

ПЕРВЫЕ СЛУЧАИ КОАГУЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ КАК ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ВАКЦИНЫ GAM-COVID-VAC (SPUTNIK V)

А.С.Денисенко, М.Е.Рисс, И.Г.Кропачев*, Н.Н.Никитина

FIRST CASES OF COAGULATION DISORDERS AS COMPLICATIONS AFTER THE GAM-COVID-VAC (SPUTNIK V) VACCINE

A.S.Denisenko, M.E.Riess, I.G.Kropachev*, N.N.Nikitina

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, dsstasy-98@yandex.ru

*Центр общей врачебной (семейной) практики №3 поликлиники №4, Великий Новгород

В условиях масштабной вакцинации против новой коронавирусной инфекции COVID-19 практическое значение имеет изучение возможных осложнений после введения вакцины. На сегодняшний день на территории Российской Федерации зарегистрированы три вакцины против COVID-19. Целью настоящего исследования стал анализ первых случаев коагуляционных нарушений, впервые зарегистрированных после введения вакцины Gam-COVID-Vac (Sputnik V). Выявлены случаи коагуляционных нарушений, возникших у лиц разного возраста, а также изменения биохимического анализа крови и общего анализа мочи, требующие дополнительного исследования. Проведена аналогия с нарушениями коагулограммы после вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита и предложена гипотеза, объясняющая связь коагуляционных нарушений с вакцинацией. Обоснована необходимость и направленность дальнейшего изучения.

Ключевые слова: вакцинация, COVID-19, Gam-COVID-Vac (Sputnik V), коагуляционные нарушения, вакцинация против кори

Для цитирования: Денисенко А.С., Рисс М.Е., Кропачев И.Г., Никитина Н.Н. Первые случаи коагуляционных нарушений как осложнения после введения вакцины Gam-COVID-Vac (Sputnik V) // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.61-64. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).61-64](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).61-64)

In the context of large-scale vaccination against the new coronavirus infection COVID-19, the study of possible complications after the introduction of the vaccine is of practical importance. To date, three vaccines against COVID-19 have been registered in the Russian Federation. The aim of this study was to analyze the first cases of coagulation disorders first reported after the introduction of the Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine. Cases of coagulation disorders that occurred in people of different ages, as well as changes in the biochemical blood test and general urine analysis, requiring additional research, were identified. An analogy is drawn with coagulogram disorders after vaccination against measles, rubella and mumps, and a hypothesis is proposed to explain the relationship of coagulation disorders with vaccination. The necessity and direction of further study are justified.

Keywords: vaccination, COVID-19, Gam-COVID-Vac (Sputnik V), coagulation disorders, measles vaccination

For citation: Denisenko A.S., Riess M.E., Kropachev I.G., Nikitina N.N. First cases of coagulation disorders as complications after the Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.61-64. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).61-64](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).61-64)

Актуальность

В условиях пандемического распространения новой коронавирусной инфекции неопределимое значение в эпидемиологическом плане приобретает вакцинация. На территории Российской Федерации зарегистрированы три вакцины против COVID-19. Их эффективность уже доказана, однако тем более важным представляется исследование их возможных нежелательных эффектов на организм человека, поскольку именно такие исследования, проведенные максимально рано, могут способствовать рациональной организации вакцинации с оптимальным соотношением в системе «эффективность — безопасность».

Целью настоящего исследования стал анализ первых случаев коагуляционных нарушений, впервые зарегистрированных после введения вакцины Gam-COVID-Vac (Sputnik V).

В задачи исследования входило:

- 1) анализ первых клинических случаев коагуляционных нарушений, впервые зарегистрированных после введения вакцины Gam-COVID-Vac (Sputnik V);
- 2) изучение данных о наличии и патогенезе аналогичных нарушений после применения других противовирусных вакцин;
- 3) поиск возможных причин появления коагуляционных нарушений после введения вакцины Gam-COVID-Vac (Sputnik V).

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Центра общей врачебной (семейной) практики №3 поликлиники №4 города Великий Новгород с использованием медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях. Согласие на обработку данных получено. Всего обследовано 52

пациента, вакцинированных против COVID-19 вакциной Gam-COVID-Vac (Sputnik V). Вакцину вводили в объеме 0,5 мл/доза внутримышечно в режиме первичной бустерной вакцинации: 21-дневный интервал между первой дозой (rAd26) и второй дозой (rAd5), оба вектора несут ген для полноразмерного гликопротеина S. SARS-CoV-2.

Результаты и обсуждение

Исследование было начато после сообщения о 4 случаях ассоциированных с впервые возникшими коагуляционными нарушениями состояний, зарегистрированными спустя несколько дней после введения вакцины. В первых двух случаях были зарегистриро-

ваны летальные случаи тромбозмболии легочной артерии у мужчины и женщины, во втором — ишемический инсульт на 10-е сутки после введения вакцины, в третьем — лабораторно подтвержденные нарушения в системе гемостаза на фоне ухудшения самочувствия у пациентки 22 лет.

Из обследованных лиц у трех пациентов 1939, 1947 и 1989 гг. рождения на 10-е сутки после введения вакцины отмечалось значительное ухудшение самочувствия. После проведенных лабораторных исследований были обнаружены следующие нарушения в системе гемостаза (табл.1-3).

У пациента 1 повышено содержание фибриногена в плазме — 4,03 г/л при нормативных значениях

Таблица 1

Нарушения в системе гемостаза у пациентов после вакцинации Gam-COVID-Vac (Sputnik V)

Показатели	Пациент 1 (1939 г.р., мужчина)	Пациент 2 (1947 г.р., женщина)	Пациент 3 (1989 г.р., мужчина)	Референсные значения
АЧТВ*	37,0 с	53,5 с	43,0 с	27,7–40,2
МНО**	1,00	1,04	1,12	0,89–1,13
Протромбиновое время	12,6 с	13,0 с	13,9 с	10,2–13,0
Протромбин по Квику	60,0%	91,8%	79,0%	78,5–120,1
Фибриноген	4,03 г/л	4,3 г/л	2,67 г/л	1,54–3,98
Тромбоциты	$925 \times 10^9/\text{л}$	$181 \times 10^9/\text{л}$	$147 \times 10^9/\text{л}$	150–400

*Активированное частичное тромбопластиновое время; **международное нормализованное отношение

Таблица 2

Изменения в биохимическом анализе крови у пациентов после вакцинации Gam-COVID-Vac (Sputnik V)

Показатели	Пациент 1 (1939 г.р., мужчина)	Пациент 2 (1947 г.р., женщина)	Пациент 3 (1989 г.р., мужчина)	Референсные значения
АЛТ*	13 ед/л	16 ед/л	18 ед/л	0–40
АСТ**	15 ед/л	18 ед/л	23 ед/л	0–35
Билирубин общий	9,2 мкмоль/л	16,8 мкмоль/л	24,5 мкмоль/л	5,0–21,0
Глюкоза	4,5 ммоль/л	5,9 ммоль/л	5,3 ммоль/л	3,5–6,2
Креатинин	116,7 мкмоль/л	97,5 мкмоль/л	88,1 мкмоль/л	44,0–115,0
Мочевая кислота	417,7 мкмоль/л	—	—	142,0–416,0
С-реактивный белок	1,9 мкг/л	—	—	0,0–5,0
Холестерин	4,0 ммоль/л	5,1 мкмоль/л	3,9 мкмоль/л	2,8–5,2
Индекс атерогенности	2,7%	—	—	< 4,0
ЛПВП***	1,09 ммоль/л	—	—	0,9–1,68
ЛПНП***	2,46 ммоль/л	—	—	2,6–4,14

*Аланинаминотрансфераза; **аспартатаминотрансфераза; ***липопротеины высокой плотности; ****липопротеины низкой плотности

Таблица 3

Данные общего анализа мочи у пациентов после вакцинации Gam-COVID-Vac (Sputnik V)

Показатели	Пациент 1 (1939 г.р., мужчина)	Пациент 2 (1947 г.р., женщина)	Пациент 3 (1989 г.р., мужчина)	Референсные значения
Лейкоциты	Не обнаружено	70 кл/мл	Не обнаружено	До 15
Кетоновые тела	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	До 0,5
Нитраты	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
Уробилиноген	+	Норма	Норма	До 33
Билирубин	8,6 мкмоль/л	Не обнаружено	Не обнаружено	До 8,6
Белок	Не обнаружено	0,15 г/л	Не обнаружено	До 0,15
Глюкоза	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
Относительная плотность	1,030	1,030	1,020	1,005–1,020
Кровь	Не обнаружено	25 кл/мкл	Не обнаружено	Не обнаружено
pH	5,0	5,0	5,5	5,0–7,5

1,54–3,98, снижен протромбин по Квику – 60% при нижней границе нормы 78,5%, и значительно увеличено количество тромбоцитов в крови — $925 \times 10^9/\text{л}$ при верхней границе нормы $400 \times 10^9/\text{л}$. Следовательно, одновременно повышен риск как тромботических осложнений, так и риск кровотечений. В биохимическом анализе крови выявлено повышение уровня креатинина и мочевой кислоты. В общем анализе мочи определяется повышение относительной плотности мочи. Пациент страдает гипертонической болезнью, мочекаменной болезнью, хроническим гастритом, хроническим панкреатитом и воспалительным заболеванием предстательной железы.

У пациента 2 повышено АЧТВ — 53,5 с при верхней границе нормы 40,2 с, и фибриноген — 4,3 г/л при верхней границе нормы 3,98 г/л. Следовательно, аналогично предыдущему случаю отмечается склонность как к тромботическим осложнениям, так и к кровотечениям. В биохимическом анализе крови отклонений от нормативных показателей не выявлено. В общем анализе мочи определяется повышение относительной плотности мочи, лейкоцитурия и гематурия. У пациентки имеются следующие хронические заболевания: инсулиннезависимый сахарный диабет с множественными осложнениями, гипертоническая болезнь сердца и одна из форм стенокардии.

У пациента 3 повышено АЧТВ — 43,0 с (при верхней границе нормы 40,2 с), протромбиновое время — 13,9 с (при нормативных значениях 10,2–13 с), и несколько снижено содержание тромбоцитов — $147 \times 10^9/\text{л}$ (при нижней границе нормы $150 \times 10^9/\text{л}$). Эти изменения соответствуют состоянию гипокоагуляции. В биохимическом анализе крови отмечается увеличение уровня общего билирубина. В общем анализе мочи отклонений от нормативных значений не выявлено.

Липидный профиль у всех пациентов находится в целом в рамках нормативных значений. До проведения вакцинации против COVID-19 ни один из пациентов не страдал нарушениями гемостаза.

Таким образом, у всех трех пациентов отмечаются нарушения коагулограммы, появившиеся впервые после введения вакцины Gam-COVID-Vac (Sputnik V), у двух пациентов наблюдаются разнообразные изменения в биохимическом анализе крови, временная связь которых с вакцинацией остается под вопросом, у двух пациентов отмечается повышение относительной плотности, природа которого требует дальнейшего изучения.

Науке известны случаи коагуляционных осложнений после введения противовирусных вакцин. Одним из таких примеров служат случаи тромбозов и кровотечений после применения вакцины против кори, краснухи и эпидемического паротита. Миллер и его коллеги установили, что 1 из каждых 22300 прививок приводит к госпитализации по поводу идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), при этом в случаях ИТП, произошедших в течение шести недель после вакцинации, два из трех с большой долей вероятности связаны с вакциной [1, с.76].

Объяснением и доказательством этого феномена в конечном итоге стал накопленный опыт изучения

вирусных инфекций дикого типа. Действительно, ИТП довольно часто встречается после естественных инфекций кори и возникает примерно в 1 случае из 3000 случаев краснухи [1, с.77]. В целом, более 70% случаев ИТП возникают в результате вирусной инфекции. Аналогично объясняют возникновение ИТП после вакцинации против гриппа (ваксигрипп, Франция) [2].

Что касается возникновения тромбозов как осложнения после введения вакцины против COVID-19 с аденовирусным вектором, то, несмотря на документальную фиксацию фактов подобных осложнений после применения вакцины Oxford-AstraZeneca COVID-19, единого мнения относительно причинно-следственных связей и патогенеза подобных нарушений до сих пор нет [3].

Исходя из данных литературы и результатов проведенного исследования, можно предположить, что аналогично коагуляционным нарушениям после вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита развитие разнонаправленных коагуляционных сдвигов у некоторых пациентов, получивших вакцину Gam-COVID-Vac (Sputnik V), объясняется соответствующими изменениями коагулограммы при естественном течении новой коронавирусной инфекции. Известно, что венозные тромбозы и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) часто осложняют течение COVID-19, несколько реже встречаются артериальные тромбозы [4]. В лабораторных исследованиях отмечают выраженный рост Д-димера и протромбина с параллельно снижающимся числом фибриногена на 10–14 день у больных с летальным исходом [5]. Следовательно, мы можем провести аналогию с корью и вакциной против нее: на фоне встречаемости тяжелых кровотечений при естественном течении этого заболевания отмечались случаи ИТП после вакцинации. В настоящее время грозным осложнением новой коронавирусной инфекции являются тромбозы и тромбоэмболии, и в то же время отмечаются коагуляционные нарушения после применения вакцины.

Выводы

Таким образом, после введения вакцины Gam-COVID-Vac регистрируются единичные случаи коагуляционных нарушений. Их возникновение и биологическую правдоподобность связи с вакцинацией предположительно можно связать с развитием тромботических и тромбоэмболических осложнений при естественном течении новой коронавирусной инфекции. Такое объяснение имеет право на жизнь, в том числе благодаря аналогичному объяснению коагуляционных осложнений после вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита. Помимо коагуляционных нарушений определяются биохимические сдвиги в анализах крови, а также повышение относительной плотности мочи. На данном этапе не представляется возможным утверждать наличие связи этих изменений с применением вакцины, однако все эти данные обосновывают необходимость широкомасштабного исследования, призванного выяснить природу лабораторных изменений состава крови и мочи, редко наблюдаемых после применения вакцины Gam-COVID-Vac (Sputnik V).

References

1. Munyer T.P., Mangi R.J., Dolan T., Kantor F.S. Depressed lymphocyte function after measles-mumps-rubella vaccination // *The Journal of Infectious Diseases*. 1975. Vol.132, Issue 1. P.75-78.
2. Петров В.Ю., Плахута Т.Г., Сосков Г.И. Вакциноиндуцированная острая тромбоцитопеническая пурпура у детей // *Педиатрия*. 2006. №85(6). С.8-12.
3. Merchant H.A. CoViD vaccines and thrombotic events: EMA issued warning to patients and healthcare professionals // *J of Pharm Policy and Pract.* 2021. V.14. Article number: 32 DOI: <https://doi.org/10.1186/s40545-021-00315-w>
4. Анаев Э.Х., Княжеская Н.П. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию // *Практическая пульмонология*. 2020. №1. С.3-13.
5. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J Thromb Haemost.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
1. Munyer Th.P., Mangi R.J., Dolan Th., et al. Depressed Lymphocyte Function after Measles-Mumps-Rubella Vaccination. *The Journal of Infectious Diseases*, 1975, v.132, iss.1, pp.75-78.
2. Petrov V.Yu., Plakhuta T.G., Soskov G.I. Vaksinoindutsirovannaya ostraya trombotsitopenicheskaya purpura u detey [Vaccine-induced acute thrombocytopenic purpura in children]. *Pediatrics*, 2006, no.6, pp.8-11.
3. Hamid A. Merchant CoViD vaccines and thrombotic events: EMA issued warning to patients and healthcare professionals. *J of Pharm Policy and Pract.*, 2021, vol.14, article number: 32. DOI: doi.org/10.1186/s40545-021-00315-w
4. Anaev E.Kh., Knyazheskaya N.P. Koagulopatiya pri COVID-19: fokus na antikoagulyantnyuyu terapiyu [Coagulopathy in COVID-19: Focus on anticoagulant therapy]. *Prakticheskaya pul'monologiya*, 2020, no.1, pp.3-13.
5. Tang N., Li D., Wang X., et al. Abnormal Coagulation Parameters Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia. *J Thromb Haemost.*, 2020. DOI:10.1111/jth.14768