

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG BỆNH NHÂN COVID-19 NGUY KỊCH CÓ KHÁNG THỂ HIT DƯƠNG TÍNH

Nguyễn Hữu Tuấn¹, Lê Thị Phương Thảo¹, Trần Thanh Tùng¹,
Võ Nguyễn Anh Thơ², Hoàng Thị Thúy Hà¹, Nguyễn Ngọc Sang²,
Nguyễn Thị Thảo¹, Nguyễn Thị Thanh Thảo¹, Lê Quốc Hùng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Trình bày một loạt trường hợp bệnh nhân COVID-19 nguy kịch có kháng thể HIT dương tính được điều trị tại bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 07 năm 2021 đến tháng 02 năm 2022. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Báo cáo hồi cứu hàng loạt ca các bệnh nhân COVID-19 nguy kịch có xét nghiệm dương tính với kháng thể HIT bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang đa giá kháng thể Anti-PF4/Heparin với điểm cắt là 1,0 U/ml. Thông tin về giới tính, tuổi, các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng (hiệu giá kháng thể HIT, kháng thể kháng phospholipid, thời gian tiếp xúc với heparin, số lượng tiểu cầu ban đầu và số lượng tiểu cầu thấp nhất, nồng độ D-Dimer ban đầu và nồng độ cao nhất, tình trạng huyết khối đã được xác nhận, nhiễm trùng thứ phát, thủ thuật can thiệp xâm lấn và kết cục) của các bệnh nhân đã được mô tả. **Kết quả:** 18 bệnh nhân đã được đưa vào báo cáo hàng loạt ca của chúng tôi. Thời gian tiếp xúc với heparin trung bình là $13,33 \pm 8,42$ ngày. Hiệu giá kháng thể HIT trung bình là $2,56 \pm 1,91$ U/ml. 2/18 bệnh nhân có xét nghiệm

dương tính với kháng thể kháng phospholipid. Số lượng tiểu cầu ban đầu trung bình là $235,67 \pm 74,70$ G/L và số lượng tiểu cầu thấp nhất trung bình là $60,89 \pm 51,12$ G/L. Nồng độ D-dimer trung bình ban đầu là $6481,61 \pm 14647,13$ ng/ml và nồng độ D-dimer cao nhất trung bình là $14194,72 \pm 16178,98$ ng/ml. 11/18 bệnh nhân bị nhiễm trùng thứ phát. Hầu hết các tác nhân nhiễm khuẩn được phát hiện phổ biến là *Acinetobacter baumannii* và *Klebsiella pneumoniae*. Về điều trị HIT, 7 bệnh nhân được dùng argatroban và 3 bệnh nhân được rivaroxaban. Về kết cục của bệnh nhân, chỉ có 2 bệnh nhân sống sót. **Kết luận:** Từ loạt trường hợp của chúng tôi, chúng tôi nghi ngờ rằng bên cạnh việc tiếp xúc lâu và liên tục với heparin, nhiễm khuẩn thứ phát có thể là một yếu tố nguy cơ quan trọng đối với HIT ở bệnh nhân COVID-19. Hơn nữa, đồng dương tính với các kháng thể kháng phospholipid có thể xảy ra và làm phức tạp các lựa chọn điều trị. Cuối cùng, những bệnh nhân COVID-19 bị bệnh nặng có kháng thể HIT dương tính dường như có tỷ lệ sống sót rất thấp. Tuy nhiên, tiên lượng bệnh có liên quan độc lập đến HIT hay không vẫn cần được tìm hiểu kỹ trong các nghiên cứu trong tương lai.

¹Khoa Huyết học, bệnh viện Chợ Rẫy

²Khoa Bệnh nhiệt đới, bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Phương Thảo

SĐT: 0906977809

Email: ltpthao.nt18@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 02/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 02/8/2022

Ngày duyệt bài: 05/9/2022

SUMMARY

Aims: We present a case series of critical ill COVID-19 patients with positive for HIT antibodies treated at Cho Ray Hospital from July 2021 to February 2022. **Methods:** This is a retrospective case series report of critically ill

COVID-19 patients who tested positive for HIT antibodies using an Anti-PF4/Heparin antibody chemiluminescent assay with a cut-off value of 1.0 U/ml. Demographic information (sex, age,) clinical and laboratory characteristics (HIT antibody titer, antiphospholipid antibody positivity, heparin exposure duration, baseline and nadir platelet counts, baseline and peak D-Dimer levels, confirmed thrombosis, secondary infections, procedures indicated and outcome) of the patients were described. **Results:** 18 patients were included in our case series. Mean heparin exposure duration was 13.33 ± 8.42 days. Mean HIT antibody titer was 2.56 ± 1.91 U/ml. 2/18 patients were also tested positive for antiphospholipid antibodies. Mean baseline platelet count was 235.67 ± 74.70 G/L and mean nadir platelet count was 60.89 ± 51.12 G/L. Mean baseline D-dimer was 6481.61 ± 14647.13 ng/ml and mean peak D-dimer was 14194.72 ± 16178.98 ng/ml. 11/18 patients had secondary infections. Most common pathogens detected were *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. With regards to HIT treatment, 7 patients received argatroban and 3 patients received rivaroxaban. Regarding patients' outcome, only 2 patients survived. **Conclusion:** From our case series, we suspect that beside long, continuous exposure to heparin, secondary bacterial infections can be an important risk factor for HIT in COVID-19 patients. Furthermore, co-positivity with antiphospholipid antibodies may occur and complicate treatment options. Lastly, critically ill COVID-19 patients with positive HIT antibody seemed to have a very poor survival rate. However, whether this phenomenon is related to HIT remains to be investigated in future studies.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh COVID-19 do virus SARS-CoV-2 và các biến thể của nó đang diễn ra trên phạm vi toàn cầu và trở thành vấn đề sức khỏe được quan tâm nhất kể từ khi xuất hiện vào tháng 12 năm 2019. Tính tới thời điểm hiện tại, bệnh đã cướp đi sinh mạng của hơn 5 triệu người trên toàn thế giới (1). Bệnh có thể gây ra nhiều triệu chứng khác nhau, do tác động của virus lên nhiều hệ thống cơ quan của bệnh nhân, trong đó huyết khối và rối loạn đông máu liên quan đến COVID-19 đã được chứng minh là một trong những biểu hiện nghiêm trọng nhất của bệnh. Do đó, theo các hướng dẫn đã được công bố, dự phòng huyết khối bằng thuốc kháng đông, đặc biệt là heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH) và heparin không phân đoạn (UFH,) đã trở thành một thành phần chính trong điều trị COVID-19 (2). Hơn thế nữa, những bệnh nhân (BN) nguy kịch điều trị trong các đơn vị chăm sóc tích cực (ICU) có thể cần sử dụng heparin liều cao và lâu dài trong các thủ thuật xâm lấn như trị liệu thay thế thận liên tục (CRRT,) oxy hóa qua màng ngoài cơ thể (ECMO) hoặc thẩm tách máu ngắt quãng (IHD.) Tuy nhiên, khi sử dụng heparin là cần thiết đối với BN COVID-19, nó cũng đi kèm với tăng nguy cơ giảm tiêu cầu do heparin (HIT), một tác dụng phụ không phổ biến nhưng có khả năng gây tử vong của heparin. Hơn thế nữa, COVID-19 cũng có liên quan đến việc gia tăng tỷ lệ HIT, đặc biệt BN nguy kịch điều trị tại ICU (3). Do vậy, điều quan trọng nhất là xác định các BN COVID-19 có nguy cơ HIT để đưa ra hướng xử trí kịp thời đối với tình trạng đó. Tuy nhiên, các báo cáo về HIT ở BN COVID-19 chủ yếu là các báo cáo trường hợp đơn lẻ, chúng ta không thể dựa vào đó để cung cấp bức tranh toàn diện về HIT trong các trường

hợp COVID-19. Do đó, trong báo cáo này, chúng tôi đã mô tả một loạt trường hợp BN COVID-19 có kháng thể HIT dương tính được điều trị tại bệnh viện của chúng tôi, với hy vọng giúp làm rõ các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm BN đặc biệt này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chúng tôi đã thực hiện một báo cáo hồi cứu hàng loạt ca BN COVID-19 nguy kịch được điều trị tại Bệnh viện Chợ Rẫy, Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 7 năm 2021 đến tháng 2 năm 2022 và những người đã xét nghiệm dương tính với kháng thể HIT bằng xét nghiệm miễn dịch hóa phát quang đa giá kháng thể Anti-PF4/Heparin (HemosIL® HIT-Ab) với điểm cắt là 1,0 U/ml. Thông tin về giới tính, tuổi, các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng (hiệu giá kháng thể HIT, kháng thể kháng phospholipid, thời gian tiếp xúc với heparin, số lượng tiểu cầu ban đầu và số lượng tiểu cầu thấp nhất, nồng độ D-Dimer ban đầu và nồng độ cao nhất, tình trạng huyết khối đã được xác nhận, nhiễm trùng thứ phát, thủ thuật can thiệp xâm lấn và kết cục) của các bệnh nhân đã được mô tả.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tổng cộng có 18 BN (9 nữ, 9 nam) được đưa vào báo cáo loạt ca bệnh. Các đặc điểm

lâm sàng và cận lâm sàng của BN được tóm tắt trong Bảng 1. Tuổi trung bình của BN là 59,78 ± 12,78 tuổi. 14 BN được điều trị CRRT, 1 BN ECMO và 1 BN IHD. Thời gian tiếp xúc với heparin trung bình là 13,33 ± 8,42 ngày đối với heparin và 10,28 ± 7,39 ngày đối với riêng UFH, 1 BN không tiếp xúc với UFH. Hiệu giá kháng thể HIT trung bình là 2,56 ± 1,91 U/ml. 2 trong 18 BN có xét nghiệm dương tính với kháng thể kháng phospholipid (1 BN kháng thể kháng cardiolipin và 1 BN kháng thể kháng β2-glycoprotein). Số lượng tiểu cầu ban đầu trung bình là 235,67 ± 74,70 G/L. Số lượng tiểu cầu thấp nhất trung bình là 60,89 ± 51,12 G/L. Nồng độ D-dimer ban đầu trung bình là 6481,61 ± 14647,13 ng/ml. Nồng độ D-dimer cao nhất trung bình là 14194,72 ± 16178,98 ng/ml. Chỉ có 4/18 BN được chứng minh là có huyết khối. 11/18 BN bị nhiễm trùng thứ phát, đáng chú ý nhất tác nhân *Acinetobacter baumannii* (6/18 BN) và *Klebsiella pneumoniae* (6/18 BN). Các tác nhân vi khuẩn khác bao gồm *Escheria coli* và *Enterococcus faecium*. Liên quan đến điều trị HIT, 7 BN được dùng argatroban và 3 BN được dùng rivaroxaban làm thuốc kháng đông thay thế heparin. Về tiên lượng, 16/18 BN đã tử vong.

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân COVID-19 nguy kịch có kháng thể HIT

	Giới	Tuổi	HIT-Ab	Kháng thể kháng phospholipid		Heparin			PLT ban đầu	PLT thấp nhất	D-dimer ban đầu	D-dimer cao nhất	Huyết khối	Nhiễm trùng thứ phát	Kháng đông thay thế	Sống của	Can thiệp
				Anti-cardiolipin	Anti β2-Glycoprotein	UFH	LMWH	Tổng									
1	F	63	1,7	-	-	22	2	24	360	22	725	17844	N	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	N	N	CRRT
2	F	58	1,5	-	-	31	5	36	206	161	249	1541	N	N	N	N	CRRT
3	M	71	2,1	-	+	11	0	11	210	137	61110	61110	DVT	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Rivaroxaban	N	N
4	F	59	1,2	-	-	6	1	7	173	5	3880	3956	N	N	N	N	CRRT
5	F	71	1,7	N/A	N/A	11	2	13	225	67	966	13278	N	<i>Acinetobacter baumannii</i>	N	N	CRRT
6	F	26	1,3	+	-	8	0	8	161	41	14550	19970	N	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Argatroban	N	ECMO
7	M	61	2,3	-	-	9	8	17	193	25	1877	1877	DVT	N	N	N	CRRT
8	F	57	2,3	-	-	7	6	13	307	25	1069	3164	N	N	N	N	CRRT
9	M	42	7,4	N/A	N/A	12	1	13	222	20	850	10515	N	N	Argatroban	N	CRRT
10	M	71	1,1	N/A	N/A	4	0	4	131	37	20192	20192	N	N	Argatroban	N	CRRT
11	M	57	2,2	-	-	18	9	27	315	156	635	12547	N	N	Rivaroxaban	Y	IHD

KỶ YẾU CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CHUYÊN NGÀNH HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU

	Giới	Tuổi	HIT-Ab	Kháng thể kháng phospholipid		Heparin			PLT ban đầu	PLT thấp nhất	D-dimer ban đầu	D-dimer cao nhất	Huyết khối	Nhiễm trùng thứ phát	Kháng đông thay thế	Sống còn	Can thiệp
				Anti-cardiolipin	Anti β 2-Glycoprotein	UFH	LMWH	Tổng									
12	F	68	7.1	N/A	N/A	14	0	14	332	8	2600	43567	N	Klebsiella pneumoniae	Argatroban	N	CRRT
13	F	60	1.6	-	-	5	3	8	305	71	1414	1800	N	Acinetobacter baumannii	Argatroban	N	CRRT
14	M	65	1.4	N/A	N/A	8	0	8	75	10	774	774	N	Klebsiella pneumoniae	N	N	CRRT
15	M	45	3.8	-	-	10	1	11	265	99	4091	26998	PE	Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae	Argatroban	N	CRRT
16	F	52	1.4	N/A	N/A	6	1	7	278	76	792	1792	N	E. coli	N	N	CRRT
17	M	81	1.6	N/A	N/A	3	13	16	249	97	555	6370	N	Acinetobacter baumannii	Argatroban	N	CRRT
18	M	65	4.4	-	-	0	3	3	197	19	840	3230	TM cảnh trong	Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecium	Rivaroxaban	Y	N

Ghi chú: M: nam, F: nữ, N: không, N/A: không có dữ liệu, Y: còn sống

IV. BÀN LUẬN

Loạt trường hợp của chúng tôi cho thấy những BN COVID-19 nguy kịch có kháng thể HIT dương tính có một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng khác biệt có thể chứng tỏ sự quan trọng trong việc lập chiến lược điều trị cho nhóm bệnh đặc biệt này. Đầu tiên, chẩn đoán HIT thường yêu cầu một xét nghiệm miễn dịch và một xét nghiệm chức năng đối với kháng thể kháng PF4/Heparin (4). Tuy nhiên, các xét nghiệm chức năng rất khó thực hiện, thời gian lâu và trong nhiều trường hợp xét nghiệm không có sẵn. Mặc khác, các xét nghiệm miễn dịch hiện nay có độ nhạy và độ đặc hiệu ngày càng cao. Cụ thể hơn, xét nghiệm miễn dịch hóa phát quang đa giá mà chúng tôi sử dụng có độ nhạy là 97,9% và độ đặc hiệu là 93,1% với ngưỡng cắt từ 1,0 đến 2,8 U/ml và độ nhạy và độ đặc hiệu theo thứ tự lần lượt lên đến 98,3% và 97,5% đối với ngưỡng cắt trên 2,8 U/ml (5). Do đó, trong khi chúng tôi không thể xác định chẩn đoán HIT, các BN vẫn có nguy cơ rất cao bị HIT, đặc biệt là những người có hiệu giá kháng thể trên 2,8 U/ml.

Một khía cạnh khác của chẩn đoán HIT là sự hiện diện của huyết khối. Trong loạt ca của chúng tôi, chỉ có 4 BN (22,22%) có chẩn

đoán huyết khối trên lâm sàng. Trong bối cảnh COVID-19, tỷ lệ huyết khối trong số các trường hợp đã xác nhận và nghi ngờ HIT được báo cáo là khoảng 60% [3]. Một lý do có thể giải thích cho tỷ lệ huyết khối thấp của chúng tôi là do BN chưa kịp chẩn đoán, vì chúng tôi đã tiếp nhận một số lượng lớn BN COVID-19 nặng vào thời điểm đó. Hơn nữa, hầu hết các BN trong loạt bệnh của chúng tôi đã tử vong ngay sau khi có kết quả kháng thể HIT dương tính, càng hạn chế khả năng tìm kiếm huyết khối. Ngoài ra, nhiều BN của chúng tôi có số lượng tiểu cầu thấp và nồng độ D-Dimer cao ở mức ban đầu, trùng với các biểu hiện hình thành huyết khối sớm trong phòng thí nghiệm, đặc biệt là huyết khối vi mạch không thể phát hiện được bằng các hình ảnh học thông thường. Bên cạnh đó, số lượng tiểu cầu thấp, nồng độ D-Dimer cao và huyết khối là những phát hiện phổ biến ở BN COVID-19 nặng dù có hay không có HIT (6, 7). Do đó, các bác sĩ cần luôn lưu ý về HIT trong khi điều trị cho BN COVID-19 ngay cả khi không có triệu chứng, để có thể chỉ định và thực hiện các xét nghiệm kịp thời.

Hầu hết các BN trong báo cáo của chúng tôi đều điều trị với heparin liều cao, liên tục như trong các thủ thuật ECMO hoặc CRRT.

Tỷ lệ HIT dưới 1% ở cả CRRT và ECMO (8, 9). Một phân tích tổng hợp gần đây đã chỉ ra rằng trong khi tỷ lệ gộp của HIT trong COVID-19 gần bằng với những BN mắc các tình trạng bệnh lý khác, HIT thường gặp hơn ở những BN COVID-19 nguy kịch so với các bệnh lý khác điều trị tại ICU với tỷ lệ là 2,2% (3). Hơn nữa, theo phân tích tổng hợp đã đề cập trước đây, thời gian tiếp xúc với heparin trung bình là 13,5 ngày, tương đương với kết quả của chúng tôi ($13,33 \pm 8,42$ ngày) (3). Tuy nhiên, trong loạt ca của chúng tôi, có một BN chỉ được điều trị 3 ngày LMWH liều thấp để điều trị dự phòng huyết khối. Thông thường, nguy cơ HIT ở BN dùng LMWH dự phòng là khá thấp với tỷ lệ 0,2% so với nguy cơ liên quan đến việc sử dụng UFH (10). Tuy nhiên, trong các báo cáo trường hợp trước đây về HIT ở COVID-19 cũng đã ghi nhận ít nhất 5 BN chỉ được dùng LMWH ở liều dự phòng (3). Trong loạt trường hợp của chúng tôi, cũng có 1 BN chỉ được điều trị LMWH dự phòng trong 3 ngày. Hơn nữa, 1 BN được báo cáo là không tiếp xúc với heparin (11), gợi ý chẩn đoán HIT nguyên phát, một rối loạn tiền huyết khối được đặc trưng bởi sự hiện diện của kháng thể HIT mà không cần tiếp xúc với heparin trước đó. Nhìn chung, những phát hiện này cũng như các quan sát của chúng tôi cũng gợi ý rằng COVID-19 có thể làm tăng khả năng hình thành kháng thể HIT có hoặc không có yếu tố nguy cơ kinh điển của việc sử dụng UFH lâu dài, đặc biệt là điều trị tại ICU.

Vậy các yếu tố nguy cơ đối với sự hiện diện của kháng thể HIT ở BN COVID-19 nguy kịch là gì? Từ loạt trường hợp của chúng tôi, chúng tôi nghi ngờ rằng nhiễm

trùng thứ phát có thể đóng một vai trò quan trọng trong hiện tượng này. Mối liên quan giữa nhiễm trùng và kháng thể kháng PF4/Heparin đã được mô tả trong một số báo cáo, với những vi khuẩn thường được kết hợp với kháng thể HIT bao gồm *Staphylococcus aureus* và *Escherichia coli* (12). Các nghiên cứu in vitro cho thấy PF4 có thể liên kết với bề mặt vi khuẩn tích điện âm, do đó tạo ra các kháng thể nhắm mục tiêu vào các phức hợp PF4/polyanion, chẳng hạn như phức hợp PF4/Heparin (12). Một báo cáo in vivo cũng cho thấy tỷ lệ nhiễm trùng ở BN HIT tăng gấp 20 lần (13). Trong loạt trường hợp của chúng tôi, khoảng 2/3 số BN đã được chứng minh là bị nhiễm trùng với các tác nhân gây bệnh phổ biến nhất là *Acinetobacter baumannii* và *Klebsiella pneumoniae*. Mặc dù có rất ít bằng chứng về mối liên hệ giữa 2 loại vi khuẩn cụ thể này và HIT, nhưng chúng tôi nghi ngờ rằng chúng có thể đóng một vai trò quan trọng trong sự hình thành kháng thể kháng PF4/Heparin. Do *Acinetobacter baumannii* và *Klebsiella pneumoniae* cũng là những tác nhân gây bệnh viêm phổi bệnh viện khá phổ biến (14), chúng có thể là mối đe dọa quan trọng và nguy hiểm đối với những BN COVID-19 nguy kịch phải nằm viện dài ngày.

Phương thức điều trị HIT quan trọng nhất là thay thế heparin bằng một thuốc kháng đông khác để ngăn ngừa sự hình thành huyết khối và ngừng sản xuất kháng thể. Tuy nhiên, việc lựa chọn thuốc kháng đông tối ưu vẫn còn là vấn đề tranh cãi. Thông thường, thuốc kháng đông tác dụng trực tiếp, đặc biệt là thuốc ức chế thrombin trực tiếp như lepirudin, danaparoid hoặc argatroban được

sử dụng (15). Tuy nhiên, ở BN COVID-19, có nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến việc lựa chọn thuốc kháng đông. Thứ nhất, kháng thể kháng phospholipid là một phát hiện phổ biến trong COVID-19, với tỷ lệ lên đến 50% (16). Chúng tôi cũng phát hiện kháng thể kháng phospholipid ở 2 BN của chúng tôi. Các kháng thể kháng phospholipid có thể là một trở ngại trong chẩn đoán HIT, đặc biệt là khi các xét nghiệm chức năng không có sẵn (xét nghiệm phóng thích serotonin (SRA) và xét nghiệm hoạt hóa tiểu cầu phụ thuộc heparin (HIPA)), vì chúng cũng có thể gây ra giảm tiểu cầu và huyết khối. Hơn nữa, sự hiện diện của các kháng thể kháng phospholipid có thể hạn chế sự lựa chọn thuốc kháng đông. Theo một số nghiên cứu, thuốc kháng đông đường uống tác dụng trực tiếp có thể làm tăng nguy cơ hình thành huyết khối tái phát trong hội chứng kháng phospholipid (17, 18). Tuy nhiên, quan sát này chỉ có thể giới hạn ở huyết khối động mạch hoặc BN có hội chứng kháng phospholipid nguy cơ cao (16). Do đó, có sự khác biệt giữa các hướng dẫn được công bố trên toàn cầu về các tình trạng huyết khối khác liên quan đến hội chứng kháng phospholipid. Hơn nữa, hầu như không có nghiên cứu nào được thực hiện để làm rõ chiến lược điều trị tối ưu cho COVID-19 với kháng thể kháng phospholipid dương tính. Vì vậy, chúng tôi tin rằng thuốc chống đông tác dụng trực tiếp vẫn có thể được sử dụng cho BN COVID-19 có cả HIT và kháng thể kháng phospholipid và không có bằng chứng về huyết khối động mạch, cho đến khi có bằng chứng gợi ý khác.

Một khía cạnh khác của việc lựa chọn thuốc kháng đông ở BN COVID-19 bị HIT là hầu hết họ đều có nhu cầu thực hiện các can thiệp xâm lấn như CRRT hoặc ECMO. Ở những trường hợp này, hầu như luôn được chỉ định sử dụng thuốc kháng đông liên tục và thuốc kháng đông được sử dụng phải dễ theo dõi và điều chỉnh để cân bằng giữa nguy cơ chảy máu và huyết khối. Do đó, các thuốc kháng đông đường tiêm có phạm vi điều trị được xác định rõ ràng như lepirudin, argatroban hoặc bivalirudin thường được sử dụng (4). Tuy nhiên, đã có những báo cáo mới xuất hiện cho thấy rằng thuốc kháng đông đường uống như apixaban hoặc rivaroxaban có thể được sử dụng cho BN này, ít nhất là tạm thời, đặc biệt nếu các lựa chọn đường tiêm không có sẵn (19, 20). Cá nhân chúng tôi đã có kinh nghiệm sử dụng rivaroxaban mà không gặp vấn đề gì ở BN COVID-19 bị HIT chạy ECMO (21). Nhìn chung, chúng tôi tin rằng sự lựa chọn thuốc kháng đông ở BN COVID-19 có HIT dương tính, đặc biệt là những BN thực hiện các can thiệp như CRRT hoặc ECMO, vẫn là một câu hỏi mở và cần được điều tra kỹ lưỡng trong các nghiên cứu trong tương lai.

Cuối cùng nhưng không kém phần quan trọng, về tiên lượng, chỉ có 2 BN của chúng tôi sống sót. Tỷ lệ tử vong này vượt xa tỷ lệ tử vong được báo cáo riêng biệt của HIT và COVID-19 nguy kịch. Một nghiên cứu báo cáo rằng tỷ lệ tử vong ở BN COVID-19 có xét nghiệm HIT miễn dịch dương tính là 50%, cao hơn đáng kể so với tỷ lệ tử vong của tất cả BN COVID-19 cần chăm sóc ICU trong cùng nghiên cứu (22). Tuy nhiên, mối liên quan giữa HIT trên BN COVID-19 và

tiên lượng vẫn chưa rõ ràng, vì vẫn còn rất ít dữ liệu về nhóm BN cụ thể này.

V. KẾT LUẬN

Sự hiện diện kháng thể HIT là một biến chứng hiếm gặp nhưng có khả năng gây tử vong ở những BN COVID-19 nguy kịch, cụ thể hơn là những người cần chăm sóc ICU. Do những khó khăn trong chẩn đoán, các yếu tố nguy cơ chưa được phát hiện và sự không chắc chắn liên quan đến chiến lược điều trị tối ưu cho những BN này, các bác sĩ phải nhận diện sớm khả năng HIT trong điều trị COVID-19 để cải thiện kết quả điều trị. Ngoài ra, các nghiên cứu trong tương lai cần được tiến hành để làm rõ những bí ẩn vẫn còn ẩn giấu của tình trạng này, đặc biệt là các yếu tố nguy cơ và cách điều trị của nó.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **WHO COVID-19 Dashboard [Internet]. World Health Organization.** 2020. Available from: <https://covid19.who.int>.
2. **Bradbury CA, McQuilten Z. Anticoagulation in COVID-19. The Lancet.** 2022;399(10319):5-7.
3. **Uaprasert N, Tangcheewinsirikul N, Rojnuckarin P, Patell R, Zwicker JI, Chiasakul T.** Heparin-induced thrombocytopenia in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Blood Advances.* 2021;5(21):4521-34.
4. **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 Advances.* 2018;2(22):3360-92.
5. **Nagler M, Bakchoul T.** Clinical and laboratory tests for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2016;116(11):823-34.
6. **Rohlfing AK, Rath D, Geisler T, Gawaz M. Platelets and COVID-19.** *Hamostaseologie.* 2021;41(5):379-85.
7. **Rostami M, Mansouritorghabeh H.** D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert review of hematology.* 2020;13(11):1265-75.
8. **Pollak U.** Heparin-induced thrombocytopenia complicating extracorporeal membrane oxygenation support: Review of the literature and alternative anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2019;17(10):1608-22.
9. **Davenport A.** Heparin-induced thrombocytopenia during renal replacement therapy in the intensive care unit. *Crit Care.* 2008;12(3):158-.
10. **Martel N, Lee J, Wells PS.** Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood.* 2005;106(8):2710-5.
11. **Amara S.** Spontaneous Heparin-Induced Thrombocytopenia and COVID-19 Infection. *Blood.* 2021;138:4216.
12. **Krauel K, Pötschke C, Weber C, Kessler W, Fürll B, Ittermann T, et al.** Platelet factor 4 binds to bacteria, inducing antibodies cross-reacting with the major antigen in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117(4):1370-8.
13. **Grigorian A, Schubl S, Barrios C, Jr, Joe V, Dolich M, Lekawa M, et al.** Association of Heparin-Induced Thrombocytopenia With Bacterial Infection in Trauma Patients. *JAMA Surgery.* 2018;153(10):964-5.

14. **Jean S-S, Chang Y-C, Lin W-C, Lee W-S, Hsueh P-R, Hsu C-W.** Epidemiology, Treatment, and Prevention of Nosocomial Bacterial Pneumonia. *J Clin Med.* 2020;9(1):275.
15. **Ahmed I, Majeed A, Powell R.** Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J.* 2007;83(983):575-82.
16. **Taha M, Samavati L.** Antiphospholipid antibodies in COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *RMD Open.* 2021;7(2):e001580.
17. **Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan X-X, et al.** Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmunity Reviews.* 2018;17(10):1011-21.
18. **Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al.** Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365-71.
19. **Khalid S, Daw H.** The Role of Apixaban in the Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Cureus.* 2017;9(7):e1428-e.
20. **Larsen PB, Jørgensen M, Friis-Hansen L, Ingeberg S.** Apixaban used for the management of heparin-induced thrombocytopenia in a 72-year-old woman with lung cancer. *Clin Case Rep.* 2015;3(12):987-9.
21. **Phan XT, Nguyen TH, Tran TT, Huynh T-HT, Hoang T-HT, Nguyen V-CV, et al.** Suspected heparin-induced thrombocytopenia in a COVID-19 patient on extracorporeal membrane oxygenation support: a case report. *Thrombosis Journal.* 2020;18(1):37.
22. **Warrior S, Behrens E, Gezer S, Venugopal P, Jain S.** Heparin Induced Thrombocytopenia in Patients with COVID-19. *Blood.* 2020;136:17-8.