee J, Martin-Schild S, Shen L, et al. The argatroban and tissue-type plasminogen activator stroke study: final results of a pilot safety study. *Stroke*. 2012;43(3):770-775.
120. Barreto AD, Ford GA, Shen L, Pedroza C, Tyson J, Cai C, et al.; ARTSS-2 Investigators. Randomized, multicenter Trial of ARTSS-2 (Argatroban With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke). *Stroke*. 2017;48(6):1608-1616.
121. Berekashvili K, Soomro J, Shen L, Misra V, Chen PR, Blackburn S, et al. Safety and feasibility of argatroban, recombinant tissue plasminogen activator, and intra-arterial therapy in stroke (ARTSS-IA Study). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(12):3647-3651.
122. Hwang SR, Wang Y, Weil EL, Padmanabhan A, Warkentin TE, Pruthi RK. Cerebral venous sinus thrombosis associated with spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome after total knee arthroplasty. *Platelets*. 2020;1-5. doi: 10.1080/09537104.2020.1828574.
123. Sun Z, Lan X, Li S, Zhao H, Tang Z, Xi Y. Comparisons of argatroban to lepirudin and bivalirudin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol*. 2017;106(4):476-483.
124. Thorsteinsson GS, Magnusson M, Hallberg LM, Wahlgren NG, Lindgren F, Malmberg P, et al. Cerebral venous thrombosis and heparin-induced thrombocytopenia in an 18-year old male with severe ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(28):4576-4579.
125. Kuo KH, Kovacs MJ. Fondaparinux: a potential new therapy for HIT. *Hematology*. 2005;10(4):271-275.
126. Shankar Iyer R, Tcr R, Akhtar S, Muthukalathi K, Kumar P, Muthukumar K. Is it safe to treat cerebral venous thrombosis with oral rivaroxaban without heparin? A preliminary study from 20 patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;175:108-111.
127. Fayyaz M, Abbas F, Kashif T. The role of warfarin and rivaroxaban in the treatment of cerebral venous thrombosis. *Cureus*. 2019;11(5):e4589.
128. Maqsood M, Imran Hasan Khan M, Yameen M, Aziz Ahmed K, Hussain N, Hussain S. Use of oral rivaroxaban in cerebral venous thrombosis. *J Drug Assess*. 2020;10(1):1-6.
129. Connor P, Sánchez van Kammen M, Lensing AWA, Chalmers E, Kállay K, Hege K, et al. Safety and efficacy of rivaroxaban in pediatric cerebral venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVT). *Blood Adv*. 2020;4(24):6250-6258.
130. Fatima M, Asghar MS, Abbas S, Iltaf S, Ali A. An observational study to evaluate the effectiveness of rivaroxaban in the management of cerebral venous sinus thrombosis. *Cureus* 2021;13(3):e13663.
131. Esmaeili S, Abolmaali M, Aarabi S, Motamed MR, Chaibakhsh S, Joghataei MT, et al. Rivaroxaban for the treatment of cerebral venous thrombosis. *BMC Neurol*. 2021;21(1):73.
132. Covut F, Kewan T, Perez O, Flores M, Haddad A, Daw H. Apixaban and rivaroxaban in patients with cerebral venous thrombosis. *Thromb Res*. 2019;173:77-78.
133. Rao SK, Ibrahim M, Hanni CM, Suchdev K, Parker D, Rajamani K, et al. Apixaban for the treatment of cerebral venous thrombosis: A case series. *J Neurol Sci*. 2017;381:318-320.
134. Li H, Yao M, Liao S, Chen J, Yu J. Comparison of novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with cerebral venous sinus thrombosis on efficacy and safety: A systematic review. *Front Neurol*. 2020;11:597623.
135. Bose G, Graveline J, Yogendrakumar V, Shorr R, Fergusson DA, Le Gal G, et al. Direct oral anticoagulants in treatment of cerebral venous thrombosis: a systematic review. *BMJ Open*. 2021;11(2):e040212.
136. Riva N, Ageno W. Direct oral anticoagulants for unusual-site venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(2):265-277.
137. Riva N, Carrier M, Gatt A, Ageno W. Anticoagulation in splanchnic and cerebral vein thrombosis: An international vignette-based survey. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(7):1192-1202.
138. Stam J, Majoie CB, van Delden OM, van Lienden KP, Reekers JA. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke*. 2008;39(5):1487-1490.
139. Salottolo K, Wagner J, Frei DF, Loy D, Bellon RJ, McCarthy K, et al. Epidemiology, endovascular treatment, and prognosis of cerebral venous thrombosis: US center study of 152 patients. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):e005480.

140. Liao CH, Liao NC, Chen WH, Chen HC, Shen CC, Yang SF, et al. Endovascular mechanical thrombectomy and on-site chemical thrombolysis for severe cerebral venous sinus thrombosis. *Sci Rep.* 2020;10(1):4937.
141. Keller E, Pangalu A, Fandino J, Könü D, Yonekawa Y. Decompressive craniectomy in severe cerebral venous and dural sinus thrombosis. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;94:177-183.
142. Riva N, Ageno W. Cerebral and splanchnic vein thrombosis: advances, challenges, and unanswered questions. *J Clin Med.* 2020;9(3):743.
143. Karnam A, Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV, Bayry J. Vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT): Consider IVIG batch in the treatment. *J Thromb Haemost.* 2021;19(7):1838-1839.
144. Aryal MR, Gosain R, Donato A, Katel A, Chakradhar R, Dhital R, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin use in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2020;31(5):287-292.
145. Dougherty JA, Yarsley RL. Intravenous immune globulin (IVIG) for treatment of autoimmune heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 2021;55(2):198-215.
146. Onuoha C, Barton KD, Wong ECC, Raval JS, Rollins-Raval MA, Ipe TS, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immune globulin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review. *Transfusion.* 2020;60(11):2714-2736.
147. Guetl K, Gary T, Raggam RB, Schmid J, Wölfler A, Brodmann M. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia treated with immunoglobulin and argatroban. *Lancet.* 2021;397(10293):e19.
148. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kwasny H, Luz M. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood.* 2000;96(3):846-851.
149. Treschan TA, Schaefer MS, Geib J, Bahlmann A, Brezina T, Werner P, et al. Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients (ALicia): a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2014;18(5):588.
150. Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE, Smith JW, Pannu T, Shrum JM, et al. Adjunct immune globulin for vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2107051.

## Выражение признательности

### Члены группы по разработке рекомендаций (ГРР)

- 1 Ayeesha Kamal – доцент, невролог, Программа по борьбе с инсультами, Университет Ага Хана, Карачи, Пакистан.
- 2 Claudia Patricia Vaca Gonzalez – профессор фармакологии, Национальный университет Колумбии, Каррера, Колумбия.
- 3 Dale Nordenberg, Брайтонское сотрудничество\* – врач, специализирующийся на ГИТ, Бронкс, Нью-Йорк Соединенные Штаты Америки.
- 4 Doris Oberle – Научный сотрудник, Институт Пауля Эрлиха, Ланген, Германия.
- 5 Dure Samin Akram – педиатр, Программа санитарного просвещения и грамотности в вопросах здоровья (HELP), Карачи, Пакистан, вице-председатель ГККБВ.
- 6 Georgy Genov – Руководитель отдела по фармаконадзору, Европейское агентство лекарственных средств, Нидерланды.
- 7 Nuyen Tran – Профессор и директор, Центр по лечению гемофилии и клинического тромбоза им. Рональда Сауэрс, Мельбурн, Австралия.
- 8 Imo J. Akpan – Гематолог/ клинический доцент медицины, Ирвингский медицинский центр Колумбийского университета, Нью-Йорк, Соединенные Штаты Америки.
- 9 Julio Resendiz – консультирующий нейрохирург, отделение нейрохирургии HUS Neurocenter, Университет Хельсинки, Хельсинки, Финляндия.
- 10 Kameshwar Prasad\*\* – бывший председатель отделения неврологии и директор клинической эпидемиологии, Всеиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия.
- 11 Kim Mulholland – профессор по вопросам детского здоровья, Детский научно-исследовательский институт Мердок, Мельбурн, Австралия
- 12 Kiran Thakur – невролог, Ирвингский медицинский центр Колумбийского университета/ Пресвитерианская клиника Нью-Йорка, Нью-Йорк, Соединенные Штаты Америки.
- 13 N.K Arora – генеральный директор, Международная сеть клинической эпидемиологии, INCLEN, Нью-Дели, Индия.
- 14 Prasanna Kumar – профессор патологии, Институт ПСЖ медицинских наук и исследований, Коимбатур, Индия.
- 15 Riitta Lassila – директор отдела по вопросам нарушения коагуляции, профессор гемостазиологии, Университетская клиника Хельсинки, Хельсинки, Финляндия.
- 16 Tom Solomon – председатель по вопросам неврологии и директор национального института по исследованиям в вопросах здоровья, отдела исследований в вопросах охраны здоровья, Национальный институт исследований в области новых и зоонозных инфекций (NIHR) в Университете Ливерпуля, Ливерпуль, Соединенное Королевство.
- 17 Ushma Mehta – старший исследователь, Центр эпидемиологии и исследования инфекционных заболеваний, Школа общественного здоровья и семейной медицины, Университет Кейптауна, провинция Западный Кейп, ЮАР.
- 18 Viola Macolic Sarinic – руководитель научного комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора (PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам, Амстердам, Нидерланды.

\* ВОЗ с благодарностью признает исключительный вклад Dale Nordenberg (Брайтонское сотрудничество) в разработке данной классификации.

\*\* Д-р Kameshwar Prasad стал инициатором разработки предложенной ВОЗ классификации ТТС на основании степени достоверности доказательств.

## **Члены секретариата ВОЗ в штаб-квартире ВОЗ. Все базируются в Женеве, Швейцария**

- 1 Adwoa Bentsi Enchill – иммунизация, вакцины и биологические препараты (ИББ)
- 2 Annick Janin – вопросы регулирования и преквалификации (RPQ)
- 3 Janet Victoria Diaz – повышение уровня готовности стран (CRS)
- 4 Jesus Lopez Alcalde – научные исследования (SCI)
- 5 Kavita Kothari – контроль качества норм и стандартов (QNS)
- 6 Lisa Askie - контроль качества норм и стандартов (QNS)
- 7 Lucy Turner - контроль качества норм и стандартов (QNS)
- 8 Madhava Ram Balakrishnan - вопросы регулирования и преквалификации (RPQ)
- 9 Monica Ballesteros Silva - контроль качества норм и стандартов (QNS)
- 10 Nicoline Schiess - вопросы психического здоровья и злоупотребления психоактивными веществами (MSD)
- 11 Penny Ward – вопросы регулирования и преквалификации (RPQ)
- 12 Shanthi Pal - вопросы регулирования и преквалификации (RPQ)
- 13 Tarun Dua – вопросы психического здоровья и злоупотребления психоактивными веществами (MSD)
- 14 Taskeen Khan – неинфекционные заболевания (НИЗ)

**Ведущий эксперт:** David Garcia Azorin – невролог, больница университетской клиники Вальядолида, Валладолид, Испания.

**Методолог по разработке руководства:** Nandi Siegfried – главный научный специалист, доцент Медицинского исследовательского совета ЮАР, Факультет наук о здоровье, Университет Кейптауна, Кейптаун, ЮАР.

Мы отмечаем вклад Charway-Felli, (Военный госпиталь, Аккра, Республика Гана), Houda Sefiani (Centre Antipoison et de Pharmacovigilance, Марокко), Alla Guekht (Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация), Ricardo Allegri (Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea (FLENI), Аргентина), Fan Ke Hoo (Департамент медицины внутренних болезней, Факультет медицины и наук о здоровье, Университет Путра Малайзия, Серданг, Малайзия) в качестве внешних рецензентов предфинальной версии проекта документа по руководящим принципам диагностики и ведения случаев ТТС.

## Приложения

### Приложение 1: Факторы риска развития тромбоза

В общей популяции известны следующие основные факторы риска развития венозного тромбоза:

- наследственные патологии гемостаза (мутация генов Лейденского фактора и протромбина (G2021A), дефицит антитромбина, дефицит протеина S, дефицит протеина C);
- беременность/послеродовой период;
- гормональная терапия или прием контрацептивов;
- ожирение;
- рак;
- миелопролиферативные заболевания;
- отсутствие мобильности;
- дегидратация;
- курение;
- инфекции;
- воспалительные или иммуноопосредованные состояния (воспалительное заболевание кишечника, болезнь Бехчета, болезнь щитовидной железы, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, нефротический синдром, саркоидоз, пароксизмальная ночная гемоглобинурия);
- катетеризация яремной вены;
- травма;
- тяжелая анемия;
- недавнее нейрохирургическое вмешательство;
- послеоперационное состояние.

Главный риск развития тромбоза висцеральных вен – хроническая печеночная недостаточность; другие факторы риска – это миелопролиферативные заболевания, рак, химиотерапия, жировая инфильтрация печени, диабет и глютеновая болезнь. Пациенты с COVID-19 подвержены повышенному риску тромботических событий, включая ТЦВС, однако в большинстве зарегистрированных случаев отсутствовали маркеры активной или недавно перенесенной инфекции COVID-19.

## Приложение 2: ПВСИ 1: подготовка и принятие решений на основе доказательств

### Результаты оперативного обзора опубликованных литературных данных

В ходе проведенного обзора литературных источников были выявлены восемь исследований [7 серий случаев и 1 отчет о случае], которые стали источником достоверных данных по клиническому исходу «выздоровление»; в исследованиях участвовали 127 пациентов, 45 из которых получили терапию гепарином (5, 6, 10, 11, 14, 15, 18, 39). На момент публикации отдельных исследований 68/127 (53,5%) пациентов выздоровели. Частота выздоровления пациентов, получавших терапию гепарином, составила 7/14 (50%), по данным 4-х исследований с участием 14 пациентов (5, 6, 10, 11).

В девяти исследованиях [7 серий случаев и 2 отчета о случае] были получены достоверные данные в отношении уровня смертности. В исследованиях участвовали 128 пациентов, 46 из которых получили терапию гепарином (5, 6, 10, 11, 13, 14, 18, 39). Общий уровень смертности составил 30/128 (23,4%). Уровень смертности у пациентов, получавших терапию гепарином, составил 6/32 (18,7%), по данным 5-ти исследований с участием 32 пациентов (5, 10, 11, 14, 15).

В восьми исследованиях [6 серий случаев и 2 отчета о случае] были получены достоверные данные в отношении кровоизлияний. В исследованиях участвовали 67 пациентов, 34 из которых получили терапию гепарином (5, 6, 10, 11, 13-15, 39). Общий уровень внутрисерепных кровоизлияний составил 27/67 (40,3%). Уровень внутрисерепных кровоизлияний у пациентов, получавших терапию гепарином, составил 7/21 (33,3%), по данным 6-ти исследований (5, 6, 10, 11, 13, 14).

Уровень достоверности исследуемых доказательств по исходам «выздоровление», «смертность» и «кровоизлияние» был определен как «очень низкий».

### Достоверность доказательств

Все указанные исследования были обсервационными – серии случаев или отчеты о случаях. Было девять исследований с достоверными данными по клиническому исходу «смертность» и по восемь исследований с достоверными данными по клиническому исходу «кровоизлияние» и «выздоровление». Было 127 пациентов с исходом «выздоровление», 128 – «смертность» и 67 – «кровоизлияние». Из общего количества пациентов, получивших конкретную терапию, у 14 был исход «выздоровление», у 32 – «смертность» и у 21 – «кровоизлияние». Риск систематической ошибки был определен как «очень серьезный» с возможной ошибкой отбора, поскольку весьма вероятно, что летальные случаи быстрее (в течение 5-8 дней) публикуются как отчеты о случаях. Не все вмешивающиеся факторы, влияющие на прогноз (возраст, время с момента появления симптомов и до начала лечения, сопутствующая терапия, полиорганные тромбозы), были проанализированы, а по многим случаям период контроля динамики не был завершен. Степень несогласованности результатов различных исследований была определена как «серьезная», так как во многих исследованиях не указывалась дозировка препаратов и различалась продолжительность контроля динамики и используемые протоколы контроля динамики. Неточность определения размера эффекта была определена как «очень серьезная», поскольку количество пациентов, включенных в исследования, было меньше того количества пациентов, которое требуется для надлежащего выполнения одного исследования в соответствии с расчетом размера выборки. Кроме того, имелось серьезное подозрение в отношении систематической ошибки, связанной с погрешностью отбора публикаций.

### Соотношение пользы и вреда

В связи с ограниченностью имеющихся доказательств [Группа по разработке рекомендаций](#) (ГРР) согласилась с уровнем достоверности доказательств, определенным как «очень низкий». При оценке соотношения пользы и вреда члены ГРР обсуждали тот факт, что при гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ), которая имеет схожее с ТТС проявление, гепариновые антикоагулянты могут нести больше вреда, чем пользы, а, учитывая патофизиологию ТТС, гепарин может быть вреден и при ТТС. Эксперты ГРР единогласно заключили, что необходимы дополнительные и более качественные данные, при этом некоторые члены ГРР отметили, что гепарин может быть вредным и польза гепарина при ТТС не была продемонстрирована.

### Ценности и предпочтения

У экспертов не было данных, которые бы объясняли, каким образом пациенты судят о ценности или пользе гепарина. Гепарин является основным видом терапии при тромбозах и тромбоемболиях. Это самый распространенный антикоагулянт. Члены ГРР отметили, что, если пациенты узнают о недостоверности доказательств и о возможном вреде данной терапии, некоторые из них могут от нее

отказаться. Однако в целом ГРР пришла к единому мнению, что отношение пациентов к ценности гепарина для лечения ТТС, скорее всего, характеризуется неопределенностью и изменчивостью.

### **Использование ресурсов**

ГРР обсудила, что не для всех гепариновых антикоагулянтов требуются аналогичные ресурсы. Нефракционированный гепарин должен вводиться в виде непрерывной внутривенной инфузии и требует частого лабораторного мониторинга для корректировки дозы, в то время как низкомолекулярный гепарин не требует регулярного мониторинга, однако для его введения нужна специальная подготовка.

ГРР также отметила, что не вся гепариновая терапия характеризуется равной экономической эффективностью и что ее стоимость определяется не только прямой стоимостью самого продукта, но и расходами на осуществление лабораторного контроля и организацию контрольных визитов пациентов.

Принимая во внимание нехватку конкретных данных для обоснованного принятия данного решения, ГРР пришла к заключению, что стоимость терапии гепарином, вероятно, является переменной величиной, при этом некоторые члены ГРР отметили, что стоимость терапии будет высокой.

### **Справедливость и права человека**

Группа ГРР обсудила, что рекомендация по использованию других видов негепариновой терапии может повлиять на обеспечение социальной справедливости при доступе к препарату, так как многие препараты доступны не повсеместно, и это ограничит выбор пациентов. Гепарин есть во многих странах СНСД, однако не во всех этих странах имеются другие возможности негепариновой терапии.

### **Доступность и целесообразность**

Члены ГРР считают, что не для всех заинтересованных сторон обеспечен равный доступ к негепариновой терапии, не все виды негепариновой терапии равнозначны, а некоторые из них есть не во всех учреждениях. Члены ГРР отметили, что гепарин – это самый распространенный парентеральный антикоагулянт, в то время как у многих клиницистов отсутствует необходимая подготовка или знания для ведения терапии на основе негепариновых антикоагулянтов.

### **Обоснование рекомендаций**

Группа ГРР сформулировала условные рекомендации *против* использования гепарина у пациентов, у которых диагностирован ТТС после вакцинации против COVID-19, по следующим причинам:

1. имеющиеся на данный момент доказательства относительно пользы и вреда гепарина у пациентов с ТТС определены как «недостовверные»;
2. настоящие рекомендации применимы исключительно для временного экстренного использования, и по мере появления новых доказательств они могут быть скорректированы или полностью изменены;
3. в некоторых странах гепарин может быть единственным имеющимся лекарственным средством, и в этих странах может не быть ресурсов для терапии ВВИГ и применения негепариновых антикоагулянтов.

Полную информацию о процедуре принятия решения на основе доказательств, таблицы GRADE и обзор опубликованных литературных данных можно найти в разделе [Дополнительные данные: методы разработки руководств](#).

## Приложение 3: ПВСИ 2: подготовка и принятие решений на основе доказательств

### Результаты оперативного обзора опубликованных литературных данных

#### **Выздоровление**

В исследовании 6-ти серий случаев были получены достоверные данные в отношении частоты выздоровления; в исследовании участвовали 110 пациентов с ТТС, из которых 77 получили терапию НГАК. Общая частота выздоровления составила 65/110 (59,1%) (6, 11, 15, 18, 39, 103). Информация относительно клинического исхода «выздоровление» у пациентов, получивших терапию негепариновыми антикоагулянтами (НГАК), была доступна в 5-ти исследованиях на 44 пациентах. Частота выздоровления у этих пациентов составила 28/44 (63,6%) (11, 6, 15, 39, 103).

В 7-ми исследованиях [2 отчета о случае и 5 серий случаев] сообщалось об использовании ВВИГ; в исследованиях участвовали 113 пациентов, из которых 55 получили терапию ВВИГ (6, 10, 14, 15, 18, 39, 103). Общая частота выздоровления составила 64/113 (56,6%). Частота выздоровления у пациентов, получавших ВВИГ, составила 6/9 (66,7%), по данным 4-х исследований с участием 9 пациентов (6, 10, 14, 103).

В 5-ти исследованиях [2 отчета о случае и 3 серии случаев] были получены достоверные данные относительно переливания тромбоцитарного концентрата; в исследованиях участвовали 48 пациентов, из которых 16-ти пациентам было выполнено переливание тромбоцитарного концентрата (8, 10, 14, 15, 39). Общая частота выздоровления составила 25/48 (52,1%). Частота выздоровления у пациентов, которым было выполнено переливание тромбоцитарного концентрата, составила 0/6 (0%), по данным 3-х исследований с участием 6 пациентов (8, 10, 14).

В 4-х исследованиях с участием 9-ти пациентов сообщалось о терапии стероидами; 7 пациентов получали стероиды (10, 14, 16, 103). Общая частота выздоровления составила 4/9 (44,4%). Частота выздоровления у пациентов, получавших стероиды, составила 4/7 (57,1%), по данным 4-х отчетов о случаях с участием 7 пациентов (10, 14, 16, 103).

ГРР отметила, что данные о выздоровлении указывают на некоторую пользу проводимой терапии, при этом отмечая, что некоторые исследования были небольшими и гетерогенными и есть вероятность, что во многих исследованиях использовался комплекс лекарственных препаратов, а не отдельные лекарственные средства. ГРР определила преимущества данной терапии как умеренные, но неубедительные. ГРР отмечает, что полученные данные не указывают на пользу переливания тромбоцитарного концентрата, хотя данные были доступны только по 6 пациентам.

#### **Смертность**

В исследованиях 6-ти серий случаев были получены данные о смертности; в исследованиях участвовали 110 пациентов, 77 из которых получили терапию НГАК (6, 11, 15, 18, 39, 103). Общий уровень смертности составил 17/110 (15,4%). Уровень смертности среди пациентов, получавших НГАК, составил 1/15 (6,7%), по данным 4-х исследований с участием 15 пациентов (6, 11, 15, 103).

В 8-ми исследованиях [3 отчета о случаях и 5 серий случаев] сообщалось об использовании ВВИГ; в исследованиях участвовало 114 пациентов, 55 из которых получили терапию ВВИГ (6, 10, 13-15, 18, 39, 103). Общий уровень смертности составил 22/55 (40,0%). Уровень смертности у пациентов, которые получили терапию ВВИГ, составил 4/16 (25,0%), по результатам 5-ти исследований с участием 16 пациентов (6, 10, 14, 15, 103).

В рамках 5-ти исследований [2 отчета о случае и 3 серии случаев] были получены достоверные данные относительно переливания тромбоцитарного концентрата; в исследованиях участвовали 48 пациентов, из которых 16-ти пациентам было выполнено переливание тромбоцитарного концентрата (8, 10, 14, 15, 39). Общий уровень смертности составил 12/48 (25,0%). Уровень смертности у пациентов, которым было выполнено переливание тромбоцитарного концентрата, составил 5/6 (83,3%), по результатам 3-х исследований с участием 6 пациентов (8, 10, 14).

В рамках 6-ти исследований [4 отчета о случаях и 2 серии случаев] были получены данные относительно терапии стероидами; в исследованиях участвовали 82 пациента, из которых 14 получили терапию стероидами (10, 14-16, 18, 103). Общий уровень смертности составил 19/82 (23,2%). Уровень смертности у пациентов, получивших стероиды, составил 3/7 (42,9%), по результатам 4-х исследований с участием 7 пациентов (10, 14, 16, 103).

### ***Внутричерепное кровоизлияние***

В рамках 5-ти исследований серий случаев были получены достоверные данные относительно внутричерепного кровоизлияния; в исследованиях участвовали 49 пациентов, 44 из которых получили терапию НГАК (6, 11, 15, 39, 103). Общая частота внутричерепного кровоизлияния составила 20/49 (40,8%). Частота внутричерепного кровоизлияния у пациентов, получавших НГАК, составила 7/18 (38,9%), по данным 4-х исследований с участием 18 пациентов (6, 11, 15, 103).

В 7-ми исследованиях [3 отчета о случаях и 4 серии случаев] описано использование ВВИГ; в исследованиях участвовали 54 пациента, 35 из них получили терапию ВВИГ (6, 10, 13-15, 39, 103). Общая частота внутричерепного кровоизлияния составила 25/54 (46,3%). Частота внутричерепного кровоизлияния у пациентов, получивших терапию ВВИГ, составила 5/10 (50, 0%) по результатам 5-ти исследований с участием 10 пациентов (6, 10, 13, 14, 103).

В рамках 5-ти исследований [2 отчета о случаях и 3 серии случаев] были получены достоверные данные относительно переливания тромбоцитарного концентрата; в исследованиях участвовали 48 пациентов, 16-ти из них было выполнено переливание тромбоцитарного концентрата (8, 10, 14, 15, 39). Общая частота внутричерепного кровоизлияния составила 23/48 (47,9%). Частота внутричерепного кровоизлияния у пациентов, которым было выполнено переливание тромбоцитарной массы, составила 4/6 (66,7%), по результатам 3-х исследований с участием 6 пациентов (8, 10, 14).

В рамках 5-ти исследований [4 отчета о случаях и 1 серии случаев] были получены достоверные данные относительно терапии стероидами; в исследовании участвовал 21 пациент, 10 из них получили стероиды (10, 14-16, 103). Общая частота внутричерепного кровоизлияния составила 12/21 (57,1%). Частота внутричерепного кровоизлияния у пациентов, получавших стероиды, составила 3/7 (42,9%), по результатам 4-х исследований с участием 7 пациентов (10, 14, 16, 103).

ГРР отметила, что количество смертей в группе пациентов, получавших НГАК или ВВИГ, было меньше в сравнении с общим уровнем; аналогичное соотношение наблюдалось и по клиническому исходу «внутричерепное кровоизлияние». Некоторые члены ГРР отмечали, что вред был незначительным и недостоверным. ГРР отметила сигнал о том, что частота клинических исходов «смертность» и «кровоизлияние» была существенно выше у пациентов, которым проводилось переливание тромбоцитарного концентрата. Группа ГРР отметила, что данные события регистрировались у небольшого количества пациентов, и признала, что, как правило, переливание тромбоцитарного концентрата рассматривается, когда возможности альтернативных мер для спасения пациента ограничены или перед проведением хирургического вмешательства, что может внести систематическую ошибку в отношении наблюдаемых событий. Также отмечалась недостоверность имеющихся данных. ГРР определила вред терапии стероидами как «недостоверный».

Уровень достоверности доказательств в отношении клинических исходов «выздоровление», «смерть» и «внутричерепное кровоизлияние» был определен как «очень низкий».

### **Достоверность доказательств**

ГРР определила уровень оценки достоверности доказательств как «очень низкий». Все проведенные исследования – как серии случаев, так и отчеты о случаях – носили характер наблюдательных. Количество достоверных исследований составляло от четырех до восьми, общее количество включенных в исследование пациентов варьировало от 9 до 113 с исходом «выздоровление», от 48 до 110 – с исходом «смертность» и от 21 до 54 пациентов с исходом «внутричерепное кровоизлияние». Общее количество пролеченных пациентов варьировало от 6 до 44 с исходом «выздоровление», от 6 до 16 с исходом «смертность» и от 6 до 18 с исходом «внутричерепное кровоизлияние». Риск систематической ошибки был оценен как «очень серьезный», кроме того, могла иметь место систематическая ошибка отбора. Этот происходит потому, что летальные случаи с большой долей вероятности быстрее публикуются (с интервалом от 5 до 8 дней) как отчеты о случаях. Не все вмешивающиеся факторы, влияющие на прогноз (возраст, время между началом появления симптомов и лечением, сопутствующая терапия, наличие полиорганного тромбоза), были проанализированы, и во многих случаях не осуществлялся полный контроль динамики. Степень несогласованности результатов различных исследований была определена как «серьезная», поскольку во многих исследованиях не уточнялась доза препаратов и продолжительность периода контроля динамики различалась. Неточность определения размера эффекта была определена как «очень серьезная», поскольку общее количество пациентов было меньше, чем количество пациентов, которое необходимо для надлежащего проведения одного исследования с учетом

размера выборки. Кроме того, имелось серьезное подозрение в отношении систематической ошибки, связанной с погрешностью отбора публикаций.

### **Баланс пользы и вреда**

Эксперты ГРР согласились, что для терапии НГАК и ВВИГ польза, скорее всего, будет перевешивать вред. Это решение основано на анализе полученных данных, на результатах накопленного клинического опыта, на экспертном мнении и на механизмах патофизиологии. ГРР заключила, что для переливания тромбоцитарного концентрата вред перевешивает пользу. В то же время группа отмечает, что, если рассматривается проведение хирургического вмешательства по причине тромбоза, переливание тромбоцитарного концентрата играет определенную роль. ГРР не вынесла какого-либо решения в отношении терапии стероидами, но отметила распространенное использование стероидов и вероятность того, что стероиды обычно будут использоваться в составе комплексной терапии.

### **Ценность и предпочтения**

Группа ГРР отметила, что с точки зрения пациента, с учетом отсутствия четких доказательных данных по какому-либо одному предпочтительному методу лечения, в своем выборе вмешательства пациенты, скорее всего, будут проявлять значительное непостоянство и неуверенность относительно терапии и ее эффективности для достижения конкретного исхода.

В то же время некоторые члены ГРР отметили, что выбор пациентов, вероятно, не будет характеризоваться большой неуверенностью и изменчивостью, в частности, в отношении нежелания получать переливание тромбоцитарного концентрата. Отмечалось, что для пациентов наиболее ценным эффектом вмешательства была профилактика смертности.

### **Использование ресурсов**

Большинство членов ГРР оценили применяемые сегодня варианты терапии, например, НГАК и ВВИГ, как дорогие, а затраты на кадровые ресурсы и обеспечение медучреждений – как высокие. В то же время ГРР отмечает, что правительства стран могли бы сократить расходы на лечение, особенно по мере развертывания вакцинации, и обеспечить необходимое лечение для ТТС после вакцинации против COVID-19. Однако, по их мнению, ситуация в странах может различаться.

### **Справедливость и права человека**

Есть вероятность того, что использование таких рекомендованных дорогостоящих видов терапии, как НГАК и ВВИГ, отразилось бы на соблюдении принципа социальной справедливости, поскольку доступ к такой терапии обеспечен не везде, и это ограничило бы пациента в выборе. В то же время отмечается, что на терапию стероидами это бы не повлияло, поскольку эти препараты включены в список жизненно важных лекарственных средств и доступны повсеместно.

ГРР отметила, что, если бы переливание тромбоцитарного концентрата не рекомендовалось, это бы не повлияло на соблюдение принципа справедливости.

### **Доступность и практическая реализуемость**

По мнению членов ГРР, все виды терапии являются общепризнанными среди клиницистов. ГРР считает, что, несмотря на высокую стоимость и необходимость наличия специализированных учреждений, указанные виды терапии являются практически реализуемыми и должны рассматриваться по мере того, как развертывание вакцин на основе аденовирусного вектора набирает обороты в странах СНСД. При этом надежные системы перенаправления пациентов и доступа будут абсолютно необходимы (в качестве условий реализации рекомендаций).

### **Обоснование рекомендаций**

ГРР сформулировала настоятельную рекомендацию **в пользу** использования ВВИГ и НГАК для лиц, у которых диагностирован ТТС после вакцинации против COVID-19, по следующим причинам:

1. баланс соотношения пользы и вреда указывает на пользу использования данных вмешательств, несмотря на низкий уровень достоверности доказательств;
2. терапия ВВИГ и НГАК с большой вероятностью будет приемлема для заинтересованных сторон и практически реализуема, несмотря на то, что в ряде стран их стоимость и доступность могут оставаться препятствием на пути их использования.

ГРР сформулировала настоятельную рекомендацию **против** переливания тромбоцитарного концентрата у лиц, у которых диагностирован ТТС после вакцинации против COVID-19, по следующим причинам:

1. в исследованиях с использованием переливания тромбоцитарного концентрата регистрировалась чрезвычайно высокая степень вреда (смерть и внутричерепное кровоизлияние). Несмотря на очень низкую достоверность данного доказательства, опасный для жизни характер данной ситуации стал основанием для настоятельной рекомендации, поскольку потенциальный вред считается фатальным;
2. по всей видимости, позиция пациентов относительно переливания тромбоцитарного концентрата различались незначительно, и большинство пациентов обычно не хотели бы получать переливание тромбоцитарного концентрата с учетом имеющихся доказательных данных;
3. данная рекомендация является настоятельной, с оговоркой о том, что подобный подход разрешен в случае показанного хирургического вмешательства и тяжелой тромбоцитопении.

ГРР не выработала никакой конкретной рекомендации в отношении использования стероидов, отметив, что стероиды часто используются в составе комплексной терапии и что их использование было непостоянным и не все пациенты имели такие показания.

Полная информация в отношении процедуры принятия решений на основании доказательств с использованием таблиц GRADE и обзор литературных источников доступны в разделе [Приложение 5: Методы разработки рекомендаций](#).

## Приложение 4: Таблицы

Таблица 1. Кумулятивная заболеваемость ТТС после введения вакцин от COVID-19 на основе нереплицирующегося аденовирусного вектора (по состоянию на 27 мая 2021 г.)

Первый автор/ источник	Дата публикации	Период исследования	Страна	Вакцина	Доза	Кумулятивная заболеваемость (95% ДИ) [случаев на 100 000 вакцинированных]
<b>Schultz (10)</b>	9/4/21	Неизвестно - 20/03/2021	Норвегия	ChAdOx-1	Первая	3,8 (95% ДИ 1,4-9,3)
<b>Испанское агентство лекарственных средств (41)</b>	11/5/21	01/02/2021-25/04/2021	Испания	ChAdOx-1	Первая	0,5 [1,3 у пациентов в возрасте 30-39 лет]
<b>Центры профилактики и контроля заболеваний (39)</b>	12/5/21	Неизвестно - 07/05/2021	Соединенные Штаты Америки	BNT162b2, Ad26.COV2S	Первая	На глобальном уровне: 0,32 [1,2 у пациентов женского пола в возрасте 30-39 лет]
<b>Schulz (18)</b>	13/5/21	Неизвестно - 14/04/2021	Германия	ChAdOx-1 и BNT162b2	Первая	6,5 (95% ДИ 4,4-9,2) в общем; 17,9 (95% ДИ 11,8-26,1) для ChAdOx1
<b>Агентство по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения (48)</b>	27/5/21	09/12/2020-26/05/2021	Соединенное Королевство	ChAdOx-1	Первая и вторая	1,4 для первой дозы 0,13 для второй дозы
<b>Chan (43)</b>	Препринт	Неизвестно - 15/04/2021	Норвегия, Дания, Нидерланды, Италия, Канада, Соединенное Королевство, Германия, Австралия, Франция, Испания	ChAdOx-1	Первая	0,73 (95% ДИ 0,43-1,23). Возраст <65 лет: 1,60 (95% ДИ 0,71-3,62), Возраст 55-64 лет: 0,41 (95% ДИ 0,1-1,65)

Таблица 2. Клинические синдромы, указывающие на тромбоз или тромбоземболию

Локализация тромбоза	Симптомы	Признаки
Церебральный венозный синус	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Впервые выявленная /необъяснимая головная боль:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● В некоторых случаях у пациента могут быть специфичные для головной боли настораживающие признаки, в том числе резистентность к симптоматическому лечению и прогрессирующее ухудшение, внезапное начало, в некоторых случаях строгая односторонность проявления.</li> <li>● Головная боль может сопровождаться или не сопровождаться симптомами повышенного внутричерепного давления, например, ухудшением в положении лежа, внезапным началом, строгим односторонним проявлением, ухудшением при выполнении пробы Вальсальвы.</li> <li>● Легкая головная боль сразу же после вакцинации широко распространена. Головная боль, связанная с ТТС, как правило, появляется или ухудшается спустя 3-4 дня после вакцинации и прогрессивно становится очень тяжелой.</li> </ul> </li> <li>● Зрительное расстройство: расфокусированное зрение, диплопия, офтальмодиния.</li> <li>● Судороги.</li> <li>● Измененный статус сознания/энцефалопатия.</li> <li>● Сниженный уровень сознания/кома.</li> <li>● Очаговые неврологические симптомы: слабость, нарушение чувствительности, походки, нарушение речи, дизартрия.</li> <li>● Рвота, сопровождающаяся тошнотой или без нее.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Признаки раздражения мозговых оболочек (Симптом Кернига, синдром Брудзинского, пороговый менингеальный симптом).</li> <li>● Отек зрительного нерва.</li> <li>● Очаговые неврологические признаки (нарушение речи, дизартрия, гемипарез, геми-гипестезия, гемианопия, афазия, паралич черепных нервов, офтальмоплегия, атаксия).</li> <li>● Триада Кушинга может указывать на повышенное внутричерепное давление: брадикардия, брадипноэ (низкая частота дыхательных движений) и артериальную гипертензию.</li> </ul>
Брюшные вены (портальная, верхняя мезентарейальная вена, висцеральная вена, печеночная вена)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Боль в животе.</li> <li>● Вздутие живота, тошнота, рвота.</li> <li>● Диарея/учащенная кишечная перистальтика.</li> <li>● Запор.</li> <li>● Лихорадка, анорексия.</li> <li>● Боль в спине.</li> <li>● Желудочно-кишечное кровотечение.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Признаки портальной гипертензии.</li> <li>● Вздутие живота/асцит.</li> <li>● Гепатомегалия.</li> <li>● Желтуха.</li> </ul>

Локализация тромбоза	Симптомы	Признаки
Глубокие вены	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Унилатеральные или билатеральные отеки.</li> <li>● Болезненность и чувствительность.</li> <li>● Отеки нижних конечностей.</li> <li>● Покраснение, вздутие вен.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Синдром Хоманна (дискомфорт или боль в икроножных мышцах или на тыльной стороне колена или непроизвольное сгибание в колене при сгибании стопы в голеностопном суставе).</li> <li>● Несимметричная окружность конечностей.</li> </ul>
Легочные вены или артерии	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Диспноэ с внезапным началом, одышка, кашель.</li> <li>● Боль в груди, характерная для плеврита.</li> <li>● Трудности с выполнением физических упражнений.</li> <li>● Кровохарканье.</li> <li>● Синкопе, palpitations.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Повышенная частота дыхательных движений.</li> <li>● Тахикардия.</li> <li>● Артериальная гипертензия.</li> </ul>
Миокардиальные артерии	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Боль в груди, часто постоянная.</li> <li>● Боль в левой руке.</li> <li>● Одышка, цианоз.</li> <li>● Внезапная смерть.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Аритмии, в том числе асистолическая.</li> </ul>
Ишемический инсульт/мозговые артерии	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Очаговые неврологические симптомы.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● Слабость, нарушение чувствительности, нестабильная походка, нарушение речи, дизартрия.</li> </ul> </li> <li>● Нарушение походки.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Очаговые неврологические симптомы (нарушение речи, дизартрия, гемипарез, геми-гипестезия, гемианопия, афазия, паралич черепных нервов, офтальмоплегия, атаксия).</li> </ul>
Тромбоцитопения	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Спонтанные кровоподтеки.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Петехии (мелкие фиолетовые, красные или коричневые точки на коже).</li> </ul>

Таблица 3. Лабораторные исследования для дифференциальной диагностики ТТС

Лабораторное исследование	ТТС	ИТП	ТТП	ДВС
<b>Тромбоциты</b>	Как правило, $20-50 \times 10^9/\text{л}$	Вариабельная тромбоцитопения	Вариабельная тромбоцитопения	Тромбоцитопения от умеренной до тяжелой
<b>Гемоглобин</b>	Норма	Пониженный, если есть кровотечение	Норма	Понижение
<b>Мазок периферической крови</b>	Норма /шизоциты	Норма/тромбоциты крупные	Шизоциты	Норма /шизоциты
<b>Маркеры на микроангиопатическую гемолитическую анемию/гемолиз</b>	Нет	Нет	Нет	Да (в зависимости от причины ДВС, как правило, диагностически неинформативно)
<b>Антитела к ТФ4</b>	Да	Нет	Нет	Нет
<b>ПВ</b>	Норма или незначительное удлинение	Норма	Норма	Удлинение
<b>АЧТВ</b>	Норма или незначительное удлинение	Норма	Норма	Удлинение
<b>Фибриноген (по методу Клаусса, если имеется)</b>	Первичное повышение, затем понижение	Норма	Норма	Понижение
<b>Д-димер</b>	Повышение (выше ВГН >4 раз)	Норма	От нормы до повышения	Повышение
<b>Другое</b>			Протеаза ADAMST-13 <10%	

*ТТС: синдром тромбоза с тромбоцитопенией; ИТП: иммунная тромбоцитопеническая пурпура; ТТП: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ДВС: диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ПВ: протромбиновое время; АЧТВ: активированное частичное тромбопластиновое время; ВГН: верхняя граница нормы; ADAMST13: дизинтегрин и металлопротеиназа с последовательностью 13 по типу тромбоспондина-1, также известна как протеаза, расщепляющая фактор Виллебранда.*

Таблица 4. Другие состояния, которые следует включить в дифференциальный диагноз тромбоза/диссеминированного тромбоза и тромбоцитопении

Состояние	Ключевые элементы
<b>Аутоиммунная гепарин-индуцированная тромбоцитопения</b>	Гепариновая терапия в течение последних 4-30 дней.
<b>Атипичный гемолитико-уремический синдром</b>	Пониженный комплимент фактора Н и пониженный комплимент факторов 3 и 4 (С3, С4).
<b>Катастрофический антифосфолипидный синдром</b>	Положительный результат на антифосфолипидные антитела, включая антитела к кардиолипину, антитела к бета 2-гликопротеину I или к волчаночному антикоагулянту.
<b>Гемафагоцитарный синдром</b>	Пониженный фибриноген, чрезвычайно высокая концентрация ферритина (>10 000 мкг/л) и высокая концентрация липидов.
<b>Медикаментозно-индуцированная тромботическая микроангиопатия</b>	Терапия в анамнезе препаратами <b>хинин</b> , тиклопидин (сейчас используется редко), клопидогрель, триметоприм-сульфатомексазол, алендронат, ванкомицин, пентостатин, химиотерапия (митомицин, циклоспорин, такролимус, гемцитабин, кармустин, цитарабин, тексотере), запрещенные вещества (кокаин, экстази).

Таблица 5. Специфические методы диагностики, которые позволяют получить результаты, подтверждающие тромбоз/тромбоэмболию или указывающие на них

<b>Специфические методы диагностики, подтверждающие тромбоз/тромбоэмболию</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ультразвуковое исследование – в режиме доплерографии.</li><li>• КТ исследование с контрастом и/или в режиме ангиографии.</li><li>• МР-венография или МР-артериография.</li><li>• Эхокардиография.</li><li>• Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких.</li><li>• Традиционная ангиография/вычислительная субтракционная ангиография.</li></ul>
<b>Процедуры, указывающие на наличие тромба</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Хирургическая операция.</li><li>• Тромбэктомия.</li></ul>
<b>Патологическое обследование, которое подтверждает наличие тромба</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Биопсия.</li><li>• Аутопсия.</li></ul>
<b>Специфические способы диагностики, подтверждающие наличие тромбоза/тромбоэмболии</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Рентгенография органов грудной клетки.</li><li>• Эхокардиография.</li><li>• КТ-исследование без контраста.</li><li>• Д-димер (выше верхнего уровня нормы для конкретного возраста).</li></ul>

## 6: Оптимальные и альтернативные исследования в рамках обследования на предмет ТТС и ожидаемые результаты

Подозрение на тромбоз	Оптимальные исследования	Альтернативные исследования	Результаты
Тромбоз церебральных венозных синусов	КТ головного мозга с контрастом вместе с КТ-венограммой МРТ головного мозга вместе с МР с контрастом/МР-венограммой	КТ без контраста МРТ головного мозга с получением T1, T2, SWI, GRE-изображений, времяпролетная ангиография, венограмма для пациентов с противопоказаниями для МРТ с контрастом на основе гадолиния Офтальмоскопия	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>КТ/МР-венограмма:</b> Дефект наполнения синуса (симптом «пустой дельты»).</li> <li>● <b>КТ без контраста:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ гиперденсная вена или синус (симптом «шнура»);</li> <li>○ венозный инфаркт: гиподенсный участок в области пониженного кровоснабжения, как правило, в парасаггитальной области;</li> <li>○ признаки отека мозга: компрессия, облитерация базальных цистерн, сглаженность борозд головного мозга, смещение срединных структур головного мозга, извитость хода зрительного нерва, уплощение задних отделов склеры, интраокулярная протрузия головки зрительного нерва</li> <li>○ внутричерепное кровоизлияние с ранним отеком в парасаггитальной локализации.</li> </ul> </li> <li>● <b>Офтальмоскопия:</b> отек зрительного нерва.</li> </ul>
Тромбоз висцеральных вен	КТ-ангиография	Ультразвуковое исследование – режим доплерографии	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>УЗИ с режимом доплерографии:</b> внутрипросветный эхогенный материал, отсутствие кровотока при исследовании в режиме цветного Допплера, указывающее на тромбоз.</li> <li>● <b>УЗИ:</b> увеличение печени, гипозхогенное образование в печени.</li> <li>● <b>КТ с контрастом:</b> дефект наполнения синуса.</li> <li>● <b>КТ без контраста:</b> гипоаттенуация тканей, указывающая на инфаркт, на КТ без контраста.</li> </ul>
Тромбоз глубоких вен	Ультразвуковое исследование – режим доплерографии	МРТ	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>УЗИ с режимом доплерографии:</b> внутрипросветный эхогенный материал, отсутствие кровотока при исследовании в режиме цветной доплерографии, указывающее на тромбоз. Увеличение скорости кровотока поверхностных вен.</li> <li>● <b>УЗИ:</b> увеличение вен в диаметре, отсутствие реакции на компрессию при наличии внутрипросветной структуры в сегменте вены, снижение фазового кровотока при выполнении пробы Вальсальвы или при сжатии голени.</li> </ul>
Тромбоз легочной артерии	КТ-ангиопульмонография	Эхокардиография Рентгенография органов грудной клетки ЭКГ Вентиляционное/перфузионное сканирование легких	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>КТ-ангиопульмонограмма:</b> дефект наполнения синуса, тромб с накоплением контраста в виде «кольца».</li> <li>● <b>Эхокардиограмма:</b> признаки дисфункции правого желудочка, мигрирующий тромб, истончение или дискинезия межжелудочковой перегородки.</li> <li>● <b>Рентгенограмма органов грудной клетки:</b> расширенная легочная артерия, периферическое клиновидное затенение легких, региональная олигемия, плевральный выпот, расширенная правая легочная артерия, дилатированная правая нисходящая легочная артерия с резкой окклюзией.</li> <li>● <b>ЭКГ:</b> тахикардия, паттерн S1Q3T3.</li> <li>● <b>Вентиляционное/перфузионное сканирование легких:</b> равномерное распределение радионуклидов в обоих легких (нормальная вентиляция) с дефектом перфузии.</li> </ul>

Инфаркт миокарда	ЭКГ, Эхокардиография, Ангиография коронарной артерии	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>ЭКГ:</b> депрессия или элевация сегмента ST, патологический зубец Q, патологический зубец T.</li> <li>● <b>Эхокардиография:</b> снижение фракции выброса левого желудочка, нарушение движения стенок сердца.</li> </ul>	
Ишемический инсульт	КТ головы без контраста	МРТ, перфузионное КТ, ангио-КТ, УЗИ с режимом доплерографии	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>КТ:</b> потеря дифференцировки вещества на белое и серое, гипоаттенуация глубоких ядер, плохая визуализация границ между белым и серым веществом, сглаженность извилин.</li> </ul>

КТ: компьютерная томография; КТ-ангиопульмонография: компьютеризированная томография/ангиопульмонография; GRE: градиентное эхо с очищением [импульсная последовательность в МРТ]; МР: магнитный резонанс; МРТ: визуализация методом магнитного резонанса; SWI: метод визуализации, взвешенной по чувствительности; V/Q scan: вентиляционное/перфузионное сканирование легких.

Таблица 7: Примеры негепариновой антикоагулянтной терапии для ТТС

(Основано на имеющихся руководствах, косвенных доказательных данных терапии аутоиммунной гепарин-индуцированной тромбоцитопении и первых сериях случаев, которые опубликованы на сегодняшний день = (103-150)).

Препарат	Дозировка и способ введения	Мониторинг	Длительность терапии
Аргатрабан в/в	0,5-2 мкг/кг/мин (продленная внутривенная инфузия)	Мониторинг АЧТВ (терапевтический диапазон: 1,5-3). Желательно вести мониторинг аргатробана через анализ прямого ингибитора тромбина, если доступен, например, НЕМОСЛОТ™, так как АЧТВ не позволяет хорошо контролировать эффективность аргатробана из-за высокой концентрации фактора VIII.	≤14 дней
Бивалирудин в/в	0,75 мг/кг болюсное и продленное внутривенное введение 1,75 мг/кг/ч	Мониторинг АЧТВ (терапевтический диапазон: 1,5-3).	До 3-х месяцев или до перехода на пероральный антикоагулянт
Фондапаринукс п/к	5мг/24ч (<50 кг) 7,5 мг/24ч (51-99 кг) 10 мг/24ч (п/к) >100 кг	50% дозы если тромбоциты <30 000/мкл. Редукция дозы при тяжелой почечной недостаточности.	До 3-х месяцев или до перехода на пероральный антикоагулянт
Данапароид п/к или в/в	500 МЕ/ кг /12ч 1x2 (<50 кг) или 750 МЕ/кг / 12ч (п/к) в/в болюсно <60 кг 1500МЕ 60-75 кг 2250 МЕ 75-90 кг 3000 МЕ >90 кг 3750 МЕ. Инфузия: 400 МЕ/ч за 4ч- >300 МЕ/ч за 4 часа поддерживающая доза 200 МЕ/ч, если СКФ (<50мл/мин) 150 МЕ/ч и анти-FXa активность (0,3-0,5 МЕ/мл, или при минимальной концентрации препарата п/к), п/к: 750-1250 МЕ/8-12 ч Профилактическая доза: 750 МЕ/12ч (п/к)	Измерение активности анти-FXa фактора, если возможно.	До 3-х месяцев или до перехода на пероральный антикоагулянт
Ривароксабан п/о	15 мг/12 ч	Рассмотреть возможность у менее тяжелых пациентов без активного кровотечения и уровнем тромбоцитов >50 000/мкл.	С 22-го дня: 20 мг/24 ч 1 раз в день. Коррекция дозы в случае почечной недостаточности.
Апиксабан п/о	10 мг/12 ч	Рассмотреть возможность у менее тяжелых пациентов без активного кровотечения и уровнем тромбоцитов >50 000/мкл.	С 8-го дня: 5 мг/12 ч Коррекция дозы в случае почечной недостаточности.
Дабигатран п/о	110 мг/12 ч или 150 мг/12 ч	ТЦВС или ТГВ или ЛЭ	Согласно СКФ и весу пациента

*АЧТВ: активированное частичное тромбoplastиновое время; СКФ: скорость клубочковой фильтрации; в/в: внутривенно; п/о: per os (перорально); п/к%: подкожно.*

## Приложение 5: Методы разработки рекомендаций

### Резюме

Настоящее руководство было разработано многопрофильной группой экспертов и членов секретариата ВОЗ, представляющих различные отделы. В основе научного подхода лежат вопросы ПБСИ и систематический поиск, обзор и синтез доступных данных опубликованной литературы. Рекомендации в отношении терапии были выработаны по методологии GRADE.

### Методология

13 апреля 2021 г. Подкомитет по COVID-19 Глобального консультативного комитета ВОЗ по безопасности вакцин (ГККБВ) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) рекомендовал учредить экспертную группу для выработки рекомендаций и руководств по постановке клинического диагноза и ведения случаев синдрома тромбоза и тромбоцитопении (ТТС) после вакцинации от COVID-19 вакциной на основе нереплицирующегося аденовирусного вектора. С соблюдением баланса пола, возраста, географического расположения и с участием стран со средним и низким уровнем доходов была сформирована Группа по разработке рекомендаций (ГРР) в составе 18 экспертов – специалистов в области внутренних болезней, эпидемиологии, гематологии, иммунологии, неврологии, нейрохирургии и фармакологии. Эксперты в указанных областях и приглашенный ВОЗ ведущий эксперт подписали соглашение о неразглашении и прошли процедуру оценки на предмет конфликта интересов. Эксперты, в отношении которых был выявлен конфликт интересов, были исключены из ГРР. В составе секретариата ВОЗ были сотрудники различных подразделений: Иммунизация, вакцины и биологические препараты (ИБВ), Нормы и стандарты качества (QNS), Регулирование и преквалификация (RPQ), Департамент психического здоровья и злоупотребления психоактивными веществами (MSD), Департамент по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними (НИЗ) и Программа ВОЗ по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения (ЧСЗ). Были сформулированы ключевые вопросы и выполнен поиск данных научной литературы, отобраны исследования для включения в обзор и переданы членам ГРР для предоставления комментариев и мнений. Ведущий эксперт обобщил полученную информацию и подготовил первоначальный проект. Работу группы координировал вице-председатель ГККБВ. Раздел по рекомендациям в отношении терапии курировал методолог по разработке рекомендаций. Рекомендации разрабатывались в период со вторника, 27 апреля, по пятницу, 4 июня, 2021 г.

### Разработка рекомендаций

С учетом профессиональной компетенции членов группы были сформированы четыре подгруппы (роль координатора группы выполнял сотрудник секретариата), перед которыми была поставлена задача разработать четыре основных раздела данного документа, которые были объединены и переданы ведущему эксперту (ВЭ) (David Garcia Azorin, больница университетской клиники Вальядолида, Валадолид, Испания), который согласовал различные разделы между собой и представил их ГРР в виде единого документа. Были сформированы следующие подгруппы:

- Подгруппа 1: Эпидемиология, факторы риска и патофизиология – Kim Mulholland (ГРР), Huyun Tran (ГРР), David Garcia Azorin (SME), Adwoa Bentsi-Enchill (координатор от секретариата).
- Подгруппа 2: Клинические проявления ТТС после вакцинации против COVID-19 – Georgy Genov (ГРР), Prasanna Kumar (ГРР), Viola Macolic Sarinic (ГРР), Huyun Tran (ГРР), Nicoline Schiess (координатор от секретариата).
- Подгруппа 3: Определение случая, клинические характеристики и лабораторная диагностика – Dale Nordenberg (ГРР), Doris Oberle (ГРР), Prasanna Kumar (ГРР), Riitta Lissala (ГРР), Tom Solomon (ГРР), Kameshwar Prasad (ГРР), Annick Janin (координатор от секретариата).
- Подгруппа 4: Клиническое ведение случая, в том числе обзор лекарственной терапии и других терапевтических средств – Kameshwar Prasad (ГРР), D.S Akram (ГРР), Imo J. Akpan (ГРР), Kiran Thakur (ГРР), Ayeesha Kamal (ГРР), Ushma Mehta (ГРР), Julio Resendiz (ГРР), NK Arora (ГРР), Claudia Patricia Vaca Gonzalez (ГРР), Madhava Rao Balakrishnan (координатор от секретариата).

Полная аффилированность всех членов указана в разделе [Выражение признательности](#).

Члены группы обсудили и выработали сроки и процедур работы – они представлены ниже. Далее каждая подгруппа под руководством координатора самостоятельно разрабатывала соответствующий подраздел документа, после чего все подразделы были объединены в один документ. Объединенный документ был приведен в соответствие ведущим экспертом (ВЭ), после чего этот документ был размещен через сетевые папки с общим доступом, чтобы члены ГРР могли с ним ознакомиться.

Период	Этап
Неделя 0	Подбор экспертов, связь с экспертами, проверка на возможность участия.
Неделя 0	Формирование подгрупп.
Неделя 1	<p>Литературный обзор для поиска опубликованных исследований – выполняется членами группы ВОЗ по экспресс-обзору* – из базы данных ВОЗ по COVID-19, PubMed и Global Index Medicus (GIM) (термин для поиска и блок-схема отобранных, проверенных и включенных в обзор исследований доступны в разделе <a href="#">Стратегии поиска в библиографических базах данных: PubMed, База данных ВОЗ по COVID-19 и Global Index Medicus</a>).</p> <p>Обобранные исследования были распределены по категориям следующим образом:</p> <p><b>А. Исследования на пациентах, вакцинированных против COVID-19 (40 ссылок)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• исследования, описывающие клинические характеристики;</li> <li>• исследования, описывающие медицинские услуги;</li> <li>• исследования, описывающие патофизиологию ТТС;</li> <li>• исследования, описывающие другие аспекты ТТС, например, диагноз, прогноз;</li> <li>• исследования, описывающие эпидемиологию ТТС.</li> </ul> <p><b>В. Исследования на пациентах с COVID-19, но не вакцинированных (107 ссылок)</b></p>
Неделя 2	Сформулированы исследуемые вопросы, определены ключевые области для каждой подгруппы.
Неделя 3	Разработан первичный проект документа для каждого из четырех подразделов.
Неделя 4	<p>Члены группы ВОЗ по экспресс-обзору актуализировали литературный обзор с использованием новой стратегии поиска с учетом комментариев/рекомендаций экспертов-клиницистов.</p> <p>В обзор включены только исследования с участием пациентов, получивших <math>\geq 1</math> дозы вакцины от COVID-19 и которые удовлетворяют критериям включения в обзор.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• исследования, описывающие клинические характеристики (12 ссылок);</li> <li>• исследования, описывающие лечение (3 ссылки);</li> <li>• исследования, описывающие диагностику ТТС (4 ссылки);</li> <li>• исследования, описывающие эпидемиологию ТТС (5 ссылок);</li> <li>• исследования, описывающие прогноз пациентов с ТТС (2 ссылки);</li> <li>• исследования, описывающие патофизиологию (1 ссылка);</li> <li>• исследования, описывающие медицинские услуги (1 ссылка).</li> </ul>
Неделя 4	Все подгруппы представили проект документа с комментариями, полученными на совещании 17 мая.
Неделя 5	Проект документа приведен в соответствие и размещен на ресурсе для получения комментариев от всех членов ГРР.
Неделя 6	Обсуждение экспертами.

\*Подразделение ВОЗ по научным исследованиям.

Оперативный обзор литературы на основании конкретных ключевых вопросов был выполнен 6 мая 2021 г. и позже актуализирован 22 мая 2021 г. с целью выявить существующие публикации по ТТС у пациентов с COVID-19 и у тех лиц, которые были вакцинированы против COVID-19. Стратегии поиска были разработаны членами секретариата ВОЗ. (С поисковыми запросами можно ознакомиться в разделе [Стратегии поиска в библиографических базах данных: PubMed, База данных ВОЗ по COVID-19 и Global Index Medicus](#)) Был выполнен поиск в трех базах данных – Базе данных ВОЗ по COVID-19, PubMed и Global Index Medicus (GIM). Два рецензента, являющихся членами секретариата ВОЗ, выполнили проверку полученных результатов для отбора потенциальных исследований.

Первая стратегия, включающая вакцинированные и невакцинированные популяции с COVID-19, позволила выявить 404 ссылки. После проверки названий и тезисов всего было отобрано 257 источников. После второй проверки полного текста было отобрано 40 исследований по

вакцинированным популяциям с COVID-19 и 107 исследований по невакцинированным популяциям с COVID-19.

Вторая стратегия поиска включала только вакцинированные популяции с COVID-19 и позволила выявить 381 ссылку. После проверки названий и тезисов всего было отобрано 353 источника. После второй проверки полного текста было отобрано 28.

В общем и целом, поиск выявил 785 ссылок. Упоминания в отобранных исследованиях также были проверены; была применена функция PubMed «подобные статьи» для поиска дополнительных источников, что позволило найти 804 ссылки. Далее указанные ссылки были проверены экспертом в предметной области – для проверки и извлечения информации и обобщения доказательств. Подготовленные экспертами документы были объединены; все комментарии и изменения вводились в режиме отслеживания.

## Рекомендации по лечению

### *Оперативный обзор лечения*

Для рекомендаций по лечению было сформулировано два вопроса ПВСИ:

- 1) Следует ли вводить гепариновые антикоагулянты (I) или негепариновые или другие антикоагулянты (C) лицам, у которых диагностирован ТТС после вакцинации против COVID-19 (P)?
- 2) Следует ли применять конкретные лекарственные препараты или процедуры (внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), стероиды, антикоагулянты, за исключением гепариновых антикоагулянтов, переливание продуктов крови) (I) или не применять конкретные лекарственные препараты или процедуры, а также других лекарственных средства или процедуры (C) лицам, у которых диагностирован ТТС после вакцинации против COVID-19 (P)?

Интерес представляли следующие виды исхода: «выздоровление», «смерть» и «внутричерепное кровоизлияние».

Анализ риска систематической ошибки в рекомендациях по лечению проводился для каждого включенного исследования с использованием Пособия 1 GRADE. Был проведен анализ ошибок, характерных для обсервационных исследований, в том числе невозможность выработать и применить подходящие критерии включения, наличие контрольных популяций, неточность измерения воздействия и клинического исхода, неспособность надлежащим образом контролировать вмешивающиеся факторы и неполный период контроля динамики. Был выполнен описательный анализ данных из включенных исследований, и с помощью GRADEPro 1 была выполнена оценка достоверности доказательств, в том числе оценка ограничений по дизайну исследования или по практической реализации, несогласованность результатов различных исследований, косвенность доказательств, неточность определения размера эффекта и систематическая ошибка, связанная с отбором публикаций.

Три исхода считались критически важными в соответствии с подходом GRADE (в том числе это были наиболее важные исходы для пациентов, в отношении которых будут применяться данные рекомендации):

- 1) Выздоровление, определяемое как выписка, в которой четко указано, что пациент выздоровел.
- 2) Смертность, включая смерть по всем причинам, и не только смерть, связанную с лечением.
- 3) Внутричерепное кровоизлияние.

Пациенты с неопределенным исходом не классифицировались как выздоровевшие или умершие. Были проанализированы исследования и пациенты в исследованиях, содержащих достоверную информацию по различным видам исходов. Частота исхода рассчитывались для всех пациентов в индивидуальных исследованиях независимо от получаемого лечения и только для пациентов, которые получали интересующую терапию. Частота конкретных исходов для всех пациентов рассчитывалась как частное от общего количества пациентов с интересующим исходом и общего количества пациентов, включенных в каждое исследование. Частота исхода для каждого конкретного метода лечения рассчитывалась как частное от общего количества пациентов, которые получили данное конкретное

---

1 GRADEpro GDT, available from <https://gradepro.org/>. Accessed 28 June 2021.

лечение и имели интересующий исход, и общего количества пациентов в исследованиях, по которым были получены достоверные данные в отношении лечения. Анализ проводился только по данным, доступным в публикациях, никаких попыток по поиску недостающих данных не предпринималось. Обзор полученных результатов (ОР) представлен в таблицах GRADE с характеристиками доказательств ([Таблицы доказательств](#)).

## Формулирование рекомендаций

7 и 8 июня 2021 г. были проведены два совещания в режиме онлайн на платформе Zoom. Работой совещаний руководил один из членов ГРР, заранее утвержденный группой перед первым совещанием. Ведущий методолог по разработке рекомендаций руководил процессом принятия решений на основе доказательств (EtD), который описан в Справочнике ВОЗ по выработке руководящих принципов-2. Несмотря на то, что первоначальная цель состояла в достижении консенсуса по всем решениям, вначале совещания члены ГРР договорились, если для принятия какого-либо решения потребуется голосование, то для принятия необходимо будет большинство в 60% голосов.

ГРР изучила доказательные данные из систематических обзоров и таблиц принятия решений на основе доказательств GRADE EtD и обсудила их под руководством методолога по выработке рекомендаций. В таблицах GRADE EtD отражены решения ГРР в отношении нескольких факторов, а также решения относительно пользы, вреда и уровня достоверности доказательств. Эти факторы включают следующее:

- ценность терапии для конечных потребителей и предпочтения конечных потребителей;
- использование ресурсов для практической реализации терапии, в том числе ее стоимость и экономическая эффективность;
- потенциальное воздействие использования терапии на права человека и соблюдение принципа социальной справедливости;
- приемлемость и практическая осуществимость терапии.

В рамках совещаний в режиме онлайн особое внимание уделялось тому, чтобы у всех членов группы была возможность высказаться в рамках регулярных неофициальных голосований; кроме того, использовалась функция чата, позволяющая получить первоначальное представление о позиции членов ГРР в отношении каждой рекомендации (например, в поддержку или против какого-либо вмешательства), а также в отношении характера каждой рекомендации (настоятельная или условная). Методолог также просил участников пользоваться функцией «поднять руку», если они поддерживают тот или иной конкретный вариант. Хотя формальной системы голосования не было, такой подход позволил методологу и председателю группы оценить распределение мнений и направить дальнейшие обсуждения с целью достичь консенсуса.

Сила конкретной рекомендации определялась с учетом достоверности конкретных доказательств и доступности и практической осуществимости конкретных вмешательств. Рекомендация **в пользу** какого-либо вмешательства указывает на то, что оно должно быть выполнено, а рекомендация **против** какого-либо вмешательства указывает на то, что оно не должно выполняться. Характер рекомендации «настоятельная» или «условная» отражает степень уверенности группы ГРР в том, что желаемый эффект применения рассматриваемого вмешательства перевешивает возможные нежелательные последствия для положительной рекомендации или, наоборот, нежелательные последствия перевешивают потенциальные желаемые последствия – для отрицательной рекомендации.

Финальная формулировка каждой рекомендации, включая указание ее направленности и силы, подтверждалась формированием консенсуса всех членов ГРР, при этом каждого члена группы просили озвучить свое решение. Решения, принятые группой ГРР в отношении каждой рекомендации, представлены в разделе [Система таблиц принятия решений на основе доказательств](#).

По мере того как продолжают поступать новые данные, указанные наблюдения и рекомендации могут изменяться. Поэтому длительность использования данных рекомендаций составляет 3-6 месяцев, и клиницисты должны об этом знать.

## Внешняя проверка

Были приглашены семь внешних рецензентов (из Аргентины, Китая, Ганы, Ирака, Марокко, Мьянмы и России) для проверки предфинальной версии рекомендаций, ясности формулировок и специфики

конкретных географических условий. Все эксперты подписали соглашение о неразглашении и прошли оценку на предмет конфликта интересов.

## Ограничения

Основные ограничения настоящих рекомендаций связаны с качеством и количеством имеющихся доказательств, которые часто были основаны на единичных случаях или одной серии случаев. На степень достоверности влияло наличие систематических ошибок, которые следует лучше контролировать в будущих исследованиях. Кроме того, количество пациентов, представленных в анализе различных вариантов лечения, не было сбалансировано, и в некоторых случаях было очень ограниченным. Доказательства в отношении некоторых вариантов лечения для стран СНСД были также ограничены и требуют глубокого анализа, желательно в рамках тщательно спланированных наблюдательных исследований или рандомизированных контролируемых испытаний.

ГРР не включала в исследование представителей пациентов, но в будущих исследованиях это должно быть обеспечено.

## Приложение 6: Дополнительная информация о методах обзора опубликованной литературы и полученных результатах

### Синдром тромбоза с тромбоцитопенией (ТТС) после вакцинации против COVID-19

Члены экспертной группы по проведению оперативного обзора опубликованной литературы: Mónica Ballesteros, Jesús López Alcalde, Kavita Kothari.

Последняя дата поиска: 22 мая 2021 г.

Дата отчета: 23 мая 2021 г.

#### 1. Задача:

Актуализировать имеющиеся доказательства в отношении ТТС в контексте событий после вакцинации против COVID-19.

#### 2. ПВСИ:

Однозначно определяемым компонентом, включенным в структуру подхода ПВСИ, была популяция, поскольку конкретные клинические вопросы требуют проведения комплексного поиска данных в научной литературе.

**Популяция (в контексте событий после вакцинации против COVID-19):** Взрослое население, которое получило вакцину от COVID-19 и у которого развились клинические признаки и симптомы тромбоза и связанной с ним впервые выявленной тромбоцитопении в период от 4 до 28 дня после вакцинации. В данной актуализированной версии мы включили следующие термины, не связанные с новым эпизодом тромбоцитопении: тромбоз церебральных венозных синусов (ТЦВС), тромбоз висцеральных вен (внутрибрюшной), тромбоз глубоких вен (ТГВ), диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), легочная эмболия (ЛЭ), инсульт и инфаркт миокарда.

#### 3. Методы:

##### 3.1 Методы поиска для отбора исследований:

Данная обновленная стратегия поиска была разработана библиотекарем ВОЗ с учетом комментариев и рекомендаций, представленных экспертами-клиницистами. Более подробную информацию можно найти в разделе [Стратегии поиска в библиографических базах данных: PubMed, База данных ВОЗ по COVID-19 и Global Index Medicus](#).

##### 3.2 Электронные базы данных:

- База данных ВОЗ по COVID-19
- PubMed
- Global Index Medicus

##### 3.3 Методы проверки результатов поиска:

Проверка выполнялась двумя рецензентами (МВ, JLA), которые классифицировали конкретные результаты согласно типу данных, представленных в публикации ([Таблица S1](#)).

Таблица S1. Классификация исследований по типу данных

Тип данных	Определение
Эпидемиология	В исследовании описывается бремя заболевания или распределение болезни.
Механизм возникновения	В исследовании описываются возможные основополагающие причины ТТС или патофизиология ТТС.
Клинические характеристики	В исследовании описываются клинические характеристики амбулаторных и стационарных пациентов.
Диагноз	В исследовании описываются клинические признаки и симптомы, лабораторные исследования, визуализирующие исследования или любые другие тесты для постановки диагноза ТТС.

<b>Прогноз</b>	В исследовании представлены данные в отношении предварительного прогноза по интересующему исходу.
<b>Лечение</b>	В исследовании описывается оценка лечения или вмешательств в отношении ТТС (например, терапия, обеспечение максимального комфорта, облегчение симптомов и побочные эффекты).
<b>Медицинские услуги</b>	В исследовании описывается анализ предоставления услуг, процедуры, управление, организация или финансирование здравоохранения.

## Некоторые вопросы ПВСИ, используемые при проведении оперативного обзора доказательств

Конкретные вопросы ПВСИ, использованные при проведении оперативного обзора научных данных относительно признаков ТТС и лечения ТТС, диагностированного после вакцинации против COVID-19: оперативный обзор научных данных. Разработка стратегии поиска.

05 мая 2021 г.

- Какова глобальная этиология, базовая эпидемиология ТТС у взрослого населения после вакцинации против COVID-19?
- Каково клиническое проявление ТТС у пациентов после вакцинации против COVID-19?
- Разработано ли в литературе согласованное на международном уровне определение случая для пациентов с ТТС после вакцинации? Какие определения [случая], включая клинические характеристики и лабораторный диагноз, имеются на сегодняшний день?
- **Какой алгоритм является наиболее подходящим для сортировки и ведения случаев пациентов с вакциноопосредованным ТТС и тромбозом/тромбоэмболией после введения вакцины от COVID-19 на основе аденовирусного вектора?**
- Однозначно определяемым, компонентом, включенным в структуру подхода ПВСИ, была популяция, поскольку конкретные клинические вопросы требуют проведения комплексного поиска данных научной литературы.
- Вторая стратегия поиска включала следующую терминологию: тромбоз церебральных венозных синусов (ТЦВС), тромбоз висцеральных вен (внутрибрюшной), тромбоз глубоких вен (ТГВ), диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), легочная эмболия (ЛЭ), инсульт и инфаркт миокарда.

## Стратегии поиска в библиографических базах данных: PubMed, База данных ВОЗ по COVID-19 и Global Index Medicus

<b>Популяция</b>	Пациенты с вакциноопосредованным ТТС. Аналогичная патофизиология как для гепарин-индуцированной тромбоцитопении
<b>Вмешательство</b>	Негепариновый антикоагулянт (НГАК), высокая доза иммуноглобулинов внутривенно (ВВИГ), и преднизолон, профилактика тромбоза, стероиды, соль фолиевой кислоты, переливание тромбоцитарной массы, спленэктомия Тромбоциты <50 000/мкл
<b>Полная стратегия поиска в PubMed</b>	<p>((("Heparin induced thrombocytopenia"[tiab] OR (prothrombotic OR thrombosis[tiab] OR thrombotic[tiab] OR thromboembolism[tiab]) AND ("thrombocytopenia"[tiab] OR thrombocytopenic[tiab])) AND systematic[sb] ) (157)</p> <p>((prothrombotic OR thrombosis[tiab] OR thrombotic[tiab] OR thromboembolism[tiab]) AND ("thrombocytopenia"[tiab] OR thrombocytopenic[tiab])) AND (2020:2021[pdat]) AND (Coronavirus*[TIAB] OR corona?virus[Tiab] OR "Coronavirus"[Mesh] OR coronavirinae[tiab] OR coronaviridae[tiab] OR betacoronavirus[tiab] OR "corona pandemic"[tiab] OR COVID OR Covid19[TW] OR NCov[Tiab] OR 2019ncov[TW] OR (SARS AND COV) OR SARS2 OR "CoV 2"[tiab] OR CoV2[tiab] OR "Coronavirus Infections"[Mesh] OR NCOV19[tiab] OR "solidarity trial"[tiab]) (142)</p> <p>OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome"[tiab] OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia"[tiab] OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia"[tiab] OR " inflammatory and thrombotic response to vaccination"[tiab] OR "Rare thromboembolic syndrome"[tiab] OR VIPIT[tiab] OR</p> <p>(("Cerebral venous sinus thrombosis"[tiab] OR " Cerebral venous thrombosis"[tiab] OR " Sinus Thrombosis, Intracranial"[tiab] OR "cerebral sinovenous thrombosis"[tiab] OR "cerebral vein thrombosis"[tiab] OR "cerebral venous and sinus thrombosis"[tiab] OR "cerebral vein and dural sinus thrombosis"[tiab] OR " cavernous sinus thrombosis"[tiab] OR CVST[tiab] OR "Anti PF4 antibodies") AND ("thrombocytopenia"[tiab] OR thrombocytopenic[tiab]))</p>
<b>Полная строка поиска, База данных ВОЗ по COVID-19</b>	<p>"Heparin induced thrombocytopenia" OR ((prothrombotic OR thrombosis OR thrombotic OR thromboembolism) AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic))</p> <p>OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome" OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia" OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia" OR " inflammatory and thrombotic response to vaccination" OR "Rare thromboembolic syndrome" OR VIPIT OR</p> <p>(("Cerebral venous sinus thrombosis" OR " Cerebral venous thrombosis" OR " Sinus Thrombosis, Intracranial" OR "cerebral sinovenous thrombosis" OR "cerebral vein thrombosis" OR "cerebral venous and sinus thrombosis" OR "cerebral vein and dural sinus thrombosis" OR " cavernous sinus thrombosis" OR CVST OR "Anti PF4 antibodies") AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic))</p>

<p><b>База данных ВОЗ, ссылка</b></p>	<p><a href="https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/?output=site&amp;lang=en&amp;from=0&amp;sort=&amp;format=summary&amp;count=20&amp;fb=&amp;page=1&amp;skfp=&amp;index=tw&amp;q=%22Heparin+induced+thrombocytopenia%22+OR+%28%28prothrombotic+OR+thrombosis+OR+thrombotic+OR+thromboembolism%29+++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29+++OR+%22Vaccine+Induced+Thrombocytopenia+Syndrome%22+OR+%22vaccine-induced+prothrombotic+immune+thrombocytopenia%22+OR+%22Vaccine-Induced+Immune+Thrombotic+Thrombocytopenia%22+OR+%22+inflammatory+and+thrombotic+response+to+vaccination%22+OR+%22Rare+thromboembolic+syndrome%22+OR+VIPI T+OR+++%28%28%22Cerebral+venous+sinus+thrombosis%22+OR+%22+Cerebral+venous+thrombosis%22+OR+%22+Sinus+Thrombosis%2C+Intracranial%22+OR+%22cerebral+sinovenous+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+thrombosis%22+OR+%22cerebral+venous+and+sinus+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+and+dural+sinus+thrombosis%22+OR+%22+cavernous+sinus+thrombosis%22+OR+CVST%29+++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29&amp;search_form_submit=">https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/?output=site&amp;lang=en&amp;from=0&amp;sort=&amp;format=summary&amp;count=20&amp;fb=&amp;page=1&amp;skfp=&amp;index=tw&amp;q=%22Heparin+induced+thrombocytopenia%22+OR+%28%28prothrombotic+OR+thrombosis+OR+thrombotic+OR+thromboembolism%29+++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29+++OR+%22Vaccine+Induced+Thrombocytopenia+Syndrome%22+OR+%22vaccine-induced+prothrombotic+immune+thrombocytopenia%22+OR+%22Vaccine-Induced+Immune+Thrombotic+Thrombocytopenia%22+OR+%22+inflammatory+and+thrombotic+response+to+vaccination%22+OR+%22Rare+thromboembolic+syndrome%22+OR+VIPI T+OR+++%28%28%22Cerebral+venous+sinus+thrombosis%22+OR+%22+Cerebral+venous+thrombosis%22+OR+%22+Sinus+Thrombosis%2C+Intracranial%22+OR+%22cerebral+sinovenous+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+thrombosis%22+OR+%22cerebral+venous+and+sinus+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+and+dural+sinus+thrombosis%22+OR+%22+cavernous+sinus+thrombosis%22+OR+CVST%29+++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29&amp;search_form_submit=</a></p>
<p><b>Global Index Medicus</b></p>	<p>tw:("Heparin induced thrombocytopenia" OR ((prothrombotic OR thrombosis OR thrombotic) AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic)) OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome" OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia" OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia" OR "inflammatory and thrombotic response to vaccination" OR "Rare thromboembolic syndrome" OR vipit OR ((("Cerebral venous sinus thrombosis" OR "Cerebral venous thrombosis" OR "Sinus Thrombosis, Intracranial" OR "cerebral sinovenous thrombosis" OR "cerebral vein thrombosis" OR "cerebral venous and sinus thrombosis" OR "cerebral vein and dural sinus thrombosis" OR "cavernous sinus thrombosis" OR cvst) AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic))) AND ( type_of_study:( "guideline" OR "policy_brief" OR "systematic_reviews"))</p>
<p><b>GIM ссылка</b></p>	<p><a href="https://pesquisa.bvsalud.org/gim/?output=site&amp;lang=en&amp;from=0&amp;sort=&amp;format=summary&amp;count=20&amp;fb=&amp;page=1&amp;filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=guideline&amp;filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=policy_brief&amp;filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=systematic_reviews&amp;index=tw&amp;q=tw%3A%28%22Heparin+induced+thrombocytopenia%22+OR+%28%28prothrombotic+OR+thrombosis+OR+thrombotic%29+++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29+++OR+%22Vaccine+Induced+Thrombocytopenia+Syndrome%22+OR+%22vaccine-induced+prothrombotic+immune+thrombocytopenia%22+OR+%22Vaccine-Induced+Immune+Thrombotic+Thrombocytopenia%22+OR+%22+inflammatory+and+thrombotic+response+to+vaccination%22+OR+%22Rare+thromboembolic+syndrome%22+OR+vipit+OR+++%28%28%22Cerebral+venous+sinus+thrombosis%22+OR+%22+Cerebral+venous+thrombosis%22+OR+%22+Sinus+Thrombosis%2C+Intracranial%22+OR+%22cerebral+sinovenous+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+thrombosis%22+OR+%22cerebral+venous+and+sinus+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+and+dural+sinus+thrombosis%22+OR+%22+cavernous+sinus+thrombosis%22+OR+cvst%29+++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29%29+AND+%28+type_of_study%3A%28%22guideline%22+OR+%22policy_brief%22+OR+%22systematic_reviews%22%29%29&amp;search_form_submit=">https://pesquisa.bvsalud.org/gim/?output=site&amp;lang=en&amp;from=0&amp;sort=&amp;format=summary&amp;count=20&amp;fb=&amp;page=1&amp;filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=guideline&amp;filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=policy_brief&amp;filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=systematic_reviews&amp;index=tw&amp;q=tw%3A%28%22Heparin+induced+thrombocytopenia%22+OR+%28%28prothrombotic+OR+thrombosis+OR+thrombotic%29+++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29+++OR+%22Vaccine+Induced+Thrombocytopenia+Syndrome%22+OR+%22vaccine-induced+prothrombotic+immune+thrombocytopenia%22+OR+%22Vaccine-Induced+Immune+Thrombotic+Thrombocytopenia%22+OR+%22+inflammatory+and+thrombotic+response+to+vaccination%22+OR+%22Rare+thromboembolic+syndrome%22+OR+vipit+OR+++%28%28%22Cerebral+venous+sinus+thrombosis%22+OR+%22+Cerebral+venous+thrombosis%22+OR+%22+Sinus+Thrombosis%2C+Intracranial%22+OR+%22cerebral+sinovenous+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+thrombosis%22+OR+%22cerebral+venous+and+sinus+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+and+dural+sinus+thrombosis%22+OR+%22+cavernous+sinus+thrombosis%22+OR+cvst%29+++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29%29+AND+%28+type_of_study%3A%28%22guideline%22+OR+%22policy_brief%22+OR+%22systematic_reviews%22%29%29&amp;search_form_submit=</a></p>

Группа по проведению оперативного обзора

Тема исследования  
Синдром тромбоза и тромбоцитопении

База данных ВОЗ по COVID-19  
<https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>

Концепция	Критерий поиска	Результаты на 22.05.2021
#1- ТТС у пациентов с COVID-19	((prothrombotic OR thrombosis OR thrombotic OR thromboembolism OR embolism OR thrombus OR D-dimer OR "Splanchnic vein" OR SVT OR CVST OR DVT OR "Disseminated Intravascular coagulation" OR "consumptive coagulopathy" OR "disseminated intravascular coagulopathy" OR "defibrination syndrome" OR "defibrinogenation syndrome" OR "acquired afibrinogenemia" OR Stroke OR "cerebrovascular accident" OR "CVA" OR "cerebral infarct" OR "ischemic infarctions" OR "CNS infarction" OR "Myocardial Infarction" OR "coronary infarction") AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic OR "Anti PF4 antibodies" OR "platelet factor 4" OR "low platelet") OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome" OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia" OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia" OR " inflammatory and thrombotic response to vaccination" OR "Rare thromboembolic syndrome" OR VIPIT OR "Heparin induced thrombocytopenia"	353
# 2 – Тромбоз после вакцинации против COVID-19	("Cerebral venous sinus thrombosis" OR " Cerebral venous thrombosis" OR "Sinus Thrombosis, Intracranial" OR "cerebral sinovenous thrombosis" OR "cerebral vein thrombosis" OR "cerebral venous and sinus thrombosis" OR "cerebral vein and dural sinus thrombosis" OR " cavernous sinus thrombosis" OR "deep venous thrombosis" OR "deep vein thrombosis" OR "diffuse intravascular thrombosis" OR "arterial thrombosis" OR CVST OR DVT OR "Disseminated Intravascular coagulation" OR "consumptive coagulopathy" OR "disseminated intravascular coagulopathy" OR "defibrination syndrome" OR "defibrinogenation syndrome" OR "acquired afibrinogenemia" OR "splanchnic vein" OR SVT OR "intra-abdominal thrombosis" OR "intra-abdominal venous thrombosis" OR "intra-abdominal vein thrombosis" OR "abdominal thrombosis" OR "venous thromboembolism" OR "pulmonary embolism" OR "pulmonary thromboembolism" OR Stroke OR "cerebrovascular accident" OR "CVA" OR "cerebral infarct" OR "ischemic infarctions" OR "CNS infarction" OR "myocardial infarction" OR "coronary infarction" ) AND  (Innoculation* OR Immuniz* OR Vaccin* OR BNT162b2 OR "comirnaty" OR "mRNA-1273" OR CoviShield OR AZD1222 OR "Sputnik V" OR CoronaVac OR "BBIBP-CorV" OR "Ad26.CoV2.S" OR "JNJ-78436735" OR Ad26COVS1 OR VAC31518 OR EpiVacCorona OR Convidicea OR Ad5-nCoV OR Covaxin OR CoviVac OR ZF2001 OR "NVX-CoV2373" OR "ZyCoV-D" OR CIGB 66 OR "CVnCoV" OR "INO-4800" OR "VIR-7831" OR "UB-612" OR BNT162 OR "Soberana 1" OR "Soberana 2" OR Pzifer OR Moderna OR "Pzifer/bioNtech" OR AstraZeneca OR Gamaleya OR Sinovac OR Sinopharm OR "johnson & Johnson" OR Janssen OR "CanSino Biologics" OR "Bharat Biotech" OR "wuhan institute" OR Chumakov OR "Longcom Biopharmaceutical" OR "Finlay Institute of Vaccines" OR Novavax OR "Zydus Cadila" OR "Center for Genetic Engineering and Biotechnology" OR CureVac OR "University of Melbourne" OR "Murdoch Children's Research Institute" OR "Radboud University Medical Center" OR "Faustman Lab" OR "Inovio Pharmaceuticals" OR Dynavax OR ImmunityBio OR NantKwest OR COVAXX OR "adenovirus vector")	256

Pubmed  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Концепция	Критерий поиска	Результаты
	"Heparin induced thrombocytopenia"[tiab] OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome"[tiab] OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia"[tiab] OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic	181

#3 – Специальный отчет по синдромам, схожим с ТТС	Thrombocytopenia"[tiab] OR " inflammatory and thrombotic response to vaccination"[tiab] OR "Rare thromboembolic syndrome"[tiab] OR VIPIT[tiab] OR ((prothrombotic[tiab] OR thrombosis[tiab] OR thrombotic[tiab] OR thromboembolism[tiab] OR embolism[tiab] OR thrombus[tiab] OR D-dimer[tiab] OR "Splanchnic vein"[tiab] OR SVT[tiab] OR CVST[tiab] OR DVT[tiab] OR "Disseminated Intravascular coagulation"[tiab] OR "consumptive coagulopathy"[tiab] OR "disseminated intravascular coagulation syndrome"[tiab] OR "defibrination syndrome"[tiab] OR "defibrinogenation syndrome"[tiab] OR "acquired afibrinogenemia"[tiab] OR Stroke[tiab] OR "cerebrovascular accident"[tiab] OR "CVA"[tiab] OR "cerebral infarct"[tiab] OR "ischemic infarctions"[tiab] OR "CNS infarction"[tiab] OR "Myocardial Infarction"[tiab] OR "coronary infarction"[tiab]) AND ("thrombocytopenia"[tiab] OR thrombocytopenic[tiab] OR "Anti PF4 antibodies"[tiab] OR "platelet factor 4"[tiab] OR "low platelet"[tiab])) AND systematic[sb]	
---	--	--

Global Index Medicus  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Концепция	Критерий поиска	Результаты
#4 - Специальный отчет по синдромам, схожим с ТТС	"Heparin induced thrombocytopenia" OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome" OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia" OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia" OR " inflammatory and thrombotic response to vaccination" OR "Rare thromboembolic syndrome" OR VIPIT OR ((prothrombotic OR thrombosis OR thrombotic OR thromboembolism OR embolism OR thrombus OR D-dimer OR "Splanchnic vein" OR SVT OR CVST OR DVT OR "Disseminated Intravascular coagulation" OR "consumptive coagulopathy" OR "disseminated intravascular coagulopathy" OR "defibrination syndrome" OR "defibrinogenation syndrome" OR "acquired afibrinogenemia" OR Stroke OR "cerebrovascular accident" OR "CVA" OR "cerebral infarct" OR "ischemic infarctions" OR "CNS infarction" OR "Myocardial Infarction" OR "coronary infarction") AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic OR "Anti PF4 antibodies" OR "platelet factor 4" OR "low platelet")) AND ( type_of_study:( "guideline" OR "policy_brief" OR "systematic_reviews"))	14

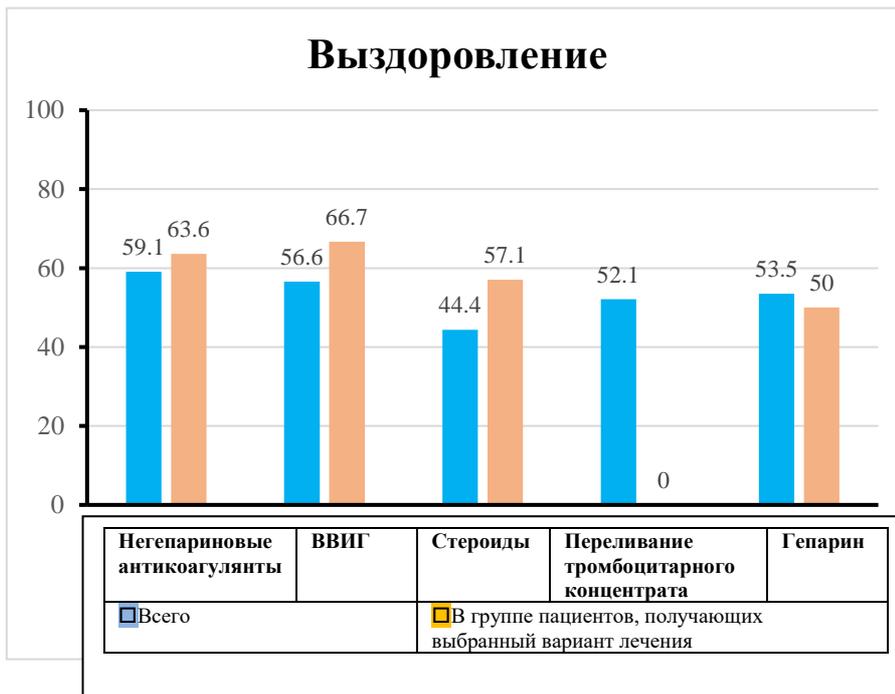
## Блок-схема отбора, проверки исследований и их включения в обзор



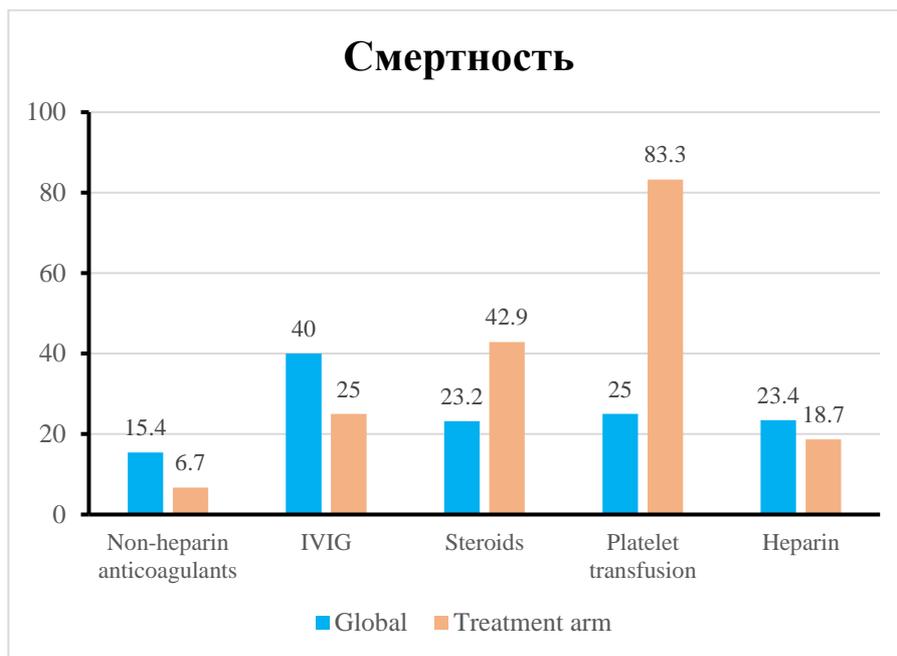
## Система таблиц принятия решений на основе доказательств 4

<b>Вопрос</b>	<b>Заключение</b>
1. Имеет ли данная проблема приоритетное значение?	нет, да, варьирует, неясно
2. Насколько существенна польза?	большая, умеренная, небольшая, обычная, варьирует, неясно
3. Насколько существенен вред?	большой, умеренный, небольшой, обычный, варьирует, неясно
4. Какова общая достоверность доказательств?	высокая, умеренная, низкая, очень низкая
5. Каков баланс соотношения пользы и вреда?	в пользу вмешательства, против вмешательства
6. Насколько население ценит лечение от ТТС?	степень изменчивости или неуверенности
7. Насколько существенны требования к ресурсам (затраты)?	большие, умеренные, несущественные затраты или экономия
8. Какова достоверность доказательств для затрат?	высокая, умеренная, низкая, очень низкая
9. Являются ли варианты терапии ТТС экономически эффективными?	в поддержку вмешательства, против вмешательства
10. Каков был бы эффект на соблюдение принципа социальной справедливости в здравоохранении?	снижает, повышает, варьирует, неясно
11. Доступны ли варианты терапии ТТС доступными для всех участвующих сторон?	нет, да, варьирует, неясно
12. Реализуемы ли варианты терапии ТТС практически?	нет, да, варьирует, неясно

## Обзор полученных результатов

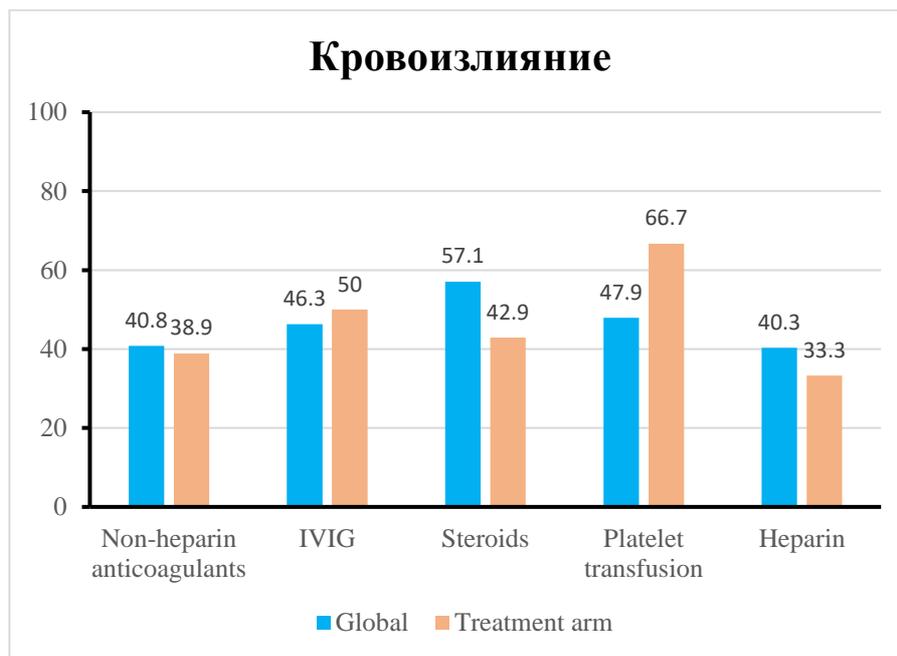


Лекарственный препарат	Кол-во исследований	Общая частота исхода	Кол-во исследований с достоверными данными	Частота исхода среди лиц, получивших терапию
Негепариновые антикоагулянты	6	65/110	5	28/44
ВВИГ	7	64/113	4	6/9
Стероиды	4	4/9	4	4/7
Переливание тромбоцитарного концентрата	5	25/48	3	0/6
Гепарин	8	68/127	4	7/14



Негепариновые антикоагулянты	ВВИГ	Стероиды	Переливание тромбоцитарного концентрата	Гепарин
<input type="checkbox"/> Всего		<input type="checkbox"/> В группе пациентов, получающих выбранный вариант лечения		

Лекарственный препарат	Кол-во исследований	Общая частота исхода	Кол-во исследований с достоверными данными	Частота исхода среди лиц, получивших терапию
Негепариновые антикоагулянты	6	17/110	4	1/15
ВВИГ	8	22/55	5	4/16
Стероиды	6	19/82	4	3/7
Переливание тромбоцитарного концентрата	5	12/48	3	5/6
Гепарин	9	30/128	5	6/32



Негепариновые антикоагулянты	ВВИГ	Стероиды	Переливание тромбоцитарного концентрата	Гепарин
<input type="checkbox"/> Всего		<input type="checkbox"/> В группе пациентов, получающих выбранный вариант лечения		

Лекарственный препарат	Кол-во исследований	Общая частота исхода	Кол-во исследований с достоверными данными	Частота исхода среди лиц, получивших терапию
Негепариновые антикоагулянты	5	20/49	4	7/18
ВВИГ	7	25/54	5	5/10
Стероиды	5	12/21	4	3/7
Переливание тромбоцитарного концентрата	5	23/48	3	4/6
Гепарин	8	27/67	6	7/21

## Возможные пробелы в исследовании в отношении будущей профилактики:

- Следует ли использовать гидроксихлорохин у пациентов с ТТС?
- Генетические маркеры пациентов «в группе риска».
- Факторы риска для ТТС и роль других тромботических факторов риска.
- Роль портативных устройств и диагностики в т.ч. тромбоэластографии (ТЭГ), которые позволяют определить уровень фибриногена, или портативного аппарата УЗИ (POCUS), который позволяет выполнять частую проверку коагулограммы/кровотечений.
- Длительность сохранения и стойкость ТФ4-антител при ТТС, связанном с вакциной от COVID-19. У пациентов с ГИТ, среднее время сохранения антител составляет 50 дней для выявления тестами активации тромбоцитов, и от 85 до 90 дней для выявления с помощью проведения иммунологического анализа. У ~35% положительные результаты иммунологического анализа могут сохраняться до 1 года с постепенным снижением уровней во времени. Поэтому из-за циркуляции ТФ4-/гепариновых антител пациенты могут иметь риск образования тромбозов.
- Длительность иммуносупрессивной терапии.
- Ведение резистентных к терапии случаев.
- Возможность донорства органов пациентов, умерших от ТТС.
- Рассмотреть возможность проведения экспресс обзора литературы для выявления распространенной причины гиперкоагуляции.
- Исследование повышенной частоты гиперкоагуляции у пациентов с инфекцией COVID-19 в анамнезе, при введении любой вакцины от COVID-19.
- Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) для оценки безопасности предлагаемой антикоагуляционной терапии, альтернативных коагулянтов и роли антитромбоцитарных средств, например, тикагрелора, в лечении пациентов.
- Позволит ли РКИ оценить клинической эффективности использования новых пероральных антикоагулянтов (NOACS) для профилактики у пациентов, излечившихся от ТТС после вакцинации против COVID-19? (если сохраняются антитела к ПФ-4).

## Таблицы доказательств

**Вопрос:** Применять ли гепарин или не применять гепарин и другие антикоагулянты у пациентов, у которых диагностирован ТТС после вакцинации против COVID-19? **Интересующий исход:** смерть (по всем причинам).

Оценка достоверности							Эффект терапии	Уровень достоверности доказательств	Важность исхода
Кол-во исследований	Тип дизайна исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несогласованность результатов различных исследований	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения			
<b>Смерть (по всем причинам)</b>									
9	Обсервационные исследования	Очень серьезный <sup>a</sup>	Серьезный <sup>b</sup>	Несерьезный	Очень серьезный <sup>c</sup>	Сильное подозрение на ошибку, связанную с погрешностью отбора публикаций <sup>d</sup>	В девяти исследованиях [7 серий случаев и 2 отчета о случае] были получены достоверные данные в отношении уровня смертности. В исследованиях участвовали 128 пациентов, 46 из которых получили терапию гепарином. Общий уровень смертности составил 30/128 (23,4%). Уровень смертности у пациентов, получавших терапию гепарином, составил 6/32 (18,7%) по данным 5-ти исследований с участием 32 пациентов.	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКИЙ	КРИТИЧЕСКАЯ

### Справочная литература:

- Greiner A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-2101.
- Mehta PR, Apan Mangion S, Benger M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1964-1965.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greiner A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. *medRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; version posted May 13, 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, 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):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Доступно здесь: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalinna A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood* 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. *J Clin Med.* 2021;10(8):1599.

### Разъяснения

- a. Систематическая ошибка отбора: летальные случаи с большей долей вероятности будут быстро (с интервалом 5-8 дней) опубликованы как отчеты о случаях, по сравнению с крупными сериями случаев. Не все вмешивающиеся факторы, влияющие на прогноз, были проанализированы (возраст, время от начала появления симптомов до начала терапии, сопутствующая терапия, наличие полиорганного тромбоза), и во многих случаях не осуществлялся полный контроль динамики.
- b. В исследованиях не указывалась дозировка препаратов. Длительность протоколов контроля динамики варьировала в различных исследованиях. Исследования различались как по клиническим характеристикам (различались стандартные методы лечения, локализация и тяжесть тромбозов) и так и по методологии; нет полной уверенности в том, что конкретные различия между исследованиями объясняют различия в оказываемом эффекте.
- c. Общее количество пациентов, включенных в исследования, было меньше количества, которое требуется для надлежащего выполнения одного исследования в соответствии с расчетом размера выборки.
- d. На момент выхода публикации для многих случаев отсутствовали данные о клиническом исходе.

**Вопрос:** Применять ли гепарин или не применять гепарин и другие антикоагулянты у пациентов, у которых диагностирован ТТС после вакцинации против COVID-19? Интересующий исход: внутрочерепное кровоизлияние.

Оценка достоверности							Эффект терапии	Уровень достоверности доказательств	Важность исхода
Кол-во исследований	Тип дизайна исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несогласованность результатов различных исследований	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения			

### Внутричерепное кровоизлияние

8	Обсервационные исследования	Очень серьезный <sup>a</sup>	Серьезный <sup>b</sup>	Несерьезный	Очень серьезный <sup>c</sup>	Сильное подозрение на ошибку, связанную с погрешностью отбора публикаций <sup>d</sup>	В восьми исследованиях [6 серий случаев и 2 отчета о случаях] были получены достоверные данные в отношении кровоизлияний. В исследованиях участвовали 67 пациентов, 34 из которых получили терапию гепарином. Общая частота внутрочерепных кровоизлияний составил 27/67 (40,3%). Частота внутрочерепных кровоизлияний у пациентов, получавших терапию гепарином, составил 7/21 (33,3%) по данным 6 исследований.	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКИЙ	КРИТИЧЕСКИЙ
---	-----------------------------	------------------------------	------------------------	-------------	------------------------------	---	--	----------------------	-------------

### Справочная литература:

- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-2101.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Benger M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COVS.2.S vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1964-1965.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS.2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;325(24):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Доступно здесь: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalinna A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood* 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. *J Clin Med.* 2021;10(8):1599.

### Разъяснения

- Систематическая ошибка отбора: летальные случаи с большей долей вероятности будут быстро (с интервалом 5-8 дней) опубликованы как отчеты о случаях, по сравнению с крупными сериями случаев. Не все вмешивающиеся факторы, влияющие на прогноз, были проанализированы (возраст, время от начала появления симптомов до начала терапии, сопутствующая терапия, наличие полиорганного тромбоза), и во многих случаях не осуществлялся полный контроль динамики.
- В исследованиях не указывалась дозировка препаратов. Длительность протоколов контроля динамики варьировала в различных исследованиях. Исследования различались как по клиническим характеристикам (различались стандартные методы лечения, локализация и тяжесть тромбозов) и так и по методологии; нет полной уверенности в том, что конкретные различия между исследованиями объясняют различия в оказываемом эффекте.
- Общее количество пациентов, включенных в исследования, было меньше количества, которое требуется для надлежащего выполнения одного исследования в соответствии с расчетом размера выборки.
- На момент выхода публикации для многих случаев отсутствовали данные о клиническом исходе

**Вопрос:** Применять ли гепарин или не применять гепарин и другие антикоагулянты у пациентов, у которых диагностирован ТТС после вакцинации против COVID-19? Интересующий исход – выздоровление.

Оценка достоверности							Эффект терапии	Уровень достоверности доказательств	Важность исхода
Кол-во исследований	Тип дизайна исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несо согласованность результатов различных исследований	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения			

### Выздоровление

8	Обсервационные исследования	Очень серьезный <sup>a</sup>	Серьезный <sup>b</sup>	Несерьезный	Очень серьезный <sup>c</sup>	Сильное подозрение на ошибку, связанную с погрешностью отбора публикаций <sup>d</sup>	В восьми исследованиях [7 серий случаев и 1 отчет о случае], получены достоверные данные по клиническому исходу «выздоровление»; в исследованиях участвовало 127 пациентов, 45 из которых получили терапию гепарином. На момент публикации отдельных исследований 68/127 (53,5%) пациентов выздоровели. Частота выздоровления пациентов, получавших терапию гепарином, составила 7/14 (50%) по данным 4-х исследований с участием 14 пациентов.	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКИЙ	КРИТИЧЕСКАЯ
---	-----------------------------	------------------------------	------------------------	-------------	------------------------------	---	---	----------------------	-------------

### Справочная литература:

- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-2101.
- Mehta PR, Apan Mangion S, Benger M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. *medRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; version posted May 13, 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, 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):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Доступно здесь: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalinna A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood* 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. *J Clin Med.* 2021;10(8):1599.

### Разъяснения

- Систематическая ошибка отбора: летальные случаи с большей долей вероятности будут быстро (с интервалом 5-8 дней) опубликованы как отчеты о случаях, по сравнению с крупными сериями случаев. Не все вмешивающиеся факторы, влияющие на прогноз, были проанализированы (возраст, время от начала появления симптомов до начала терапии, сопутствующая терапия, наличие полиорганного тромбоза), и во многих случаях не осуществлялся полный контроль динамики.
- В исследованиях не указывалась дозировка препаратов. Длительность протоколов контроля динамики варьировала в различных исследованиях. Исследования различались как по клиническим характеристикам (различались стандартные методы лечения, локализация и тяжесть тромбозов) и так и по методологии; нет полной уверенности в том, что конкретные различия между исследованиями объясняют различия в оказываемом эффекте.
- Общее количество пациентов, включенных в исследования, было меньше количества, которое требуется для надлежащего выполнения одного исследования в соответствии с расчетом размера выборки.
- На момент выхода публикации для многих случаев отсутствовали данные о клиническом исходе.

**Вопрос:** Применять ли негепариновые антикоагулянты или применять гепарин, или не применять антикоагулянты у пациентов, у которых диагностирован ТТС после вакцинации против COVID-19? Интересующий исход: смерть (по всем причинам).

Оценка достоверности							Эффект терапии	Уровень достоверности доказательств	Важность исхода
Кол-во исследований	Тип дизайна исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несогласованность результатов различных исследований	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения			

**Смерть (по всем причинам)**

6	Обсервационные исследования	Очень серьезный <sup>a</sup>	Серьезный <sup>b</sup>	Несерьезный	Очень серьезный <sup>c</sup>	Сильное подозрение на ошибку, связанную с погрешностью отбора публикаций <sup>d</sup>	В исследованиях шести серий случаев были получены достоверные данные; в исследованиях участвовали 110 пациентов, 77 из которых получили терапию НГАК. Общий уровень смертности составил 17/110 (15,4%). Уровень смертности среди пациентов, получавших НГАК составил 1/15 (6,7%), по данным 4 исследований с участием 15 пациентов.	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКИЙ	КРИТИЧЕСКАЯ
---	-----------------------------	------------------------------	------------------------	-------------	------------------------------	---	---	----------------------	-------------

**Справочная литература:**

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COV2.S vaccination. Am J Hematol. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; version posted May 13, 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, 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):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Доступно здесь: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalinna A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. J Clin Med. 2021;10(8):1599.

**Разъяснения**

- Систематическая ошибка отбора: летальные случаи с большей долей вероятности будут быстро (с интервалом 5-8 дней) опубликованы как отчеты о случаях, по сравнению с крупными сериями случаев. Не все вмешивающиеся факторы, влияющие на прогноз, были проанализированы (возраст, время от начала появления симптомов до начала терапии, сопутствующая терапия, наличие полиорганного тромбоза), и во многих случаях не осуществлялся полный контроль динамики.
- В исследованиях не указывалась дозировка препаратов. Длительность протоколов контроля динамики варьировала в различных исследованиях. Исследования различались как по клиническим характеристикам (различались стандартные методы лечения, локализация и тяжесть тромбозов) и так и по методологии; нет полной уверенности в том, что конкретные различия между исследованиями объясняют различия в оказываемом эффекте.
- Общее количество пациентов, включенных в исследования, было меньше количества, которое требуется для надлежащего выполнения одного исследования в соответствии с расчетом размера выборки.
- На момент выхода публикации для многих случаев отсутствовали данные о клиническом исходе.

**Вопрос:** Применять ли негепариновые антикоагулянты или применять гепарин, или не применять антикоагулянты у пациентов, у которых диагностирован ТТС после вакцинации против COVID-19? Интересующий исход: внутрочерепное кровоизлияние.

Оценка достоверности							Эффект терапии	Уровень достоверности доказательств	Важность исхода
Кол-во исследований	Тип дизайна исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несоответствие результатов различных исследований	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения			

#### Внутричерепное кровоизлияние

5	Обсервационные исследования	Очень серьезный <sup>a</sup>	Серьезный <sup>b</sup>	Несерьезный	Очень серьезный <sup>c</sup>	Сильное подозрение на ошибку, связанную с погрешностью отбора публикаций <sup>d</sup>	В рамках исследований пяти серий случаев были получены достоверные данные; в исследованиях участвовали 49 пациентов, 44 из которых получили терапию НГАК. Общая частота внутрочерепного кровоизлияния составила 20/49 (40,8%). Частота внутрочерепного кровоизлияния у пациентов, получавших НГАК, составила 7/18 (38,9%), по данным 4-х исследований с участием 18 пациентов.	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКИЙ	КРИТИЧЕСКАЯ
---	-----------------------------	------------------------------	------------------------	-------------	------------------------------	---	--	----------------------	-------------

#### Справочная литература:

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVID.S vaccination. Am J Hematol. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVID.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;325(24):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Доступно здесь: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwilinn A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. J Clin Med. 2021;10(8):1599.

#### Разъяснения

- a. Систематическая ошибка отбора: летальные случаи с большей долей вероятности будут быстро (с интервалом 5-8 дней) опубликованы как отчеты о случаях, по сравнению с крупными сериями случаев. Не все вмешивающиеся факторы, влияющие на прогноз, были проанализированы (возраст, время от начала появления симптомов до начала терапии, сопутствующая терапия, наличие полиорганного тромбоза), и во многих случаях не осуществлялся полный контроль динамики.
- b. В исследованиях не указывалась дозировка препаратов. Длительность протоколов контроля динамики варьировала в различных исследованиях. Исследования различались как по клиническим характеристикам (различались стандартные методы лечения, локализация и тяжесть тромбозов) и так и по методологии; нет полной уверенности в том, что конкретные различия между исследованиями объясняют различия в оказываемом эффекте.
- c. Общее количество пациентов, включенных в исследования, было меньше количества, которое требуется для надлежащего выполнения одного исследования в соответствии с расчетом размера выборки.
- d. На момент выхода публикации для многих случаев отсутствовали данные о клиническом исходе.

**Вопрос: Применять ли негепариновые антикоагулянты или применять гепарин, или не применять антикоагулянты у пациентов, у которых диагностирован ТТС после вакцинации против COVID-19? Интересующий исход: выздоровление.**

Оценка достоверности							Эффект терапии	Уровень достоверности доказательств	Важность исхода
Кол-во исследований	Тип дизайна исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несоответствие результатов различных исследований	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения			

**Выздоровление**

6	Обсервационные исследования	Очень серьезный <sup>a</sup>	Серьезный <sup>b</sup>	Несерьезный	Очень серьезный <sup>c</sup>	Сильное подозрение на ошибку, связанную с погрешностью отбора публикаций <sup>d</sup>	Достоверные данные были получены в шести исследованиях серий случаев; в исследовании участвовали 110 пациентов с ТТС, из которых 77 получили терапию НГАК. Общая частота выздоровления составила 65/110 (59,1%). Информация относительно клинического исхода «выздоровление» у пациентов, получивших терапию негепариновыми антикоагулянтами (НГАК) была доступна в 5 исследованиях на 44 пациентах. Частота выздоровления у этих пациентов составила 28/44 (63,6%).	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКИЙ	КРИТИЧЕСКАЯ
---	-----------------------------	------------------------------	------------------------	-------------	------------------------------	---	--	----------------------	-------------

**Справочная литература:**

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVS.S vaccination. Am J Hematol. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; version posted May 13, 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;325(24):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Доступно здесь: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalinna A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. J Clin Med. 2021;10(8):1599.

**Разъяснения**

- Систематическая ошибка отбора: летальные случаи с большей долей вероятности будут быстро (с интервалом 5-8 дней) опубликованы как отчеты о случаях, по сравнению с крупными сериями случаев. Не все вмешивающиеся факторы, влияющие на прогноз, были проанализированы (возраст, время от начала появления симптомов до начала терапии, сопутствующая терапия, наличие полиорганного тромбоза), и во многих случаях не осуществлялся полный контроль динамики.
- В исследованиях не указывалась дозировка препаратов. Длительность протоколов контроля динамики варьировала в различных исследованиях. Исследования различались как по клиническим характеристикам (различались стандартные методы лечения, локализация и тяжесть тромбозов) и так и по методологии; нет полной уверенности в том, что конкретные различия между исследованиями объясняют различия в оказываемом эффекте.
- Общее количество пациентов, включенных в исследования, было меньше количества, которое требуется для надлежащего выполнения одного исследования в соответствии с расчетом размера выборки.
- На момент выхода публикации для многих случаев отсутствовали данные о клиническом исходе.

**Вопрос: Применять ли ВВИГ или не применять терапию ВВИГ, другие лекарственные средства или процедуры у пациентов, у которых диагностирован ТТС после вакцинации против COVID-19? Интересующий исход: смерть (по всем причинам).**

Оценка достоверности							Эффект терапии	Уровень достоверности доказательств	Важность исхода
Кол-во исследований	Тип дизайна исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несогласованность результатов различных исследований	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения			

**Смерть (по всем причинам)**

8	Обсервационные исследования	Очень серьезный <sup>a</sup>	Серьезный <sup>b</sup>	Несерьезный	Очень серьезный <sup>c</sup>	Сильное подозрение на ошибку, связанную с погрешностью отбора публикаций <sup>d</sup>	В восьми исследованиях [3 отчета о случаях и 5 серий случаев] описано использование ВВИГ; в исследованиях участвовало 114 пациентов, 55 из которых получили терапию ВВИГ. Общий уровень смертности составил 22/55 (40,0%). Уровень смертности у пациентов, которые получили терапию ВВИГ, составил 4/16 (25,0%) по результатам 5 исследований с участием 16 пациентов.	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКИЙ	КРИТИЧЕСКАЯ
---	-----------------------------	------------------------------	------------------------	-------------	------------------------------	---	--	----------------------	-------------

**Справочная литература:**

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVS.S vaccination. Am J Hematol. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Mehta PR, Apar Mangion S, Bengier M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. Brain Behav Immun. 2021;95:514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COVS.S vaccination. N Engl J Med. 2021;384(20):1964-1965.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021;384(22):2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; version posted May 13, 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;325(24):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Доступно здесь: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwilinn A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.

**Разъяснения**

- Систематическая ошибка отбора: летальные случаи с большей долей вероятности будут быстро (с интервалом 5-8 дней) опубликованы как отчеты о случаях, по сравнению с крупными сериями случаев. Не все вмешивающиеся факторы, влияющие на прогноз, были проанализированы (возраст, время от начала появления симптомов до начала терапии, сопутствующая терапия, наличие полиорганного тромбоза), и во многих случаях не осуществлялся полный контроль динамики.
- В исследованиях не указывалась дозировка препаратов. Длительность протоколов контроля динамики варьировала в различных исследованиях. Исследования различались как по клиническим характеристикам (различались стандартные методы лечения, локализация и тяжесть тромбозов) и так и по методологии; нет полной уверенности в том, что конкретные различия между исследованиями объясняют различия в оказываемом эффекте.
- Общее количество пациентов, включенных в исследования, было меньше количества, которое требуется для надлежащего выполнения одного исследования в соответствии с расчетом размера выборки.
- На момент выхода публикации для многих случаев отсутствовали данные о клиническом исходе.

**Вопрос: Применять ли ВВИГ или не применять терапию ВВИГ, другие лекарственные средства или процедуры у пациентов, у которых диагностирован ТТС после вакцинации против COVID-19? Интересующий исход: внутричерепное кровоизлияние.**

Оценка достоверности							Эффект терапии	Уровень достоверности доказательств	Важность исхода
Кол-во исследований	Тип дизайна исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несогласованность результатов различных исследований	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения			

**Внутричерепное кровоизлияние**

7	Обсервационные исследования	Очень серьезный <sup>a</sup>	Серьезный <sup>b</sup>	Несерьезный	Очень серьезный <sup>c</sup>	Сильное подозрение на ошибку, связанную с погрешностью отбора публикаций <sup>d</sup>	В 7 исследованиях [3 отчета о случаях и 4 серии случаев] описано использование ВВИГ; в исследованиях участвовали 54 пациента, 35 из них получили терапию ВВИГ. Общая частота внутричерепного кровоизлияния составила 25/54 (46,3%). Частота внутричерепного кровоизлияния у пациентов, получивших терапию ВВИГ, составила 5/10 (50, 0%) по результатам 5 исследований с участием 10 пациентов.	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКИЙ	КРИТИЧЕСКАЯ
---	-----------------------------	------------------------------	------------------------	-------------	------------------------------	---	--	----------------------	-------------

**Справочная литература:**

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVS.S vaccination. Am J Hematol. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengier M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. Brain Behav Immun. 2021;95:514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COVS.S vaccination. N Engl J Med. 2021;384(20):1964-1965.
- Schultz NH, Sørsvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021;384(22):2124-2130.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;325(24):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Доступно здесь: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.

**Разъяснения**

- a. Систематическая ошибка отбора: летальные случаи с большей долей вероятности будут быстро (с интервалом 5-8 дней) опубликованы как отчеты о случаях, по сравнению с крупными сериями случаев. Не все вмешивающиеся факторы, влияющие на прогноз, были проанализированы (возраст, время от начала появления симптомов до начала терапии, сопутствующая терапия, наличие полиорганного тромбоза), и во многих случаях не осуществлялся полный контроль динамики.
- b. В исследованиях не указывалась дозировка препаратов. Длительность протоколов контроля динамики варьировала в различных исследованиях. Исследования различались как по клиническим характеристикам (различались стандартные методы лечения, локализация и тяжесть тромбозов) и так и по методологии; нет полной уверенности в том, что конкретные различия между исследованиями объясняют различия в оказываемом эффекте.
- c. Общее количество пациентов, включенных в исследования, было меньше количества, которое требуется для надлежащего выполнения одного исследования в соответствии с расчетом размера выборки.
- d. На момент выхода публикации для многих случаев отсутствовали данные о клиническом исходе.

**Вопрос:** Применять ли ВВИГ или не применять терапию ВВИГ, другие лекарственные средства или процедуры у пациентов, у которых диагностирован ТТС после вакцинации против COVID-19? Интересующий исход: выздоровление.

Оценка достоверности							Эффект терапии	Уровень достоверности доказательств	Важность исхода
Кол-во исследований	Тип дизайна исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несо согласованность результатов различных исследований	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения			

### Выздоровление

7	Обсервационные исследования	Очень серьезный <sup>a</sup>	Серьезный <sup>b</sup>	Несерьезный	Очень серьезный <sup>c</sup>	Сильное подозрение на ошибку, связанную с погрешностью отбора публикаций <sup>d</sup>	В 7 исследованиях [2 отчета о случае и 5 серий случаев] сообщалось об использовании ВВИГ; в исследованиях участвовали 113 пациентов, из которых 55 получили терапию ВВИГ. Общая частота выздоровления составила 64/113 (56,6%). Частота выздоровления у пациентов, получавших ВВИГ, составила 6/9 (66,7%) по данным 4 исследований с участием 9 пациентов.	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКИЙ	КРИТИЧЕСКАЯ
---	-----------------------------	------------------------------	------------------------	-------------	------------------------------	---	--	----------------------	-------------

### Справочная литература:

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVS.S vaccination. Am J Hematol. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Mehta PR, Apar Mangion S, Benger M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. Brain Behav Immun. 2021;95:514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COVS.S vaccination. N Engl J Med. 2021;384(20):1964-1965.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021;384(22):2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; version posted May 13, 2021.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Доступно здесь: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.

### Разъяснения

- Систематическая ошибка отбора: летальные случаи с большей долей вероятности будут быстро (с интервалом 5-8 дней) опубликованы как отчеты о случаях, по сравнению с крупными сериями случаев. Не все вмешивающиеся факторы, влияющие на прогноз, были проанализированы (возраст, время от начала появления симптомов до начала терапии, сопутствующая терапия, наличие полиорганного тромбоза), и во многих случаях не осуществлялся полный контроль динамики.
- В исследованиях не указывалась дозировка препаратов. Длительность протоколов контроля динамики варьировала в различных исследованиях. Исследования различались как по клиническим характеристикам (различались стандартные методы лечения, локализация и тяжесть тромбозов) и так и по методологии; нет полной уверенности в том, что конкретные различия между исследованиями объясняют различия в оказываемом эффекте.
- Общее количество пациентов, включенных в исследования, было меньше количества, которое требуется для надлежащего выполнения одного исследования в соответствии с расчетом размера выборки.
- На момент выхода публикации для многих случаев отсутствовали данные о клиническом исходе.

**Вопрос:** Выполнять ли переливание тромбоцитарного концентрата или не выполнять переливание тромбоцитарного концентрата -19 пациентам, у которых диагностирован ТТС после вакцинации против COVID-19? Интересующий исход: смерть (по всем причинам).

Оценка достоверности							Эффект терапии	Уровень достоверности доказательств	Важность исхода
Кол-во исследований	Тип дизайна исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несоответствие результатов различных исследований	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения			

**Смерть (по всем причинам)**

5	Обсервационные исследования	Очень серьезный <sup>a</sup>	Серьезный <sup>b</sup>	Несерьезный	Очень серьезный <sup>c</sup>	Сильное подозрение на ошибку, связанную с погрешностью отбора публикаций <sup>d</sup>	Достоверные данные были получены по 5 исследованиям [2 отчета о случае и 3 серии случаев]; в исследованиях участвовали 48 пациентов, из которых 16-ти пациентам было выполнено переливание тромбоцитарного концентрата. Общий уровень смертности составил 12/48 (25,0%). Уровень смертности у пациентов, которым было выполнено переливание тромбоцитарного концентрата, составил 5/6 (83,3%) по результатам 3 исследований с участием 6 пациентов.	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКИЙ	КРИТИЧЕСКАЯ
---	-----------------------------	------------------------------	------------------------	-------------	------------------------------	---	---	----------------------	-------------

**Справочная литература:**

- Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenziani I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS.2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;325(24):2448-56.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Доступно здесь: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.

**Разъяснения**

- Систематическая ошибка отбора: летальные случаи с большей долей вероятности будут быстро (с интервалом 5-8 дней) опубликованы как отчеты о случаях, по сравнению с крупными сериями случаев. Не все влияющие факторы, влияющие на прогноз, были проанализированы (возраст, время от начала появления симптомов до начала терапии, сопутствующая терапия, наличие полиорганного тромбоза), и во многих случаях не осуществлялся полный контроль динамики.
- В исследованиях не указывалась дозировка препаратов. Длительность протоколов контроля динамики варьировала в различных исследованиях. Исследования различались как по клиническим характеристикам (различались стандартные методы лечения, локализация и тяжесть тромбозов) и так и по методологии; нет полной уверенности в том, что конкретные различия между исследованиями объясняют различия в оказываемом эффекте.
- Общее количество пациентов, включенных в исследования, было меньше количества, которое требуется для надлежащего выполнения одного исследования в соответствии с расчетом размера выборки.
- На момент выхода публикации для многих случаев отсутствовали данные о клиническом исходе.

**Вопрос:** Выполнять ли переливание тромбоцитарного концентрата или не выполнять переливание тромбоцитарного концентрата -19 пациентам, у которых диагностирован ТТС после вакцинации против COVID-19? Интересующий исход: внутрисерпное кровоизлияние.

Оценка достоверности							Эффект терапии	Уровень достоверности доказательств	Важность исхода
Кол-во исследований	Тип дизайна исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несогласованность результатов различных исследований	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения			

### Внутрисерпное кровоизлияние

5	Обсервационные исследования	Очень серьезный <sup>a</sup>	Серьезный <sup>b</sup>	Несерьезный	Очень серьезный <sup>c</sup>	Сильное подозрение на ошибку, связанную с погрешностью отбора публикаций <sup>d</sup>	Достоверные данные были получены по 5 исследованиям [2 отчета о случаях и 3 серии случаев]; в исследованиях участвовали 48 пациентов, 16-ти их них было выполнено переливание тромбоцитарного концентрата. Общая частота внутрисерпного кровоизлияния составила 23/48 (47,9%). Частота внутрисерпного кровоизлияния у пациентов, которым было выполнено переливание тромбоцитарной массы, составила 4/6 (66,7%) по результатам 3 исследований с участием 6 пациентов.	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКИЙ	КРИТИЧЕСКАЯ
---	-----------------------------	------------------------------	------------------------	-------------	------------------------------	---	---	----------------------	-------------

### Справочная литература:

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenzi I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Benger M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
3. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS.2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;325(24):2448-56.
4. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
5. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Доступно здесь: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.

### Разъяснения

- a. Систематическая ошибка отбора: летальные случаи с большей долей вероятности будут быстро (с интервалом 5-8 дней) опубликованы как отчеты о случаях, по сравнению с крупными сериями случаев. Не все вмешивающиеся факторы, влияющие на прогноз, были проанализированы (возраст, время от начала появления симптомов до начала терапии, сопутствующая терапия, наличие полиорганного тромбоза), и во многих случаях не осуществлялся полный контроль динамики.
- b. В исследованиях не указывалась дозировка препаратов. Длительность протоколов контроля динамики варьировала в различных исследованиях. Исследования различались как по клиническим характеристикам (различались стандартные методы лечения, локализация и тяжесть тромбозов) и так и по методологии; нет полной уверенности в том, что конкретные различия между исследованиями объясняют различия в оказываемом эффекте.
- c. Общее количество пациентов, включенных в исследования, было меньше количества, которое требуется для надлежащего выполнения одного исследования в соответствии с расчетом размера выборки.
- d. На момент выхода публикации для многих случаев отсутствовали данные о клиническом исходе.

**Вопрос:** Выполнять ли переливание тромбоцитарного концентрата или не выполнять переливание тромбоцитарного концентрата пациентам, у которых диагностирован ТТС после вакцинации против COVID-19? Интересующий исход: выздоровление.

Оценка достоверности							Эффект терапии	Уровень достоверности доказательств	Важность исхода
Кол-во исследований	Тип дизайна исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несогласованность результатов различных исследований	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения			

### Выздоровление

5	Обсервационные исследования	Очень серьезный <sup>a</sup>	Серьезный <sup>b</sup>	Несерьезный	Очень серьезный <sup>c</sup>	Сильное подозрение на ошибку, связанную с погрешностью отбора публикаций <sup>d</sup>	Достоверные данные были получены по 5 исследованиям [2 отчета о случае и 3 серии случаев]; в исследованиях участвовали 48 пациентов, из которых 16-ти пациентам было выполнено переливание тромбоцитарного концентрата. Общая частота выздоровления составила 25/48 (52,1%). Частота выздоровления у пациентов, которым было выполнено переливание тромбоцитарной массы, составила 0/6 (0%) по данным 3 исследований с участием 6 пациентов.	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКИЙ	КРИТИЧЕСКАЯ
---	-----------------------------	------------------------------	------------------------	-------------	------------------------------	---	--	----------------------	-------------

### Справочная литература:

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenzi I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Benger M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
3. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, 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):2448-56.
4. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
5. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Доступно здесь: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.

### Разъяснения

- a. Систематическая ошибка отбора: летальные случаи с большей долей вероятности будут быстро (с интервалом 5-8 дней) опубликованы как отчеты о случаях, по сравнению с крупными сериями случаев. Не все вмешивающиеся факторы, влияющие на прогноз, были проанализированы (возраст, время от начала появления симптомов до начала терапии, сопутствующая терапия, наличие полиорганного тромбоза), и во многих случаях не осуществлялся полный контроль динамики.
- b. В исследованиях не указывалась дозировка препаратов. Длительность протоколов контроля динамики варьировала в различных исследованиях. Исследования различались как по клиническим характеристикам (различались стандартные методы лечения, локализация и тяжесть тромбозов) и так и по методологии; нет полной уверенности в том, что конкретные различия между исследованиями объясняют различия в оказываемом эффекте.
- c. Общее количество пациентов, включенных в исследования, было меньше количества, которое требуется для надлежащего выполнения одного исследования в соответствии с расчетом размера выборки.
- d. На момент выхода публикации для многих случаев отсутствовали данные о клиническом исходе.

**Вопрос:** Вводить ли стероиды или не вводить стероиды и другие препараты пациентам, у которых диагностирован ТТС после вакцинации против COVID-19? Интересующий исход – смерть (по всем причинам).

Оценка достоверности							Эффект терапии	Уровень достоверности доказательств	Важность исхода
Кол-во исследований	Тип дизайна исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несогласованность результатов различных исследований	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения			

**Смерть (по всем причинам)**

6	Обсервационные исследования	Очень серьезный <sup>a</sup>	Серьезный <sup>b</sup>	Несерьезный	Очень серьезный <sup>c</sup>	Сильное подозрение на ошибку, связанную с погрешностью отбора публикаций <sup>d</sup>	Достоверные данные были получены по 6 исследованиям [4 отчета о случаях и 2 серии случаев]; в исследовании участвовало 82 пациента, 14 из них получили стероиды. Общая частота смертей составила 19/82 (23.2%). Частота смертей у пациентов, получавших стероиды составила 3/7 (42,9%) по результатам четырех исследований с участием семи пациентов.	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКИЙ	КРИТИЧЕСКАЯ
---	-----------------------------	------------------------------	------------------------	-------------	------------------------------	---	---	----------------------	-------------

**Справочная литература:**

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVS.2.S vaccination. Am J Hematol. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. Brain Behav Immun. 2021;95:514-517.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021;384(22):2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; version posted May 13, 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS.2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;325(24):2448-56.
- Yocum A, Simon EL. Thrombotic thrombocytopenic purpura after Ad26.COVS.2.S vaccination. Am J Emerg Med. 2021:S0735-6757(21)00376-4. doi: 10.1016/j.ajem.2021.05.001.

**Разъяснения**

- Систематическая ошибка отбора: летальные случаи с большей долей вероятности будут быстро (с интервалом 5-8 дней) опубликованы как отчеты о случаях, по сравнению с крупными сериями случаев. Не все вмешивающиеся факторы, влияющие на прогноз, были проанализированы (возраст, время от начала появления симптомов до начала терапии, сопутствующая терапия, наличие полиорганного тромбоза), и во многих случаях не осуществлялся полный контроль динамики.
- В исследованиях не указывалась дозировка препаратов. Длительность протоколов контроля динамики варьировала в различных исследованиях. Исследования различались как по клиническим характеристикам (различались стандартные методы лечения, локализация и тяжесть тромбозов) и так и по методологии; нет полной уверенности в том, что конкретные различия между исследованиями объясняют различия в оказываемом эффекте.
- Общее количество пациентов, включенных в исследования, было меньше количества, которое требуется для надлежащего выполнения одного исследования в соответствии с расчетом размера выборки.
- На момент выхода публикации для многих случаев отсутствовали данные о клиническом исходе.

**Вопрос:** Вводить ли стероиды или не вводить стероиды и другие препараты пациентам, у которых диагностирован ТТС после вакцинации против COVID-19? Интересующий исход – внутрисерепное кровоизлияние.

Оценка достоверности							Эффект терапии	Уровень достоверности доказательств	Важность исхода
Кол-во исследований	Тип дизайна исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несогласованность результатов различных исследований	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения			

#### Внутричерепное кровоизлияние

5	Обсервационные исследования	Очень серьезный <sup>a</sup>	Серьезный <sup>b</sup>	Несерьезный	Очень серьезный <sup>c</sup>	Сильное подозрение на ошибку, связанную с грешностью отбора публикаций <sup>d</sup>	Достоверные данные были получены по 5 исследованиям [4 отчета о случаях и 1 серии случаев]; в исследовании участвовал 21 пациент, 10 из них получили стероиды. Общая частота внутрисерепного кровоизлияния составила 12/21 (57,1%). Частота внутрисерепного кровоизлияния у пациентов, получавших стероиды составила 3/7 (42,9%) по результатам четырех исследований с участием семи пациентов.	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКИЙ	КРИТИЧЕСКАЯ
---	-----------------------------	------------------------------	------------------------	-------------	------------------------------	---	---	----------------------	-------------

#### Справочная литература:

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenzi I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Benger M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
3. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, 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):2448-56.
4. Schultz NH, Sørsvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
5. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Доступно здесь: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.

#### Разъяснения

- a. Систематическая ошибка отбора: летальные случаи с большей долей вероятности будут быстро (с интервалом 5-8 дней) опубликованы как отчеты о случаях, по сравнению с крупными сериями случаев. Не все вмешивающиеся факторы, влияющие на прогноз, были проанализированы (возраст, время от начала появления симптомов до начала терапии, сопутствующая терапия, наличие полиорганного тромбоза), и во многих случаях не осуществлялся полный контроль динамики.
- b. В исследованиях не указывалась дозировка препаратов. Длительность протоколов контроля динамики варьировала в различных исследованиях. Исследования различались как по клиническим характеристикам (различались стандартные методы лечения, локализация и тяжесть тромбозов) и так и по методологии; нет полной уверенности в том, что конкретные различия между исследованиями объясняют различия в оказываемом эффекте.
- c. Общее количество пациентов, включенных в исследования, было меньше количества, которое требуется для надлежащего выполнения одного исследования в соответствии с расчетом размера выборки.
- d. На момент выхода публикации для многих случаев отсутствовали данные о клиническом исходе.

**Вопрос:** Вводить ли стероиды или не вводить стероиды и другие препараты пациентам, у которых диагностирован ТТС после вакцинации против COVID-19? Интересующий исход – смерть (по всем причинам) – выздоровление.

Оценка достоверности							Эффект терапии	Уровень достоверности доказательств	Важность исхода
Кол-во исследований	Тип дизайна исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несо согласованность результатов различных исследований	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения			

#### Выздоровление

4	Обсервационные исследования	Очень серьезный <sup>a</sup>	Серьезный <sup>b</sup>	Несерьезный	Очень серьезный <sup>c</sup>	Сильное подозрение на ошибку, связанную с погрешностью отбора публикаций <sup>d</sup>	Достоверные данные были получены по 4 исследованиям, все - серии случаев, с участием 9 пациентов; семь пациентов получали стероиды. Общая частота выздоровления составила 4/9 (44,4%). Частота выздоровления у пациентов, получавших стероиды, составила 4/7 (57,1%) по данным четырех отчетов о случаях с участием семи пациентов.	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКИЙ	КРИТИЧЕСКАЯ
---	-----------------------------	------------------------------	------------------------	-------------	------------------------------	---	---	----------------------	-------------

#### Справочная литература:

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenziani I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
3. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
4. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Доступно здесь: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.

#### Разъяснения

a. Систематическая ошибка отбора: летальные случаи с большей долей вероятности будут быстро (с интервалом 5-8 дней) опубликованы как отчеты о случаях, по сравнению с крупными сериями случаев. Не все вмешивающиеся факторы, влияющие на прогноз, были проанализированы (возраст, время от начала появления симптомов до начала терапии, сопутствующая терапия, наличие полиорганного тромбоза), и во многих случаях не осуществлялся полный контроль динамики.

b. В исследованиях не указывалась дозировка препаратов. Длительность протоколов контроля динамики варьировала в различных исследованиях. Исследования различались как по клиническим характеристикам (различались стандартные методы лечения, локализация и тяжесть тромбозов) и так и по методологии; нет полной уверенности в том, что конкретные различия между исследованиями объясняют различия в оказываемом эффекте.

c. Общее количество пациентов, включенных в исследования, было меньше количества, которое требуется для надлежащего выполнения одного исследования в соответствии с расчетом размера выборки.

d. На момент выхода публикации для многих случаев отсутствовали данные о клиническом исходе.